

Riktlinjer

för utredning, diagnostik och
behandling av immunbrister

Förord

Det kan finnas många orsaker till att en person drabbas av återkommande infektioner. En förklaring kan vara att man saknar eller har för lite av någon av de komponenter som ingår i vårt immunförsvar. Idag uppskattar vi att det finns cirka 40 000 personer i Sverige med någon form av avvikelse i sitt immunförsvar. Många, men inte alla, av dessa personer drabbas av återkommande infektioner. Många av dessa har primär immunbrist (PID) och flera har ännu inte fått diagnos och därigenom kanske inte korrekt behandling.

De riktlinjer Du nu har i Din hand har utarbetats av en arbetsgrupp inom SLIPI (Sveriges läkares intresseförening för primär immunbrist). Arbetsgruppen består av läkare med speciellt intresse för primära immunbristsjukdomar. I gruppen finns både barnläkare och olika specialister verksamma inom vuxenmedicin. PIO, patientorganisationen i Sverige för medfödda immunbristsjukdomar, har tagit del av riktlinjerna och givit värdefulla synpunkter när det gäller de primära immunbristerna.

Riktlinjerna skall ses som rekommendationer om vad som minst behöver utredas och följas upp. Av detta följer att varje patient måste bedömas individuellt och att utredning och/eller behandling kan behöva kompletteras. Riktlinjerna uppdateras med regelbundna intervall. Denna nu femte upplaga är utvidgad med fler primära immunbrister och även ett kapitel om immunglobulinbehandling vid immunbrist.

Primär immunbrist är inte så sällsynt som vi tidigare har trott. Det är lätt att förbise detta bland alla patienter som söker för infektioner. Vi behandlar den för tillfället aktuella infektionen, men glömmer kanske att fråga efter hur många infektioner som finns i patientens sjukhistoria. All kronisk lungsjukdom har inte sin orsak i rökning utan kan också vara resultatet av upprepade infektioner till följd av bakomliggande immunbrist. Det finns därför anledning att tro att många patienter som behöver behandling fortfarande är odiagnostiserade.

Det har känts särskilt angeläget att utforma riktlinjer då många läkare sällan överväger immunbrist som differentialdiagnos. Riktlinjerna ger förutsättningar för att patienterna får en likartad vård över hela landet.

Vi vill också informera om registret för immunbristsjukdomar, PIDcare. Detta register är skapat för att ge patienterna möjlighet till korrekt och likvärdig behandling i Sverige oavsett bostadsort. Det finns också information om många immunbristsjukdomar i Socialstyrelsens databas om ovanliga diagnoser.

*Riktlinjerna antogs första gången maj 2007 och har reviderats för fjärde gången våren 2015
En ny revidering skall ske senast maj 2017*

Innehåll

Bevisgraderingssystem	4
Varningstecken för primär immunbrist hos barn och vuxna	5
Antikroppsbrister	
X-kromosombunden agammaglobulinemi (Brutons sjukdom, XLA)	6
Variabel immunbrist (Common variable immunodeficiency, CVID)	8
IgG-subklassbrist	10
IgA-brist	12
Hyper-IgM-syndromet (HIGM)	14
Specifik antikroppsbrist	18
Kombinerade immundefekter	
Svår kombinerad immunbrist (Severe combined immunodeficiency, SCID)	22
Kombinerade immundefekter	24
DOCK8-brist (Dedicator of cytokinesis 8-deficiency)	26
Kombinerade immundefekter som del av syndrom	
Wiskott-Aldrichs syndrom (WAS)	28
Ataxia telangiectasia (AT)	30
22q11-deletionssyndromet (DiGeorges syndrom)	32
Hyper-IgE-syndromet (HIES med mutation i <i>STAT3</i> , HIES med mutation i <i>PGM3</i>)	34
Primära immunbrister med immundysreglering	
Familiär hemofagocyterande lymfohistiocytos (FHL)	36
Chediak-Higashis syndrom	38
Griscellis syndrom typ 2 (Partiell albinism med immundefekt)	40
XLP (X-kromosombundet lymfoproliferativt syndrom typ 1 & 2)	41
Immundefekt med ökad känslighet för mykobakterier	42
APECED (Autoimmun polyendokrinopati, candidiasis, ektodermal dysplasi)	44
Autoimmunt lymfoproliferativt syndrom (ALPS)	46
Granulocytdefekter	
Svår medfödd neutropeni (Severe congenital neutropenia, SCN)	48
Kronisk granulomatös sjukdom (Chronic granulomatous disease, CGD)	50
Defekter i det med medfödda immunsystemet	
IRAK4, MyD88, NEMO samt $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ brist	52
Kronisk mukokutan candidiasis	54
Autoinflammatoriska sjukdomar	
Autoinflammatoriska sjukdomar (Inklusive periodiska febrar)	56
PFAPA (Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome)	60
Komplementdefekter	
Defekter i komplementsystemet	62
Hereditärt, förvärvat och ACE-inducerat angioödem (HAE, AAE och ACEIAE)	64
Sekundära immunbrister	
Sekundär immunglobulinbrist och ställningstagande till immunglobulinbehandling	66
Splenektomi och aspleni hos barn	70
Vaccination vid splenektomi hos vuxna	72
Övrigt	
Behandling med immunglobulin vid immunbrist	74
D-vitaminbehandling vid ökad benägenhet för luftvägsinfektioner hos vuxna	78
Vaccinationer vid immunbrist	80
Antibiotikabehandling vid antikroppsbrist hos vuxna	82
Differentialdiagnoser vid IgG- och/eller IgA-brist	84

Bevisgraderingssystem

Vi har valt att använda samma bevisgraderingssystem som används i Svenska infektionsläkarföreningens vårdprogram, som i sin tur bygger på det system som den amerikanska infektionsläkarföreningen (IDSA) använder. Varje rekommendation består av en bokstav som anger dels om vi tillråder eller avråder, dels styrkan i rekommendationen. En romersk siffra anger vad rekommendationen grundas på och varje rekommendation ges inom parentes efter det aktuella påståendet.

Alla rekommendationer har inte och kan inte ha vetenskaplig underbyggnad. Beprövad erfarenhet har därför utgjort betydelsefull grund till de kompromisser som har varit nödvändiga.

STYRKA I

REKOMMENDATION DEFINITION

- A Bra bevis för att stödja en rekommendation om användning/åtgärd
- B Måttliga bevis för att stödja en rekommendation om användning/åtgärd
- C Svaga bevis till stöd för en rekommendation om användning/åtgärd
- D Måttliga bevis till stöd för en rekommendation mot användning/åtgärd
- E Bra bevis till stöd för en rekommendation mot användning/åtgärd

BEVISKVALITET DEFINITION

- I Bevis från ≥ 1 adekvat randomiserad och kontrollerad studie
- II Bevis från ≥ 1 väl designad klinisk studie (utan randomisering), från kohort eller analyserade fall/kontrollstudier (helst från >1 centrum), från multipla serier av fallbeskrivningar eller dramatiska resultat från okontrollerade experiment
- III Bevis från åsikter från respekterade auktoriteter, baserade på klinisk erfarenhet, deskriptiva studier, eller rapporter från expertkommittéer

Varningstecken för primär immunbrist hos barn och vuxna

Symtom

VARNINGSTECKEN FÖR PRIMÄR IMMUNBRIST (PID) HOS BARN

Stämmer ett eller flera av följande varningstecken in, bör utredning avseende primär immunbrist övervägas:

1. ≥ 6 otiter per år eller otiter med komplikation såsom kronisk perforation eller mastoidit
2. ≥ 2 sinuiter per år
3. Infektioner som inte läker på förväntat sätt under antibiotikabehandling
4. ≥ 2 pneumonier per år
5. Spädbarn som inte växer som förväntat
6. Återkommande hud- och mjukdelsinfektioner och/eller organabscesser
7. Uttalad kronisk oral och/eller kutan candidos
8. Infektioner med ovanlig lokalisering och/eller orsakade av ovanliga agens
9. ≥ 2 invasiva infektioner såsom osteomyelit, meningit eller sepsis
10. Känd primär immunbristsjukdom i familjen

Steg 1

FÖRSLAG TILL UTREDNING VID UPPREPADE BAKTERIELLA INFEKTIONER

- Hb, LPK, diff och TPK
- Immunglobulinkvantifiering: IgG, IgA, IgM
- Dokumentation av infektionsfrekvens – Infektionsdagbok
- Tillväxtkurva

Steg 2

Kontakta specialist inom området

Symtom

VARNINGSTECKEN FÖR PRIMÄR IMMUNBRIST (PID) HOS VUXNA

Stämmer ett eller flera av följande varningstecken in, bör utredning avseende primär immunbrist övervägas:

1. ≥ 4 antibiotikakrävande luftvägsinfektioner per år under 2–3 år, exempelvis otitis media, sinuit, bronkit eller pneumoni
2. Dålig eller utebliven effekt vid behandling med antibiotika eller upprepade recidiv
3. ≥ 2 svåra bakteriella infektioner, såsom osteomyelit, meningit, sepsis eller mjukdelsinfektioner
4. ≥ 2 röntgenverifierade sinuiter eller pneumonier under en period av 3 år
5. Infektioner med ovanlig lokalisering och/eller orsakade av ovanliga agens
6. Känd primär immunbristsjukdom i familjen

Steg 1

FÖRSLAG TILL UTREDNING VID UPPREPADE BAKTERIELLA INFEKTIONER

- Hb, LPK, diff och TPK
- Immunglobulinkvantifiering: IgG, IgA, IgM
- IgG-subklasser: IgG1 – IgG4
- Dokumentation av infektionsfrekvens – Infektionsdagbok

Steg 2

Kontakta specialist inom området

X-kromosombunden agammaglobulinemi

(Brutons sjukdom, XLA)

Definition

ICD-10: D80.0A

Incidens: 1:70 000–300 000 nyfödda

SÄKER DIAGNOS

Pojke/man med inga eller mycket lågt antal B-celler och

- Påvisad mutation i *BTK* (genen för Brutons tyrosinkinasa) eller
- Avsaknad av btk-proteinet (flödescytometri)

TROLIG DIAGNOS

- Pojke/man med inga eller mycket lågt antal B-celler (CD19/CD20)
- Debut av bakteriella infektioner under första levnadsåren
- s-IgG, s-IgA, och s-IgM kraftigt sänkta efter att maternellt s-IgG är konsumerat. s-IgG ofta <2 g/l och närmast totalt avsaknad av s-IgA och s-IgM
- Manlig släkting på mors sida med påvisad mutation i *BTK*

Differentialdiagnos

- Autosomt recessiva former av agammaglobulinemi som
 - Defekt immunglobulinmolekyl μ -kedja (mutation i *IGHM*-genen)
 - λ 5-brist (mutation i *IGLL1*-genen)
 - Ig α -brist (CD79a-brist) (mutation i *CD79A*)
 - Ig β -brist (CD79b-brist) (mutation i *CD79B*)
 - BLNK (B-cell linker protein) -defekt (mutation i *BLNK*)
 - TACI (transmembranaktivator och CAML-interaktör) -defekt (mutation i *TNFRSF13B*)
 - CD19-defekt
- Variabel immunbrist (CVID)
- Andra orsaker till immunglobulinbrist, se kapitlet Differentialdiagnoser vid IgG- och/eller IgA-brist

Sjukdomspanorama/Fynd

- Sjukdomsdebut vanligen vid 4–8 månaders ålder, undantagsvis under andra levnadsåret
- Upprepade och långdragna bakteriella luftvägsinfektioner
- Ökad risk för allvarliga bakteriella infektioner som sepsis och meningit
- Speciella problem:
 - Kronisk kolonisering med *H. influenzae* i luftvägar och konjunktiva

- Encefalit av oklar genes möjligen på basen av infektion (särskilt enterovirus) eller autoimmun process. Ofta långsamt insjuknande där symtomen kan vara vaga, t.ex. utvecklingsförsening och/eller skolsvårigheter
- Infektioner med olika mykoplasmaarter i luftvägar, urinvägar och leder
- Ökad frekvens av tarminfektioner
- Ökad förekomst av autoimmuna sjukdomar
- Avsaknad av tonsiller och små eller icke palpabla lymfkörtlar
- Avsaknad eller låg nivå av specifika antikroppar mot tidigare vaccinationer eller efter genomgången infektion
- Antalet perifera B-lymfocyter (CD19/CD20) är vanligtvis mycket lågt men kan i enskilda fall vara normalt
- Nedsatt funktion och/eller nedsatt antal av T-lymfocyter kan förekomma i sällsynta fall

Utredning

Görs i samråd med specialist inom PID.

PROVTAGNING

- Hb, LPK, diff, TPK
- SR, CRP
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- S-kreatinin
- s-IgG, s-IgA, s-IgM
- Lymfocytpopulationer CD3, CD4, CD8, CD19 och CD56
- Analys av antikroppar mot smittämnen patienten vaccinerats mot eller varit infekterad med t.ex. pneumokocker, hemofilus, tetanus och polio
- Vid encefalit
 - MR hjärna
 - Likvoranalys inkluderande bakteriell odling och PCR avseende tänkbara neurotrofa virus framför allt herpesgruppen, JC-virus, astrovirus och enterovirus
- Vid kronisk diarré
 - mikrobiologisk diagnostik
 - överväg utredning för inflammatorisk tarmsjukdom
- DNA-baserad analys för att finna sjukdomsframkallande mutation

INFÖR IMMUNGLOBULINBEHANDLING

- Spara 0-prov (serum)
- HBsAg och PCR avseende HIV och HCV

ÖVRIGA UNDERSÖKNINGAR

- Lungfunktion (dynamisk och statisk spirometri samt diffusionskapacitet och inertgasutsköljning om det är tillgängligt)
- Tillväxtkurva hos barn, vikt hos vuxna
- Erbjud genetisk vägledning och anlagsbärardiagnostik till vuxna kvinnliga släktingar

Behandling

IMMUNGLOBULINBEHANDLING

- Substitution med immunglobulin. Startdos 100 mg per kg kroppsvikt/vecka. Eftersträva höga s-IgG värden, >10 g/l som dalvärde. V.b öka dosen till 150–200 mg per kg kroppsvikt/vecka **(AI)**. Höga serumkoncentrationer av IgG minskar risken för bakteriella infektioner **(BII)**. Eventuellt utgör höga s-IgG också profylax mot encefalit **(CIII)**. Se kapitlet om immunglobulinbehandling för mer information

ÖVRIG BEHANDLING

- Adekvat antibiotikabehandling
 - Eventuell långtidsbehandling med lämpligt antibiotikum
 - Vid kronisk lungskada följs de råd som gäller för andningsvård vid cystisk fibros med dränage och intermitterant antibiotikabehandling i sepsisdos **(AIII)**
- Kontraindikation: Levande vaccin **(BIII)**
- Vid behov kontakt med fysioterapeut, dietist och/eller kurator

Kontroller

6 månader

- Hb, LPK, diff, TPK
- SR, CRP
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- s-IgG, s-IgA, s-IgM

12 månader och därefter som årlig kontroll

- Som vid 6 månader
- Spara serum

Vart 3:e år, om inte kliniskt motiverat tidigare

- Lungfunktion

REFERENSLISTA

1. Abrahamsen TG, Sandersen H, Bustnes A. Home therapy with subcutaneous immunglobulin infusions in children with congenital immunodeficiencies. *Pediatrics* 1996;98:1127-31.
2. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL et al Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol*. 2014;5:162.
3. Broides A, Yang W, Conley ME. Genotype/phenotype correlations in X-linked agammaglobulinemia. *Clin Immunol* 2006;118:195-200.
4. Bruton OC. Agammaglobulinemi. *Pediatrics* 1952;9:722-727.
5. Conley ME, Broides A, Hernandez-Trujillo V, et al. Genetic analysis of patients with defects in early B-cell development. *Immunol Reviews* 2005;203:216-234.
6. Conley ME, Howard V. Clinical findings leading to the diagnosis of X-linked agammaglobulinemia. *Pediatrics* 2002;141:566-71.
7. Orange JS, Belohradsky BH, Berger M, et al. Evaluation of correlation between dose and clinical outcomes in subcutaneous immunglobulin replacement therapy. *Clin Exp Immunol* 2012;169:172-81.
8. Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, et al. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: a meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol* 2010;137:21-30.
9. Schmidt NW, Thieu VT, Mann BA, et al. Bruton's tyrosine kinase is required for TLR-induced IL-10 production. *Immunol* 2006;177:7203-10.
10. Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, et al. X-linked agammaglobulinemia: Report on a United States registry of 201 patients. *Medicine* 2006;85:193-202.
11. Ziegner UH, Kobayashi RH, Cunningham-Rundles C, et al. Progressive neurodegeneration in patients with primary immunodeficiency disease on IVIG treatment. *Clin Immunol* 2002;102:19-24.

Variabel immunbrist

(Common variable immunodeficiency, CVID)

Definition

ICD-10: D83.0

Prevalens hos vuxna: 1:20 000

- s-IgG <3 g/l, s-IgA <0,07 g/l och normal eller sänkt nivå av s-IgM
- >4 års ålder
- Exklusionskriterier, se kapitlet Differentialdiagnoser

IgG/IgA-SÄNKNING, ICD-10: D80.6 (EJ CVID)

- s-IgG från 3 g/l upp till nedre referensområdet och s-IgA mellan 0,07 g/l och/eller nedre referensområdet för laboratoriet
- >4 års ålder
- Exklusionskriterier, se kapitlet Differentialdiagnoser vid IgG-och/eller IgA-brist

Sjukdomspanorama/Fynd

- Sjukdomsdebut oftast vid 10–30 års ålder, men även yngre (>4år) och äldre kan insjukna
- Upprepade/långdragna bakteriella luftvägsinfektioner
- Ökad frekvens av lungsjukdom/lungskada
- Ökad risk för allvarliga bakteriella infektioner som sepsis och meningit
- Kronisk kolonisering med *H. influenzae* i luftvägar och konjunktiva
- Ökad frekvens av tarminfektioner
- Ökad förekomst av autoimmuna sjukdomar
- Ökad risk för granulomutveckling (sarkoidosliknande) vanligast i lungor, lymfkörtlar, lever och mjälte
- Viss ökad risk för malignitet (lymfom och ventrikelcancer)
- Infektioner med olika mykoplasmaarter i luftvägar, urinvägar och leder
- Encefalit av oklar genes möjligen på basen av infektion (t.ex. enterovirus) eller autoimmun process. Ofta långsamt insjuknande där symtomen kan vara vaga t.ex. utvecklingsförsening och skolsvårigheter
- Avsaknad eller låg nivå av specifika antikroppar mot tidigare vaccinationer eller genomgången infektion
- Leukocyter och trombocyter kan vara sänkta
- Antalet perifera B-lymfocyter (CD19) kan variera, från normalt, till att helt saknas
- Nedsatt funktion och/eller nedsatt antal av T-lymfocyter kan förekomma

Utredning

Görs i samråd med specialist inom PID.

PROVTAGNING

- Hb, LPK, diff, TPK

- SR, CRP
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- S-kreatinin
- Urinsticka
- s-IgG, s-IgA, s-IgM
- s-anti-IgA
- s-IgG-subklasser (IgG1, IgG2, IgG3 och IgG4)
- Lymfocytpopulationer CD3, CD4, CD8, CD19 och CD56
- Fraktionerade proteiner
- B12 och folat
- TSH och tyroxin (T4)
- Screening för komplementbrist. För val av metoder se under Utredning i kapitlet om Komplementdefekter

INFÖR IMMUNGLOBULINBEHANDLING

- Spara 0-prov (serum)
- HBsAg och PCR avseende HIV och HCV

ÖVRIGA UNDERSÖKNINGAR

- Vikt hos vuxna, tillväxtkurva hos barn
- CT thorax och övre buk med frågeställning tymom, patologiska lymfkörtlar och granulom i lever och mjälte. HRCT lungor vid misstanke om lungskada. CT kan ersättas av lungröntgen och ultraljud buk hos patienter med milda symtom
- Lungfunktion (dynamisk och statisk spirometri samt diffusionskapacitet och där det finns tillgång till inertgasutsköljning)
- Benmärgsundersökning (uteslut malignitet och fråga efter antalet plasmaceller)

EFTER INDIVIDUELL BEDÖMNING

- CT sinus
- Screening för subklassspecifik antikropsbrist
- Pneumokockantikroppar
- Haemophilusantikroppar

Vid luftvägsinfektion

- NPH- och/eller sputumodling
- Mykoplasma species (PCR)

Vid tarmsymtom

- Faecesodling
- Faeces-PCR analys för protozoer eller Faecesmikroskopi (cystor och maskägg)
- Vid misstanke om Giardia och negativ PCR eller faecesmikroskopi, tag px från duodenum
- Clostridium difficile-cytotoxin
- Överväg inflammatorisk tarmsjukdom, proteinförlorande enteropati och celiaki

Vid urinvägssymtom

- Urinsticka/odling
- Mykoplasma hominis/Ureaplasma urealyticum PCR och/eller odling (i urin)

Behandling

INDIKATION FÖR IMMUNGLOBULINBEHANDLING (AI)

- Samtliga patienter med CVID skall erhålla immunglobulinbehandling för att normalisera s-IgG mätt som dalvärde (AI)
- Syftet är att reducera antalet infektioner och därmed åtföljande organskada (AI)
- Förekomst av anti-IgA-antikroppar utgör ett observandum inför behandling. Vanligtvis utgör förekomsten av dessa antikroppar inget hinder för subkutan immunglobulinbehandling, men vid intravenös behandling skall försiktighet iakttas (BIII)

IMMUNGLOBULINBEHANDLING

- Flertalet patienter behandlas subkutant eller intravenöst
- Rekommenderad dos är 100 mg per kilo kroppsvikt/vecka (AI)
- Förstahandsalternativ: 100 mg per kilo kroppsvikt/vecka givet som subkutana infusioner (SCIG) (AI)
- Vid nedsatt lungfunktion eller fortsatt hög infektionsfrekvens överväg att höja dosen till 150–200 mg per kg kroppsvikt/vecka (AII)
- I sällsynta fall vid ökade förluster av s-IgG, särskilt vid inflammatorisk tarmsjukdom, kan dosen behöva ökas ytterligare (AIII)
- Initialt kan man ge behandlingen tätare för att snabbt höja s-IgG-nivåerna, t.ex. genom dagliga subkutana infusioner (100 mg per kg kroppsvikt) under fem dagar, därefter veckovisa infusioner enligt ovan (CIII). Se kapitlet om immunglobulinbehandling för mer information

ÖVRIG BEHANDLING

- Vid behov kontakt med fysioterapeut, dietist, kurator, lungspecialist och/eller gastroenterolog
- Vid granulom överväg steroider (BIII)

- Vid tecken på bakteriell luftvägsinfektion bör man vara liberal med antibiotika och med lång behandlingstid
- Efter enskild bedömning kan det vara aktuellt att ge vaccination mot pneumokocker, haemophilus och influensa, då detta hos vissa patienter kan minska infektionsfrekvensen

Kontroller

VID IMMUNGLOBULINBEHANDLING

6 månader

- Hb, LPK, diff, TPK
- CRP
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- S-kreatinin
- s-IgG, s-IgA, s-IgM
- Utvärdering av infektionsfrekvens och eventuellt nyttillkomna symtom som tecken på autoimmunitet, ledsjukdom och inflammatorisk tarmsjukdom

12 månader och därefter som årlig kontroll

- Hb, LPK, diff, TPK
- CRP
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- S-kreatinin
- s-IgG, s-IgA, s-IgM
- s-anti-IgA
- Utvärdering av infektionsfrekvens och eventuellt nyttillkomna symtom som tecken på autoimmunitet, ledsjukdom och inflammatorisk tarmsjukdom

EFTER INDIVIDUELL BEDÖMNING

Vart 3:e år, om inte kliniskt motiverat tidigare

- Lungfunktion

REFERENSLISTA

1. Ammann AJ, Ashman RF, Buckley RH, et al. Use of Intravenous gamma-globulin in antibody immunodeficiency: Results of a multicenter controlled trial. *Clin Immunol Immunopathol* 1982;22:60-7.
2. Ardeniz Ö, Cunningham-Rundles C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2009;133:198-207.
3. Berger M. Principles of and advances in immunglobulin replacement therapy for primary immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:413-37.
4. Busse PJ, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *Allergy Clin Immunol* 2002;109:1001-4.
5. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. *Clin Immunol* 1999;93:190-7.
6. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 Patients. *Clin Immunol* 1999;92:34-48.
7. Cunningham-Rundles C, Siegal FP, Smithwick EM, et al. Efficacy of intravenous immunglobulin in primary humoral immunodeficiency disease. *Ann Intern Med* 1984;101:435-9.
8. Eijkhout HW, van Der Meer JW, Kallenberg CG, et al. The effect of two different dosages of intravenous immunglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. A randomized, double-blind, multicenter crossover trial. *Ann Intern Med* 2001;135:165-74.
9. Hermaszewski RA, Webster AD. Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications. *Q Med* 1993;86:31-42.
10. Hill, LE. Clinical features of hypogammaglobulinemia. In "Hypogammaglobulinemia in the United Kingdom". Medical Research Council Series SRS 1971;310:9-34.
11. Janeway CA, Apt L, Gitlin D. Agammaglobulinemia. *Trans Assoc Am Physicians* 1953;66:200-2.
12. Mellemkjaer L, Hammarstrom L, Anderssen V, et al. Cancer risk among patients with IgA deficiency or common variable immunodeficiency and their relatives: a combined Danish and Swedish study. *Clin Exp Immunol* 2002;130:495-500.
13. Oksenhendler E, Gérard L, Fieschi C, et al. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clin Infect Dis* 2008;15:1547-54.
14. Pirofsky B. Intravenous immune globulin therapy in hypogammaglobulinemia. A review. *Am Med* 1984;30:53-60.
15. Quinti I, Soresina A, Spadaro G, et al. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2007;27:308-16.
16. Roifman CM, Lederman HM, Lavi S, et al. Benefit of intravenous IgG replacement in hypogammaglobulinemic patients with chronic sinopulmonary disease. *Am Med* 1985;79:171-4.
17. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, Ferry B, Witte T, Eren E, et al. The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood* 2008;111:77-85.
18. Yong P, Tarzi M, Chua I, et al. Common variable immunodeficiency: An update on etiology and management. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:367-386.

IgG-subklassbrist

Definition

ICD-10: D80.3

Uppskattad prevalens hos vuxna: 1:250–500

- Minst två låga värden av samma IgG-subklass med minst 12 veckors intervall under infektionsfri period
- >4 år. En del barn kan normalisera sitt s-IgG-subklassvärde några år senare, varför en definitiv diagnos inte bör ställas före skolåldern
- Exklusionskriterier, se kapitlet Differentialdiagnoser

Vuxna (äldre än 18 år)

- s-IgG1 <2,8 g/l
- s-IgG2 <1,15 g/l
- s-IgG3 <0,24 g/l
- s-IgG4: sänkt nivå saknar klinisk relevans

Barn 3–18 år

	3–6 år	6–9 år	9–18 år
IgG1	<2,7 g/l	<3,5 g/l	<3,7 g/l
IgG2	<0,65 g/l	<0,85 g/l	<1,00 g/l
IgG3	<0,16 g/l	<0,20 g/l	<0,22 g/l

Sjukdomspanorama/Fynd

- Full hälsa
- Upprepade och kroniska luftvägsinfektioner
- Ökad frekvens av lungsjukdom/lungskada

Utredning

- Infektionsdagbok
- Remiss till barnläkare om förutsättningar finns enligt "Varningstecknen" för barn på sid 5
- Utredning i samråd med specialist inom PID

PROVTAGNING

- Hb, LPK, diff, TPK
- SR, CRP
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- S-kreatinin
- s-IgG, s-IgA, s-IgM
- s-IgG-subklasser (IgG1, IgG2, IgG3 och IgG4)
- Fraktionerade proteiner
- B12 och folat
- TSH och tyroxin (T4)

INFÖR IMMUNGLOBULINBEHANDLING

- Spara 0-prov (serum)
- HBsAg och PCR avseende HIV och HCV

EFTER INDIVIDUELL BEDÖMNING

- Screening för subklassspecifik antikropsbrist
- Screening för komplementbrist (klassiska och alternativa vägen)
- Lungfunktion (dynamisk och statisk spirometri, samt diffusionskapacitet och om tillgång: inertgasutsköljning)
- Röntgen pulm, CT sinus
- Vaccination mot pneumokocker och/eller Hib, med mätning av antikropssvaret före och 3–6 veckor efter vaccinationen

Vid luftvägsinfektion

- Sputum och/eller NPH-odling

Behandling

- Vid tecken på bakteriell luftvägsinfektion bör man vara liberal med antibiotika
- Efter enskild bedömning kan det vara aktuellt att ge vaccination mot pneumokocker och influensa, då detta hos vissa patienter kan minska infektionsfrekvensen

INDIKATION FÖR IMMUNGLOBULINBEHANDLING (BII)

Inför eventuell immunglobulinbehandling måste behandlingsbehovet dokumenteras.

- Patienten skall föra infektionsdagbok
- ≥ 4 antibiotikakrävande luftvägsinfektioner årligen under minst två år hos vuxna
- Underliggande tecken på lungsjukdom/lungskada stärker behandlingsindikationen
- I övrigt efter individuell bedömning. Se kapitlet om immunglobulinbehandling för mer information

IMMUNGLOBULINBEHANDLING

- Rekommenderad initial dos är 100 mg per kg kroppsvikt/vecka (BII). Vid tillfredställande kliniskt svar kan dosen försöksvis sänkas till 50 mg per kg kroppsvikt/vecka. Det finns dock inga studier som visar på effekt för den lägre dosen 50 mg/kg/vecka men det finns klinisk erfarenhet från flera kliniker att vuxna patienter med IgG subklassbrist har svarat tillfredsställande på den lägre dosen (CIII)
- Vid svår lungfunktionsskada och fortsatt hög bakteriell infektionsfrekvens kan immunglobulindosen behöva ökas till 150–200 mg per kg kroppsvikt/vecka (CIII)

UTVÄRDERING AV BEHANDLINGSEFFEKT

- Innan immunglobulinbehandling påbörjas skall patienten informeras om att denna planeras under en begränsad tid, vanligen 12–18 månader. Därefter görs ett uppehåll i behandlingen för att utvärdera effekten. Upphållet bör vara minst 6 månader, om möjligt längre
- Patienten skall föra infektionsdagbok. Bakteriella infektioner skall verifieras
- Patienter med gravt nedsatt lungfunktion ($FEV_1 < 30\%$) och positivt terapivar på immunglobulinbehandling är undantagna från behandlingsuppehåll
- Vid ökad frekvens av antibiotikakrävande lufvägsinfektioner (se ovan) under behandlingsuppehållet återinsättes immunglobulinbehandlingen tidigare. Indikationen stärks för återinsättande om patienten har underliggande lungsjukdom, t.ex. astma, KOL eller om lungfunktionen försämras
- Efter individuell bedömning kan ett nytt kontrollerat behandlingsuppehåll vara lämpligt att överväga efter 3–5 år. Därefter kan eventuellt ytterligare behandlingsuppehåll göras med längre tidsintervall efter individuell bedömning. Med kontrollerat behandlingsuppehåll menas att patienten följs med infektionsdagbok och regelbundna kontroller, samt att man dokumenterar alla infektioner med luftvägsödlingar (sputum och NPH) och vid behov blodprover (CRP och LPK) och röntgen

ÖVRIG BEHANDLING

- Vid behov kontakt med fysioterapeut, dietist och/eller kurator

Kontroller

VID IMMUNGLOBULINBEHANDLING

6 månader

- Hb, LPK, diff, TPK
- CRP
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- S-kreatinin
- s-IgG, s-IgA, s-IgM
- s-IgG-subklasser (IgG1, IgG2, IgG3 och IgG4)
- Utvärdering av infektionsfrekvens

12 månader och därefter som årlig kontroll

- Hb, LPK, diff, TPK
- CRP
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- S-kreatinin
- s-IgG, s-IgA, s-IgM
- s-IgG-subklasser (IgG1, IgG2, IgG3 och IgG4)
- Utvärdering av infektionsfrekvens och eventuellt nyttillkomna symtom

IgG-SUBKLASSBRIST UTAN IMMUNGLOBULINBEHANDLING

MED SYMPTOM

1–3 års intervall beroende på den kliniska bilden

- Hb, LPK, diff, TPK
- CRP
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- S-kreatinin
- s-IgG, s-IgA, s-IgM
- s-IgG-subklasser (IgG1, IgG2, IgG3 och IgG4)
- Utvärdering av infektionsfrekvens
- Lungfunktion

UTAN SYMPTOM

- Patienten skall informeras om komplikationer till immunbristen
- Återbesök vid behov

REFERENSLISTA

1. Abdou NI, Greenwell CA, Mehta R, et al. Efficacy of intravenous immunglobulin for immunglobulin G subclass and/or antibody deficiency in adults. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;149:267-274.
2. Abrahamian F, Agrawal S, Gupta S. Immunological and clinical profile of adult patients with selective immunglobulin subclass deficiency: response to intravenous immunglobulin therapy. *Clin Exp Immunol* 2010;159:344-350.
3. De Gracia J, Rodrigo MJ, Morell F, et al. IgG subclass deficiencies associated with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:650-655.
4. Kidon Iancovici M, Handzel TZ, Schwartz R, et al. Symptomatic hypogammaglobulinemia in infancy and childhood – clinical outcome and in vitro immune responses. *BMC Fam Prac* 2004;23:1-7.
5. Kutukculer N, Neslihan Eder K, Ozlem D, et al. Increases in serum immunglobulins to age-related normal levels in children with IgA and/or IgG subclass deficiency. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:167-173.
6. Morell A. Clinical relevance of IgG subclass deficiencies. *Ann Biol Clin (Paris)* 1994;52:49-52.
7. Olinder-Nielsen AM, Granert C, Forsberg P, et al. Immunglobulin prophylaxis in 350 adults with IgG subclass deficiency and recurrent respiratory tract infections: A long-term follow-up. *Scand Infect Dis* 2007;39:44-50.

IgA-brist

Definition

ICD-10: D80.2

Prevalens hos vuxna: 1:600

- s-IgA <0,07 g/l och normal nivå av s-IgM och normal eller förhöjd nivå av s-IgG
- >4 år. En del barn kan normalisera sitt s-IgA några år senare, varför en definitiv diagnos inte bör ställas före 12 års ålder
- Exklusionskriterier, se kapitlet Differentialdiagnoser

IgA-SÄNKNING, ICD-10: D80.6

- s-IgA mellan 0,07 g/l och nedre referensområdet för laboratoriet
- >4 års ålder
- Exklusionskriterier, se kapitlet Differentialdiagnoser
- IgA sänkning saknar känd klinisk betydelse

Sjukdomspanorama/Fynd

- Full hälsa
- Ökad frekvens och/eller duration av luftvägsinfektioner, framför allt virusinfektioner
- Ökad frekvens av autoimmuna sjukdomar framför allt celiaki, tyroideasjukdomar, diabetes mellitus typ I och SLE
- Eventuellt senare utveckling av CVID (1:50)
- Normalt eller nedsatt vaccinationssvar avseende IgG-antikroppar mot polysackaridantigener

Utredning

- Infektionsdagbok
- Remiss till barnläkare om förutsättningar finns enligt "Varningstecknen" för barn på sid 5
- Utredning i samråd med specialist inom PID

PROVTAGNING

- Hb, LPK, diff, TPK
- SR, CRP
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- S-kreatinin
- s-IgG, s-IgA, s-IgM
- s-anti-IgA
- s-IgG-subklasser (IgG1, IgG2, IgG3 och IgG4)
- Fraktionerade proteiner
- B12 och folat
- TSH och tyroxin (T4)
- S-anti-transglutaminas antikroppar IgG

EFTER INDIVIDUELL BEDÖMNING

- Screening för subclassspecifik antikropsbrist
- Sekretoriskt IgA
- Screening för komplementbrist (klassiska och alternativa vägen)
- Spirometri

Vid luftvägsinfektion

- Sputum och/eller svalgodling
- Röntgen lungor och CT sinus

Vid tarmsymtom

- Faecesodling
- Faeces-PCR analys för protozoer
- Faecesmikroskopi (cystor och maskägg)
- Vid misstanke om Giardia och negativ faecesmikroskopi tag px från duodenum
- Clostridium difficile-cytotoxin
- Överväg inflammatorisk tarmsjukdom och celiaki

Behandling

VID FREKVENTA INFEKTIONER

- Antibiotika – bakteriella infektioner behandlas på sedvanligt sätt
- Vid sinuiter bedömning/åtgärd av ÖNH specialist
- Efter enskild bedömning kan det vara aktuellt att ge vaccination mot pneumokocker och influensa
- Vid behov kontakt med fysioterapeut för sekretmobiliserande åtgärder
- Enstaka patienter med frekventa bakteriella infektioner kan ha nytta av immunglobulinbehandling men det finns inga kontrollerade studier som visar detta (CIII). För behandlingsstrategi, dosering och kontroller se kapitlet om IgG-subklassbrist

Övrigt

- Skriftlig information till patienten inför eventuell blodtransfusion vid förekomst av anti-IgA antikroppar

Kontroller

MED SYMTOM

1–3 års intervall beroende på den kliniska bilden

- Hb, LPK, diff, TPK
- CRP
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- S-kreatinin
- s-IgG, s-IgA, s-IgM
- s-anti-IgA
- s-IgG-subklasser (IgG1, IgG2, IgG3 och IgG4)
- B12 och folat
- TSH och tyroxin (T4)
- Utvärdering av infektionsfrekvens
- Tänk på övriga autoimmuna tillstånd, såsom SLE, celiaki

UTAN SYMTOM

- Patienten skall informeras om ökad risk för vissa sjukdomar och infektioner vid IgA-brist
- Återbesök vid behov

REFERENSLISTA

1. Aghamohammadi A, Mohammadi J, Parvaneh N, et al. Progression of selective IgA deficiency to common variable immunodeficiency. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;147:87-92.
2. Burrows PD, Cooper MD. IgA deficiency. *Adv Immunol* 1997;65:245-76.
3. Edwards E, Razi S, Cunningham-Rundles C. IgA deficiency: Clinical correlates and responses to pneumococcal vaccine. *Clin Immunol* 2004;111:93-7.
4. Ferreira A, Garcia Rodríguez MC, Lopez-Trascasa M, et al. Anti-IgA antibodies in selective IgA-deficiency and in primary immunodeficient patients treated with immunglobulin. *Clin Immunol Immunopathol* 1988;47:199-20.
5. Gustafson R, Gardulf A, Granert C, et al. Prophylactic therapy for selective IgA deficiency. *Lancet* 1997;350:865.
6. Koistinen J. Selective IgA deficiency in blood donors. *Vox Sang* 1975;29:192.
7. Laschinger C, Shepherd FA, Naylor DH. Anti-IgA-mediated transfusion reactions in Canada. *Can Med Assoc J* 1984;130:141-144.
8. McGowan KE, Lyon ME, Butzner JD. Celiac disease and IgA deficiency: Complications of serological testing approaches encountered in the clinic. *Clin Chemistry* 2008;54:1203-9.
9. Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1161-78.

Hyper-IgM-syndromet

(HIGM)

Definition

ICD-10: D80.5

Incidens: minst 1:500 000 nyfödda

Hyper IgM syndrom (HIGM) utgör en heterogen grupp av immunbristsjukdomar som beror på defekt immunglobulin-klassbyte (class switch recombination, CSR) från IgM till IgG, IgA och IgE produktion, vilket leder till lågt s-IgG och s-IgA med höga eller normala s-IgM-nivåer. Sjukdomarna kan ärvas X-kromosombundet eller autosomt recessivt.

PRAKTISK INDELNING

- Kombinerade T- och B-cellsdefekter
 - CD40-liganddefekt (CD40L, CD154), X-kromosombunden form, utgör cirka 75 % av alla HIGM
 - CD40-defekt, denna och övriga former nedan har autosomt recessiv nedärvning
 - PASLI-defekt aktivering av fosfatidylinositol-3-fosfataser med mutation i *PIK3CD* eller *PIKR1*
- B-cellsdefekter
 - AID
 - AID C-terminal
 - UNG
 - NFkB
 - PMS2

Det finns ytterligare orsaker till HIGM som ännu inte är molekylärgenetiskt definierade.

SÄKER DIAGNOS

- Patient med upprepade bakteriella, och/eller opportunistiska infektioner, lågt s-IgG och s-IgA, med högt eller normalt s-IgM samt dessutom ett av följande
 - Manlig patient med påvisad mutation i genen för CD40L
 - Manlig eller kvinnlig patient med mutation i någon av generna som kodar för AID, CD40, AID C-terminal, UNG, NFkB eller PMS2

TROLIG DIAGNOS

- S-IgG och s-IgA kraftigt sänkta, med normalt eller högt s-IgM efter att maternellt IgG är konsumerat hos en
 - Manlig eller kvinnlig patient med debut av bakteriella och/eller opportunistiska infektioner under de första levnadsåren

Differentialdiagnos

Flera hypogammaglobulinemier kan utgöra differentialdiagnoser såsom

- X-kromosombunden agammaglobulinemi (Brutons sjukdom, XLA)
- CVID
- Autosomt recessiva former av hypogammaglobulinemi såsom
 - Defekt immunglobulinmolekyl μ -kedja (Mutation i *IGHM*-genen)
 - λ -brist (Mutation i *IGLL1*-genen)
 - BLNK (B-cell linker protein) -defekt
 - TACI (transmembranaktivator och CAML-interaktör) -defekt
 - CD19-defekt
- SCID och CID
- Transient hypogammaglobulinemia
- Vissa DNA-reparationssjukdomar såsom ataxia-telangiek-tasia och Nijmegen breakage syndrome kan ibland ge en HIGM-liknande bild
- Kongenitalt rubellasyndrom har i enstaka fall visat HIGM-liknande bild

Sjukdomspanorama/Fynd

- Hos samtliga former
 - Tidig sjukdomsdebut med medianålder för diagnos innan 1 års ålder
 - Upprepade och långdragna bakteriella infektioner i lunga, öron och sinus. Upprepade pneumonier som kan leda till bronkiektasier
 - Ökad förekomst av allvarliga bakteriella infektioner såsom sepsis och meningit
 - Encefalit sannolikt på basen av infektion, särskilt enterovirus. Denna ger långdragen neurodegenerativ sjukdom med utvecklingsförsening och/eller skolsvårigheter
 - Ökad frekvens av tarminfektioner, ibland utan identifierbart agens
 - Orala sår, gingivit, proktit och perianala sår
 - Avsaknad eller låg nivå av specifika antikroppar mot vaccinationsantigen eller efter genomgången infektion
- Vid CD40L- eller CD40-defekt opportunistiska infektioner och andra sjukdomar såsom
 - Pneumoni med *Pneumocystis jiroveci* (debutsymtom hos 40 %)
 - 40 % har neutropeni vid diagnos, 60–70 % utvecklar det över tid
 - Kronisk kryptosporidios med persisterande diarré och dålig tillväxt. Med tiden utvecklar alla komplikationer såsom kolangiopati, kronisk hepatit och leversjukdom
 - Ökad förekomst av infektioner orsakade av *Toxoplasma*, kryptokocker och atypiska mykobakterier
 - Kroniska viroser med CMV och parvovirus
 - Ökad förekomst av autoimmuna sjukdomar såsom seronegativ artrit, IBD, ITP, hemolytisk anemi, tyroidea-sjukdom
 - Osteopeni
 - Maligniteter t.ex. gallvägsmalignitet, hepatocellulär cancer
- Vid AID-defekt generaliserad lymfadenopati

Utredning

Görs i samråd med specialist inom PID.

PROVTAGNING

- Hb, LPK, diff, TPK
- SR, CRP
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- S-kreatinin
- s-IgG, s-IgA, s-IgM
- Lymfocytpopulationer CD3, CD4, CD8, CD19 och CD56, samt dessutom CD40 och CD40L (CD154)
- Analys av antikroppar mot smittämnen patienten vaccinerats mot eller varit infekterad med t.ex. pneumokocker, hemofilus, tetanus och polio
- Vid encefalit
 - MR hjärna
 - Likvoranalys inkluderande bakteriell odling och PCR avseende tänkbara neurotrofa virus framför allt herpesgruppen, JC-virus, astrovirus och enterovirus
 - DNA-baserad analys för att finna sjukdomsframkallande mutation

ÖVRIGA UNDERSÖKNINGAR

- Efter individuell bedömning och beroende på symtom
 - Lungfunktion, dynamisk och statisk spirometri samt diffusionskapacitet och om möjligt även inertgasutsköljning
 - CT buk eller MR är indicerat vid leverförstoring, kolangit, eller patologiska levervärden
 - Lungröntgen och sinus-CT
 - Bronkoskopi och BAL vid kronisk lungsjukdom som inte svarar på antibiotika eller vid misstänkt infektion med *Pneumocystis jiroveci*
 - Endoskopi med biopsi vid kronisk diarré
 - Leverbiopsi vid leversjukdom alternativt patologiska levervärden
- Erbjuder genetisk vägledning och anlagsbärardiagnostik till vuxna kvinnliga släktingar

Behandling

- Substitution med immunglobulin. I första hand subkutan administrering. Dos initialt 100 mg/kg kroppsvikt/vecka (AI). Vid behov högre dos 150–200 mg/kg kroppsvikt/vecka. Man bör eftersträva höga s-IgG värden, >10 g/l som dalvärde. Höga serumkoncentrationer av IgG minskar risken för bakteriella infektioner (BII). Eventuellt utgör höga s-IgG också profylax mot encefalit (CIII). Se kapitlet om immunglobulinbehandling för mer information

INFÖR IMMUNGLOBULINBEHANDLING

- Spara 0-prov (serum)
- HBsAg och PCR avseende HIV och HCV

ÖVRIG BEHANDLING

- Adekvat antibiotikabehandling
- PCP-profylax med trimetoprim-sulfa vid CD40L- eller CD40-defekt
- G-CSF behandling vid neutropeni eftersom immunglobulinsubstitution vanligtvis inte normaliserar neutropeni
- Vid behov långtidsbehandling med lämpligt antibiotikum
- Vid kronisk lungskada följs de råd som gäller för andningsvård vid cystisk fibros med dränage och intermitterant antibiotikabehandling i sepsisdos (AIII)
- Kontraindikation: levande vaccin (BIII)
- Vid behov kontakt med fysioterapeut, dietist, kurator, lungspecialist och/eller gastroenterolog. Erbjud familjen stöd av kurator/psykolog om behov finns

HEMATOPOIETISK STAMCELLSTRANPLANTATION (HSCT)

- Vid defekter i CD40L eller CD40 med opportunistiska infektioner skall HSCT övervägas. Om möjligt görs detta så tidigt som möjligt med ett HLA-identiskt syskon eller obesläktad HLA-identisk donator

Kontroller

6 månader

- Hb, LPK, diff, TPK
- CRP
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- S-kreatinin
- s-IgG, s-IgA, s-IgM

12 månader och därefter som årlig kontroll

- Provtagning som vid 6 månader

Vart 3:e år, om inte kliniskt motiverat tidigare

- Lungfunktion
- Patienter med kronisk lungsjukdom utvärderas regelbundet om möjligt med inertgasutsköljning

REFERENSLISTA

1. Abrahamsen TG, Sandersen H, Bustnes A. Home therapy with subcutaneous immunoglobulin infusions in children with congenital immunodeficiencies. *Pediatrics* 1996;98:1127-31.
2. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol*. 2014 22;5:162.
3. Davies EG, Thrasher AJ. Update on the hyper immunoglobulin M syndromes. *Br J Haematol*. 2010;149:167-80.
4. Filipovich A. Hematopoietic cell transplantation for correction of primary immunodeficiencies. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42 Suppl 1:S49-S52.
5. Jesus AA, Duarte AJ, Oliveira JB. Autoimmunity in hyper-IgM syndrome. *J Clin Immunol*. 2008;28 Suppl 1:S62-6.
6. Ziegner UH, Kobayashi RH, Cunningham-Rundles C, et al. Progressive neurodegeneration in patients with primary immunodeficiency disease on IVIG treatment. *Clin Immunol* 2002;102:19-24.

Specifik antikroppsbrist

Definition

ICD-10: D80.8

Prevalens okänd, uppskattas till 1:5 000

- Nedsatt immunsvaret vanligen mot polysackaridantigen, som *S. pneumoniae* och *H. influenzae* typ B trots normalt s-IgG
- För *S. pneumoniae*:
 - Vid 2–5 års ålder. <50 % av testade antigen med 4-faldig ökning efter vaccination eller serumnivå <1.3 µg/ml per antigen. Under 2 års ålder avråds från testning
 - Vid 5 års ålder eller äldre. <70 % av testade antigen med 4-faldig ökning efter vaccination eller serumnivå <1.3 µg/ml per antigen
- För *H. influenzae*:
 - För barn och vuxna anses <0,15 mg/l sannolikt inte skydda mot invasiv pneumoni. Vid 0,15 – 1,0 anses kortvarigt skydd föreligga och vid serumnivå >1,0 troligen långvarig immunitet för kapselförsedd *H. influenzae*
- Exklusionskriterier, se tabell: Differentialdiagnoser, sid 84

Sjukdomspanorama/Fynd

- Full hälsa
- Upprepade o/e långdragna luftvägsinfektioner
- Avsaknad eller låg nivå av specifika antikroppar mot tidigare vaccinationer eller genomgångna infektioner, särskilt av specifikt IgG2
- Ökad risk för bronkiektasier
- Ökad risk för pneumoni
- Ökad risk för kronisk rinosinuit och kronisk otit
- Ökad risk för återkommande sinuiter och otiter
- Samvarierar ofta med IgA-, IgG2- och/eller IgG3-brist

Utredning

- Infektionsdagbok
- Remiss till barnläkare om förutsättningar finns enligt "Varningstecknen" för barn på sid 5
- Utredning i samråd med specialist inom PID
- Analys av antikroppar mot *S. pneumoniae* görs vid flera immunologiska laboratorier i Sverige avseende 3 antigen. Det är inte helt i överensstämmelse med internationella rekommendationer där man vanligtvis analyserar sju eller flera antigen
- Vid behov av utvidgad analys av antikroppar mot *S. pneumoniae* kan serum sändas till Finland: Vaccination Programme Unit, Department of Health Protection, National Institute for Health and Welfare, Helsinki, Finland
- Analys av *H. influenzae* görs vid flera immunologiska laboratorier i Sverige

PROVTAGNING

- Hb, LPK, diff, TPK
- SR, CRP
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- S-kreatinin
- s-IgG, s-IgA, s-IgM
- s-IgG-subklasser (IgG1, IgG2, IgG3 och IgG4)
- Analys av antikroppar mot smittämnen patienten vaccinerats mot eller varit infekterad med t.ex. pneumokocker, hemofilus, tetanus och polio
- Fraktionerade proteiner
- B12 och folat
- TSH och tyroxin (T4)

EFTER INDIVIDUELL BEDÖMNING

- Screening för subclassspecifik antikroppsbrist
- Screening för komplementbrist (klassiska och alternativa vägen)
- Lungfunktion (dynamisk och statisk spirometri, samt diffusionskapacitet och om tillgång: inertgasutsköljning)
- Röntgen pulm, CT sinus

Vid luftvägsinfektion

- Sputum och/eller NPH-odling
- Röntgen pulm och/eller CT sinus

Behandling

- Vid tecken på bakteriell luftvägsinfektion bör man vara liberal med antibiotika
- Vid påvisat nedsatt immunsvaret mot *S. pneumoniae* vaccineras först med konjugerat pneumokockvaccin och immunsvaret kan kontrolleras efter 3–6 veckor. Beställ antikroppskontroll för konjugerat vaccin. Patienten kan därefter vaccineras med okonjugerat vaccin helst inte inom 8 veckor efter föregående immunisering. Effekten kontrolleras som tidigare efter 3–6 veckor. Beställ då antikroppskontroll för konjugerat vaccin. Immunsvaret måste också sättas i relation till eventuellt tidigare vaccinationer och infektioner. Vid nedsatt svar fortsättningsvis även efter immuniseringarna och hög infektionsfrekvens kan behandling med immunglobulin övervägas
- Vid påvisat nedsatt svar mot *H. influenzae* typ B vaccineras med det konjugerade vaccinet och immunsvaret kontrolleras efter 3–4 veckor. Immunsvaret måste också sättas i relation till eventuellt tidigare vaccinationer och infektioner. Vid nedsatt svar fortsättningsvis även efter immuniseringen och hög infektionsfrekvens kan behandling med immunglobulin övervägas

INDIKATION FÖR IMMUNGLOBULINBEHANDLING

Inför eventuell immunglobulinbehandling måste behandlingsbehovet dokumenteras.

- Patienten skall föra infektionsdagbok
- ≥ 4 antibiotikakrävande luftvägsinfektioner årligen under minst två år hos vuxna
- Underliggande tecken på lungsjukdom/lungskada stärker behandlingsindikationen liksom kroniska förändringar i sinus och öron
- Uteblivet eller otillräkligt svar vid specifik immunisering enligt ovan
- I övrigt efter individuell bedömning. Se kapitlet om immunglobulinbehandling för mer information

INFÖR IMMUNGLOBULINBEHANDLING

- Spara 0-prov (serum)
- HBsAg och PCR avseende HIV och HCV

IMMUNGLOBULINBEHANDLING

- Rekommenderad initial dos är 100 mg per kg kroppsvikt/vecka (**BII**). Vid tillfredställande kliniskt svar kan dosen försöksvis sänkas till 50 mg per kg kroppsvikt/vecka. Det finns dock inga studier som visar på effekt för den lägre dosen 50 mg/kg/vecka men det finns klinisk erfarenhet från flera kliniker att vuxna patienter med IgG subklassbrist har svarat tillfredsställande på den lägre dosen (**CIII**)
- Vid svår lungfunktionsskada och fortsatt hög bakteriell infektionsfrekvens kan immunglobulindosen behöva ökas till 150–200 mg per kg kroppsvikt/vecka (**CIII**)

UTVÄRDERING AV BEHANDLINGSEFFEKT

- Innan immunglobulinbehandling påbörjas skall patienten informeras om att denna planeras under en begränsad tid, vanligen 12–18 månader. Därefter görs ett uppehåll i behandlingen för att utvärdera effekten. Upphållet bör vara minst 6 månader, om möjligt längre
- Patienten skall föra infektionsdagbok. Bakteriella infektioner skall verifieras
- Patienter med gravt nedsatt lungfunktion ($FEV_1 < 30\%$) och positivt terap svar på immunglobulinbehandling är undantagna från behandlingsuppehåll
- Vid ökad frekvens av antibiotikakrävande luftvägsinfektioner (se ovan) under behandlingsuppehållet återinsättes immunglobulinbehandlingen tidigare. Indikationen stärks för återinsättande om patienten har underliggande lungsjukdom, t.ex. astma, KOL eller om lungfunktionen försämras

- Efter individuell bedömning kan ett nytt kontrollerat behandlingsuppehåll vara lämpligt att överväga efter 3–5 år. Därefter kan eventuellt ytterligare behandlingsuppehåll göras med längre tidsintervall efter individuell bedömning. Med kontrollerat behandlingsuppehåll menas att patienten följs med infektionsdagbok och regelbundna kontroller samt att man söker dokumentera alla infektioner med i första hand luftvägsodlingar (sputum och NPH) och vid behov blodprover (CRP och LPK) och röntgen

ÖVRIG BEHANDLING

- Vid behov kontakt med fysioterapeut, dietist och/eller kurator

Kontroller

VID IMMUNGLOBULINBEHANDLING

6 månader

- Hb, LPK, diff, TPK
- CRP
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- S-kreatinin
- s-IgG, s-IgA, s-IgM
- s-IgG-subklasser (IgG1, IgG2, IgG3 och IgG4)
- Analys av antikroppar mot smittämnen patienten vaccinerats mot eller varit infekterad med t.ex. pneumokocker, hemofilus, tetanus och polio
- Utvärdering av infektionsfrekvens

12 månader och därefter som årlig kontroll

- Hb, LPK, diff, TPK
- CRP
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- S-kreatinin
- s-IgG, s-IgA, s-IgM
- s-IgG-subklasser (IgG1, IgG2, IgG3 och IgG4)
- Analys av antikroppar mot smittämnen patienten vaccinerats mot eller varit infekterad med t.ex. pneumokocker, hemofilus, tetanus och polio
- Utvärdering av infektionsfrekvens och eventuellt nyttkomna symtom

SPECIFIK ANTIKROPPSBRIST UTAN IMMUNGLOBULIN-BEHANDLING

MED SYMTOM

1–3 års intervall beroende på den kliniska bilden

- Hb, LPK, diff, TPK
- CRP
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- S-kreatinin
- s-IgG, s-IgA, s-IgM
- s-IgG-subklasser (IgG1, IgG2, IgG3 och IgG4)
- Analys av antikroppar mot smittämnen patienten vaccinerats mot eller varit infekterad med t.ex. pneumokocker, hemofilus, tetanus och polio
- Utvärdering av infektionsfrekvens
- Lungfunktion

UTAN SYMTOM

- Patienten skall informeras om komplikationer till immunbristen
- Återbesök vid behov

EFTER INDIVIDUELL BEDÖMNING

Kontinuerlig antibiotikabehandling som alternativ.

REFERENSLISTA

1. Aghamohammadi A, Moin M, Karimi A et al. Immunologic evaluation of patients with recurrent ear, nose and throat infections. *Am J Oto Laryngol* 2008;29:385–92
2. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:S1–63
3. Bossuyt X, Moens L, Van Hoeyveld E et al. Coexistens of (partial) immune defects and risk of recurrent respiratory infections. *Clin Chem* 2007;53:124–30
4. Carr TF, Koterba AP, Chandra R et al. Characterization of specific antibody deficiency in adults with medically refractory chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25:241–4
5. Ekdahl K, Braconier JH, Svanborg C. Immunglobulin deficiencies and impaired immune response to polysaccharide antigens in adult patients with recurrent community-acquired pneumonia. *Scand J Infect Dis* 1997;29:401–7
6. Paris K, Sorensen R. Assessment and clinical interpretations of polysaccharide antibody responses. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:462–4
7. Ruuskanen O, Nurkka A, Helminen M et al. Specific antibody deficiency in children with recurrent respiratory infections: a controlled study with follow up. *Clin Exp Immunol* 2012;172:238–44
8. Schwartz HJ, Hostoffer RW, McFadden ER Jr, Berger M. The response to intravenous immunoglobulin replacement therapy in patients with asthma with specific antibody deficiency. *Allergy Asthma Proc* 2006;27:53–8
9. Tuerlinckx D, Vermeulen F, Pékus V et al. Optimal assessment of the ability of children with recurrent respiratory tract infections to produce anti-polysaccharide antibodies. *Clin Exp Immunol* 2007;149:295–302
10. Umetsu DT, Ambrosino DM, Quinti I et al. Recurrent sinopulmonary infection and impaired antibody response to bacterial capsular polysaccharide antigen in children with selective IgG-subclass deficiency. *NEJM* 1985;313:1247–51
11. Van Kessel DA, van Velzen-Blad H, van den Bosch JMM, Rijkers GT. Impaired pneumococcal antibody response in bronchiectasis of unknown aetiology. *Eur Respir J* 2005;25:482–9

Svår kombinerad immunbrist

(Severe combined immunodeficiency, SCID)

Definition

ICD-10: D81

Incidens: cirka 1,5:100 000 nyfödda

- Avsaknad av T- och B-cellsfunktion ibland kombinerad med avsaknad/defekt NK-cellsfunktion
- Flytande övergång till kombinerade immundefekter med viss bevarad T-cellsfunktion
- Heterogent tillstånd med många bakomliggande genetiska orsaker
 - Mutationer som drabbar T-celler och ibland B-celler eller NK-cellers utveckling och funktion
 - Mutationer som leder till störd tymusfunktion eller avsaknad av tymus och därmed indirekt defekt T-cellsutveckling
- Praktisk indelning
 - T-, B+, NK±
 - XSCID (mutation i *IL2RG*-genen som kodar för den gemensamma gammakedjan i vissa cytokinreceptorer)
 - JAK3-defekt (mutation i genen för Januskinas 3)
 - *IL7RA*-mutation (mutation i genen som kodar för alfakedjan i interleukin 7:s receptor)
 - T-, B-, NK+
 - RAG1/2-defekt inklusive abortiva former som Omenns syndrom och leaky SCID
 - Artemis-defekt
 - ADA (adenosindeaminas) -brist
 - Retikulär dysgenesi. Mutation i *AK2*, som kodar för ett mitokondriellt enzym och ger avsaknad av både lymfocyter och myeloida celler
 - Tymus
 - Kompletta DiGeorges syndrom (heterogent syndrom inkluderande CHARGE-association, 22q11-deletionsyndrom m.fl.)
 - Human nude SCID (mutation i *FOXN1*-genen)
 - Ovanliga tillstånd inkluderande bl.a. defekter i T-cellsreceptorns aktivering och intracellulära signaldefekter

Differentialdiagnos

- HIV
- Olika kombinerade immundefekter (MHC klass II-defekt ("bare lymphocyte syndrome"), ZAP-70-defekt m.fl.)
- X-kromosombundet hyper-IgM-syndrom (CD40-ligand-defekt) som ofta debuterar kring 6 månaders ålder med interstitiell pneumonit

Sjukdomspanorama/Fynd

Tag **omedelbar** kontakt med regionklinik med särskilt kunnande om sjukdomen så snart misstanke om SCID uppkommit. Avvakta inte svar på utredning på hemorten. 100 % dödlighet om inte tidig stamcellstransplantation genomförs.

- Debut första levnadsmånaderna. Observera att första symtomen kan vara vaga
 - Kronisk hosta och obstruktivitet
 - Diarré och malabsorption
 - Recidiverande Candida-infektion i mun och blöjregion
- Bristande vikt- och längdutveckling
- Hudutslag, ofta uttalade, som uttryck för maternell T-cellsengraftment eller Omenns syndrom
- Andningsinsufficiens p.g.a. interstitiell pneumoni med *Pneumocystis jiroveci* eller virus (CMV, parainfluenzae m.fl.) ses ofta sent i förloppet vid 4–6 månaders ålder
- Övåntade dödsfall bland spädbarn i familjen eller släkten eller tidigare fall av svår kombinerad immundefekt i familjen
- BCG-it med utbredd lokal infektion och eventuellt osteit och/eller generaliserad infektion

Utredning

- Viktigaste screening-testet är totalantal lymfocyter i perifert blod $<2 \times 10^9 /l$
- CD3+ celler $<1 \times 10^9 /l$
- Lymfocytpopulationer CD3, CD4, CD8, CD19 och CD56
- Analys av T- och B-cellsfunktion
- TRECs
- DNA-baserad analys för att finna sjukdomsframkallande mutation(er). OBS! Alla former av SCID är ännu inte definierade molekylärgenetiskt
- Erbjud genetisk vägledning till familjen och anlagsbärandiagnostik till vuxna kvinnliga släktingar vid den x-kromosombundna formen

Behandling

- Profylax med trimetoprim-sulfa (AI) och flukonazol (BII)
- Kontraindikation: Levande vaccin (AII)
- ENDAST filtrerade, bestrålade och CMV-negativa blodprodukter (AII)
- Hematopoietisk stamcellstransplantation (AI) inom 4–6 veckor efter diagnos (AIII)
- Genterapi (AII) (görs inte i Sverige)

ÖVRIG BEHANDLING

- Erbjud familjen stöd av kurator/psykolog om behov finns

Kontroller

- Efter stamcellstransplantationen vårdas patienten växelvis mellan hemortens barnklinik och regionkliniken, d.v.s. regelbundna kontroller på regionkliniken, livslångt, med samtidig tydlig förankring på hemortens barnklinik/vuxenklinik för "vardagsvården"

REFERENSLISTA

1. Aiuti A, Slavin S, Aker M, et al. Correction of ADA-SCID by stem cell gene therapy combined with nonmyeloablative conditioning. *Science* 2002;296:2410-3.
2. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL et al Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol*. 2014;5:162.
3. Antoine C, Müller S, Cant A, et al. For the European Group for Blood and Marrow Transplantation; European Society for Immunodeficiency. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: Report of the European experience 1968-99. *Lancet* 2003;361:553-60.
4. Bertrand Y, Müller SM, Casanova JL, et al. Reticular dysgenesis: HLA non-identical bone marrow transplants in a series of 10 patients. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:759-62.
5. Buckley RH. Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. *Annu Rev Immunol* 2004;22:625-55.
6. Chan B, Wara D, Bastian J, et al. Long-term efficacy of enzyme replacement therapy for adenosine deaminase (ADA)-deficient severe combined immunodeficiency (SCID). *Clin Immunol* 2005;117:133-43.
7. Hague RA, Rassam S, Morgan G, et al. Early diagnosis of severe combined immunodeficiency syndrome. *Arch Dis Child* 1994;70:260-3.
8. Hoyer J, Cooper M, Gabrielsen A, et al. Lymphopenic forms of congenital immunologic deficiency diseases. *Medicine* 1968;47:201-26.
9. Jabado N, Le Deist F, Cant A, et al. Bone marrow transplantation from genetically HLA-nonidentical donors in children with fatal inherited disorders excluding severe combined immunodeficiencies: use of two monoclonal antibodies to prevent graft rejection. *Pediatrics* 1996;98:420-8.
10. Mazzolari E, Forino C, Guerci S, et al. Long-term immune reconstitution and clinical outcome after stem cell transplantation for severe T-cell immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:892-9.
11. Müller SM, Ege M, Pottharst A, et al. Transplacentally acquired maternal T lymphocytes in severe combined immunodeficiency: A study of 121 patients. *Blood* 2001;98:1847-1851.
12. Myers LA, Patel DD, Puck JM, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency in the neonatal period leads to superior thymic output and improved survival. *Blood* 2006;107:3091-3097.
13. Noguchi M, Yi H, Rosenblatt HM, et al. Interleukin-2 receptor gamma chain mutation results in X-linked severe combined immunodeficiency in humans. *Cell* 1993;73:147-157.
14. Qasim W, Gaspar HB, Thrasher AJ. Update on clinical gene therapy in childhood. *Arch Dis Child* 2007;92:1028-31.
15. Rogers MH, Lwin R, Fairbanks L, et al. Cognitive and behavioral abnormalities in adenosine deaminase deficient severe combined immunodeficiency. *Pediatr* 2001;139:44-50.
16. Schwarz K, Gauss GH, Ludwig L, et al. RAG mutations in human B cell-negative SCID. *Science* 1996;274:97-99.
17. Slatter MA, Rogerson EJ, Taylor CE, et al. Value of bronchoalveolar lavage before haematopoietic stem cell transplantation for primary immunodeficiency or autoimmune diseases. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:529-33.
18. Villa A, Santagata S, Bozzi F, et al. Partial V(D)J recombination activity leads to Omenn syndrome. *Cell* 1998;93:885-896.

Kombinerade immundefekter

Definition

ICD-10: D81.8

Incidens: Okänd

Kombinerade immundefekter är en diffus term som omfattar sjukdomar med varierande genes och klinisk bild. Begreppet innefattar dels vissa monogena sjukdomar med mildare T-cellsdefekt än den som ses vid svår kombinerad immundefekt (SCID) och dels hypomorfa mutationer i gener som annars ger upphov till SCID.

Symptomen varierar från "leaky" SCID, dvs. symptom som liknar dem vid SCID till dem som ses vid variabel immunbrist med T-cellsdefekter och till enbart granulomatösa förändringar i huden eller till och med som selektiv IgA-brist.

Hypomorfa mutationer i gener som annars ger SCID

- Mutationer i *RAG1/2*
- Mutationer i *DCLRE1C* (Artemisdefekt)
- Sendebuterande adenosindeaminasdefekt (ADA-brist)

Andra monogena sjukdomar, några exempel

- Purinnukleosidfosforylasbrist (PNP-brist) med mutation i *PNP*
- Hyper-IgM-syndrom med CD40-ligand- eller CD40-defekt (se särskilt kapitel)
- CD3 γ -brist
- CD8-brist
- ZAP70-brist
- MHC klass I- och II-brist

Differentialdiagnos

- Svår kombinerad immundefekt
- Variabel immundefekt

Sjukdomspanorama/Fynd

- Virusinfektioner
- Bakteriella infektioner
- Infektioner med *P jiroveci*
- Autoimmunitet (autoimmun hemolytisk anemi vid PNP-brist)
- Pyoderma gangrenosum vid MHC klass I-brist
- Neurologiska symptom vid PNP-brist

Utredning

Görs i samråd med specialist inom PID.

PROVTAGNING

- Hb, LPK, diff, TPK
- SR, CRP
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- S-kreatinin
- s-IgG, s-IgA, s-IgM
- Lymfocytpopulationer CD3, CD4, CD8, CD19 och CD56
- T- och B-cellsfunktion
- Analys av antikroppar mot smittämnen patienten vaccinerats mot eller varit infekterad med t.ex. pneumokocker, hemofilus, tetanus och polio
- Specifik DNA-analys

Behandling

- Profylax med trimetoprim-sulfa och flukonazol
- Immunglobulinsubstitution
- Kontraindikation: Levande vaccin
- Endast filtrerade, bestrålade och CMV-negativa blodprodukter
- Hematopoietisk stamcellstransplantation
- Erbjud familjen stöd av kurator och/eller psykolog om behov finns

Kontroller

- Efter stamcellstransplantationen vårdas patienten växelvis mellan hemortens barnklinik och regionkliniken, d.v.s. regelbundna kontroller på regionkliniken, livslångt, med samtidig tydlig förankring på hemortens barnklinik/ vuxenklinik för "vardagsvården"

REFERENSLISTA

1. Abolhassani H, Wang N, Aghamohammadi A, et al. A hypomorphic recombination-activating gene 1 (RAG1) mutation resulting in a phenotype resembling common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:1375-80.
2. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol*. 2014 ;5:162.
3. Ban SA, Salzer E, Eibl MM, et al. Combined immunodeficiency evolving into predominant CD4+ lymphopenia caused by somatic chimerism in JAK3. *J Clin Immunol*. 2014;34:941-53.
4. Buchbinder D, Baker R, Lee YN, et al. Identification of Patients with RAG Mutations Previously Diagnosed with Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Clin Immunol*. 2014 Dec 17. [Epub ahead of print].
5. Fischer A, de Saint Basile G, Le Deist F. CD3 deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5:491-5.
6. Kato T, Crestani E, Kamae C, et al. RAG1 Deficiency May Present Clinically as Selective IgA Deficiency. *J Clin Immunol*. 2015 , e-head publication.
7. Markert ML. Purine nucleoside phosphorylase deficiency. *Immunodef Rev*. 1991;3:45-81.
8. Roifman CM, Somech R, Kavadas F, et al. Defining combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:177-83.
9. Shearer WT, Dunn E, Notarangelo LD, et al. Establishing diagnostic criteria for severe combined immunodeficiency disease (SCID), leaky SCID, and Omenn syndrome: the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium experience. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 ;133:1092-8.

DOCK8-brist

(Dedicator of cytokinesis 8-deficiency)

Definition

ICD-10: D82.4W

Incidens: Okänd, sannolikt underdiagnostiserad då sjukdomen är relativt nyligen karakteriserad. Autosomalt recessivt ärftlig mutation i *DOCK8*-genen.

DOCK8-defekt inkluderas ofta bland hyper-IgE-syndromen, men sjukdomen saknar symptom utanför immunsystemet och personerna kan ha normala IgE-nivåer. Typiskt är svåra kroniska virusinfektioner i huden. Som namnet antyder ger mutationen defekt cytoskelett och actinaktivering, vilket anses leda till mekaniska skador på lymfocyterna när de passerar genom t.ex. huden.

Differentialdiagnos

- Om högt IgE: autosomalt dominant och autosomalt recessivt hyper-IgE-syndrom
- Kombinerade T- och B-cellsdefekter

Sjukdomspanorama/Fynd

- *Svåra persisterande hudinfektioner orsakade av virus framförallt HSV, VZV, HPV och MCV (molluscum contagiosum-virus) och Stafylokocker*
- Livshotande infektioner (sepsis, meningit, svåra pneumonier)
- Andra bakteriella infektioner
- Mukokutan candidiasis
- Malignitet (cirka 20 % av icke transplanterade personer)
- Svårbehandlat, generaliserat eksem
- Allergier (födoämnesallergi särskilt vanligt)
- Autoimmunitet
- Cerebrala vaskulära katastrofer, leukoencefalit
- Dålig vikt- och längdutveckling

Utredning

Görs i samråd med specialist inom PID.

PROVTAGNING

- Hb, LPK, diff, TPK
- SR, CRP
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- S-kreatinin
- s-IgG, s-IgA, s-IgM
- s-IgE
- Lymfocytpopulationer CD3, CD4, CD8, CD19 och CD56
- T-cellsfunktion
- Analys av antikroppar mot smittämnen patienten vaccinerats mot eller varit infekterad med t.ex. pneumokocker, hemofilus, tetanus och polio

DNA-analys bekräftar diagnosen

Behandling

- Immunglobulinsubstitution. I första hand subkutan administrering. Dos initialt 100 mg/kg kroppsvikt/vecka. Vid behov högre dos 150–200 mg/kg kroppsvikt/vecka. Man bör eftersträva höga s-IgG värden, gärna 10 g/l som dalvärde. Höga serumkoncentrationer av IgG minskar risken för bakteriella infektioner

INFÖR IMMUNGLOBULINBEHANDLING

- Spara 0-prov (serum)
- HBsAg och PCR avseende HIV och HCV. Se kapitlet om immunglobulinbehandling för mer information

ÖVRIG BEHANDLING

- Vid kronisk lungskada följs de råd som gäller för andningsvård vid cystisk fibros med dränage och intermittent antibiotikabehandling i sepsisdos (CIII)
- Kontraindikation: levande vaccin (CIII)
- Vid behov kontakt med fysioterapeut, dietist och/eller kurator
- Infektionsprofylax (trimetoprim-sulfa + flukonazol)
- interferon- α 2b
- Hematopoietisk stamcellstransplantation

Kontroller

6 månader

- Hb, LPK, diff, TPK
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- s-IgG, s-IgA, s-IgM

12 månader och därefter som årlig kontroll

- Provtagning som vid 6 månader
- Personer med kronisk lungsjukdom utvärderas om möjligt regelbundet med inertgasutsköljning
- Efter stamcellstransplantationen vårdas patienten väx-
elvis mellan hemortens barnklinik och regionkliniken,
d.v.s. regelbundna kontroller på regionkliniken, livs-
långt, med samtidig tydlig förankring på hemortens
barnklinik/ vuxenklinik för "vardagsvården"

REFERENSLISTA

1. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol.* 2014 Apr 22;5:162.
2. Aydin SE, Kilic SS, Aytekin C, et al; On behalf of the inborn errors working party of EBMT. DOCK8 Deficiency: Clinical and Immunological Phenotype and Treatment Options - a Review of 136 Patients. *J Clin Immunol.* 2015 Jan 28. [Epub ahead of print]
3. Cuellar-Rodriguez J, Freeman AF, Grossman J, et al. Matched Related and Unrelated Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation for DOCK8 Deficiency. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015 Jan 27. In press
4. Farmand S, Sundin M. Hyper-IgE syndromes: recent advances in pathogenesis, diagnostics and clinical care. *Curr Opin Hematol.* 2015;22:12-22

Wiskott-Aldrichs syndrom

(WAS)

Definition

ICD-10: D82.0

OMIM: 301000

Incidens: cirka 0,3:100 000 nyfödda

- Defekt funktion av WASp (Wiskott Aldrich Syndrome protein) som påverkar cytoskelettets funktion i samtliga hematopoetiska celler
- Orsakas av mutationer i *WASP*
- X-kromosombunden recessiv ärftlighet
- Mycket sällan är orsaken mutationer i *WIPF1* som kodar för WIP (WASp interacting protein) som stabiliserar och förhindrar nedbrytning av WASp

Differentialdiagnos

- Medfödda hereditära trombocytopenier
- TAR-syndromet (trombocytopenia, absent radius)

Sjukdomspanorama/Fynd

- WAS är en progressiv kombinerad immundefekt med följande utveckling om inte en hematopoietisk stamcellstransplantation görs
- Debut direkt efter födelsen med trombocytopeni. Detta kan vara enda symtomet på en mutation i *WASP* och sjukdomen kallas då XLT (X-kromosombunden trombocytopeni)
- Förutom trombocytopeni medför sjukdomen en kvalitativ trombocytdefekt vilket gör att pojkarna riskerar allvarliga blödningssymtom då trombocytterna sjunker under $30 \times 10^9/l$. Detta sker mest markant vid allmänpåverkande virusinfektioner
- Under spädbarnsåret typiskt med blödningar från tarmen
- Blödningsbenägenheten minskar av oklar anledning ofta efter 2–3 års ålder
- Under spädbarnsåret vid typisk sjukdom svårt atopiskt eksem med blödningar och sekundärinfektion
- Senare ofta andra allergiska manifestationer som astma och hörsnuva
- Från 6–12 månaders ålder återkommande bakteriella infektioner i framför allt luftvägarna men också allvarliga infektioner som meningit och sepsis
- Från cirka 10-års ålder hög risk för lymfatisk malignitet
- Från tonåren hög frekvens av autoimmunitet till exempel hematologisk autoimmunitet som kan förvärra trombocytopenin
- I typiska fall högt/mycket högt IgE, högt IgA, normalt IgG (IgG2 sänkt), måttligt sänkt IgM

Utredning

- s-IgG, s-IgA, s-IgM
- s-IgE
- s-IgG-subklasser (IgG1, IgG2, IgG3 och IgG4)
- Lymfocytpopulationer CD3, CD4, CD8, CD19 och CD56
- T-cellsfunktion
- TRECs

Resultaten av lymfocytpopulationer och T-cellsfunktion är ofta normala under första levnadsåret

Behandling

- Immunglobulinsubstitution
- Kontraindikation: Levande vaccin (AII)
- **Endast filtrerade, bestrålade och CMV-negativa blodprodukter (AIII)**
- Hematopoietisk stamcellstransplantation (AI) före 3–4 årsålder (AIII)

ÖVRIG BEHANDLING

- Erbjud familjen stöd av kurator och/eller psykolog om behov finns
- Erbjud genetisk vägledning till familjen och anlagsbärandiagnostik till vuxna kvinnliga släktingar

Kontroller

- Efter stamcellstransplantationen vårdas patienten växelvis mellan hemortens barnklinik och regionkliniken, d.v.s. regelbundna kontroller på regionkliniken, livslångt, med samtidig tydlig förankring på hemortens barnklinik/vuxenklinik för "vardagsvården"

REFERENSLISTA

1. Albert MH, Bittner TC, Nonoyama S, et al. X-linked thrombocytopenia (XLT) due to WASP mutations: Clinical characteristics, long-term outcome and treatment options. *Blood* 2010;115:3231-3238.
2. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL et al Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol.* 2014;5:162.
3. Ariga T, Nakajima M, Yoshida J, et al. Confirming or Excluding the Diagnosis of Wiskott-Aldrich Syndrome in children with thrombocytopenia of an unknown etiology. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26:435-440.
4. Becker-Herman S, Meyer-Bahlburg A, Schwartz MA, et al. WASp-deficient B cells play a critical, cell-intrinsic role in triggering autoimmunity. *J Exp Med* 2011;208:2033-2042.
5. Facchetti F, Blanzuoli L, Vermi W, et al. Defective actin polymerization in EBV-transformed B-cell lines from patients with the Wiskott-Aldrich syndrome. *J Patol* 1998;185:99-107.
6. Filipovich AH, Stone JV, Tomany SC, et al. Impact of donor type on outcome of bone marrow transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome: collaborative study of the International Bone Marrow Transplant Registry and the National Marrow Donor Program. *Blood* 2001;97:1598-1603.
7. Gennery AR, Slatter MA, Grandin L, et al on behalf of members of European Group for Blood and Marrow Transplantation and European Society for Immunodeficiency. Long Term Survival and Transplantation of Haematopoietic Stem Cells for Primary Immunodeficiencies; Report of the European Experience 1968-2005. *J Allerg Clin Immunol* 2010;126:602-610.
8. Kajiwara M, Nonoyama S, Eguchi M, et al. WASP is involved in proliferation and differentiation of human haematopoietic progenitors in vitro. *Br J Haematol* 1999;107:254-262.
9. Lanzi G, Moratto D, Vairo D, et al. A novel primary human immunodeficiency due to deficiency in the WASP-interacting protein WIP. *J Exp Med* 2012;209:29-34.
10. Lorenzi R, Brickell PM, Katz DR, et al. Wiskott-Aldrich syndrome protein is necessary for efficient IgG-mediated phagocytosis. *Blood* 2000;1:95:2943-2946.
11. Ozsahin H, Cavazzana-Calvo M, Notarangelo LD, et al. Long-term outcome following hematopoietic stem-cell transplantation in Wiskott-Aldrich syndrome: collaborative study of the European Society for Immunodeficiencies and European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2008;111:439-445.
12. Savoy DN, Billadeau DD, Leibson PJ. Cutting edge: WIP, a binding partner for Wiskott-Aldrich syndrome protein cooperates with Vav in the regulation of T cell activation. *J Immunol* 2000;15:164:2866-2870.
13. Schurman SH, Candotti F. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:446-453.
14. Shcherbina A, Rosen FS, Remold-O'Donnell E. WASP levels in platelets and lymphocytes of Wiskott-Aldrich syndrome protein correlate with cell dysfunction. *J Immunol* 1999;1:163:6314-6320.
15. Shin CR, Kim MO, Li D, et al. Outcomes following hematopoietic cell transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47:1428-35.

Ataxia telangiectasia

(AT)

Definition

ICD-10: G11.3 OMIM 208900

Incidens: cirka 2–3:1 000 000 nyfödda

- Ataxia telangiectasia är i första hand en fortskridande neurologisk sjukdom med cerebellär ataxi, telangiektasier och varierande grad av immundefekt
- Ärftligheten är autosomalt recessiv
- Orsaken är mutation i *ATM* som kodar för ATM-kinas. ATM-kinas har en central roll i cellens olika mekanismer för att reparera skadat DNA

Differentialdiagnos

- Ataxier av annan genes

Sjukdomspanorama/fynd

- Fortskridande ataxi från 1–2 års ålder, vilken gör de flesta barn rullstolsburna från 10-årsåldern/tidiga tonåren
- Utvecklingsstörning hör inte till bilden
- Telangiektasier utvecklas från 1–2 års ålder eller något senare. Dessa finns framför allt i kornea, kinder, öronloben, halsens utsida och på övre delen av bröstkorgen
- Fortskridande immundefekt med symtom i form av framför allt bakteriella luftvägsinfektioner
- IgA-brist, låga IgG-subklasser och ibland mer omfattande immunologiska avvikelser. Graden av immundefekt varierar
- Mycket hög risk för malignitet särskilt lymfom
- Endokrin dysfunktion är vanliga till exempel tillväxthormonbrist och hypogonadism
- Tidigt åldrande med gråhårighet och åldrad hud, ofta redan i tonåren
- Förhöjt α -fetoprotein

Utredning

- s-IgG, s-IgA, s-IgM
- s-IgG-subklasser (IgG1, IgG2, IgG3 och IgG4)
- Lymfocytpopulationer CD3, CD4, CD8, CD19 och CD56
- α -fetoprotein
- DNA-analys av *ATM*

Behandling

- Stark restriktivitet med all röntgenbestrålning (diagnostiskt och terapeutiskt) och alkylterande cytostatika på grund av oförmågan att reparera DNA. Behandla pneumonier utifrån kliniska tecken utan röntgenverifiering (AII)
- Efter individuell bedömning immunglobulinsubstitution (AIII)

ÖVRIG BEHANDLING

- Rehabilitering med tidigt insatta hjälpmedel. Hjälpmedel skall förberedas så tidigt att barnet/ungdomen fortfarande har förmåga att lära sig att använda dessa
- Erbjud familjen stöd av kurator och/eller psykolog om behov finns
- Erbjud genetisk vägledning till familjen

Kontroller

- Hb, LPK, diff, TPK
- Infektionskänslighet och immunglobuliner för att bedöma om och när substitution ska sättas
- Lungfunktion vid behov
- Lämpligen vårdas patienten i samarbete mellan neurolog/habilitering och immunolog

REFERENSLISTA

1. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL et al Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol.* 2014;5:162.
2. Chun HH, Gatti RA. Ataxia-telangiectasia, an evolving phenotype. *DNA Repair* 2004;3:1187-1196.
3. Crawford TO, Skolasky RL, Fernandez R, et al. Survival probability in ataxia telangiectasia. *Arch Dis Child* 2006;91:610-611.
4. Delia D, Chessa L. ATM and the DNA damage response. *EMBO reports* 2006;7:154-160.
5. Ersoy F, Berkel AI, Sanal O, Oktay H. Twenty-year follow-up of 160 patients with ataxia telangiectasia. *Turk J Pediatr* 1991;33:205-215.
6. Hoche F, Seidel K, Theis M, et al. Neurodegeneration in ataxia telangiectasia: what is new? What is evident? *Neuropediatrics* 2012;43:119-29.807..
7. Lai C-H, Chun HH, Nahas SA, et al. Correction of ATM gene function by aminoglycoside-induced read-through of premature termination codons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:15676–15681.
8. Lavin ME. Ataxia-telangiectasia: from a rare disorder to a paradigm for cell signalling and cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008;9:759-769.
9. Lähdesmäki A, Arinbjarnarson K, Arvidsson J, et al. Ataxia-telangiectasia kartlagd i Sverige. *Läkartidningen* 2000;97:4461-4467.
10. McKinnon PJ. ATM and the molecular pathogenesis of ataxia telangiectasia. *Annu Rev Pathol* 2012;7:303-21.
11. Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, et al. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science* 1995;268:1749-1753.
12. Swift M, Morrell D, Massey RB, Chase CL. Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia telangiectasia: see comments. *N Engl J Med* 1991;325:1831-1836.

22q11-deletionssyndromet

(DiGeorges syndrom)

Definition

ICD-10: Q93.5

OMIM: 188400

Incidens: 25:100 000 nyfödda

- Mikrodeletionssyndrom med varierande klinisk bild och svårighetsgrad. Diverse missbildningar, immundefekt, tal- och språksvårigheter, inlärningssvårigheter samt neuropsykiatriska problem kan ingå
- Orsak: 22q11-deletion
- Ärftligheten är autosomt dominant men cirka 90 % orsakas av en nymutation
- Andra benämningar som används är DiGeorges syndrom (DGS) och velocardiofacial syndrom. Om 22q11 deletion föreligger rekommenderas att använda benämningen 22q11-deletionssyndrom
- Benämningen Komplet DiGeorges syndrom används när svår immunbrist med total avsaknad av tymus och mycket låga T-celler med eller utan 22q11-deletion ingår i den kliniska bilden

Differentialdiagnos

- DiGeorges syndrom fenotyp utan 22q11-deletion
- SCID
- CHARGE-syndromet
- 22q11-duplikationssyndromet

Sjukdomspanorama/fynd

- Hjärtfel, vanligen av conotruncal typ (t ex avbruten aortabåge, truncus arteriosus communis, Fallots anomali, VSD)
- Tymusaplasi eller -hypoplasi
- Immundefekt; vanligen lätt-måttlig med symtom som frekventa och/eller långdragna luftvägsinfektioner, recidiverande otiter och kronisk otit. Cirka 1 % har svår immundefekt (T- SCID fenotyp, ibland Omenn-liknande bild)
- Immunologiska avvikelser: låga T-celler, lågt IgG, IgA-brist, IgG-subklassbrist, CVID-liknande bild kan utvecklas
- Autoimmuna sjukdomar (till exempel ITP, autoimmun hemolytisk anemi, hypotyreos, ledgångsreumatism)
- Hypokalcemi, hypoparatyreoidism
- Uppfödningssvårigheter (spädbarn)
- Karakteristiska ansiktsdrag
- Försenad tal- och språkutveckling
- Velofarynxinsufficiens (öppet nasalt tal)
- Lätt försenad motorisk utveckling, lätta motoriska avvikelser

- Inlärningssvårigheter
- ADHD, autismspektrum störning
- Psykiska problem/sjukdomar hos ungdomar och vuxna
- Diverse missbildningar/deformiteter (njurar, rygg, fötter)
- Avvikelse av tänder, emaljstörningar, ökad risk för karies
- Hörselnedsättning (oftast lätt till måttlig)
- Synfel, skelning

Utredning

- Hb, LPK, diff, TPK
- s-IgG, s-IgA, s-IgM
- Vid infektionskänlighet hos barn >6 år: s-IgG-subklasser (IgG1, IgG2, IgG3 och IgG4)
- Lymfocytpopulationer CD3, CD4, CD8, CD19 och CD56
- TRECs
- Analys av antikroppar mot smittämnen patienten vaccinerats mot eller varit infekterad med t.ex. pneumokocker, hemofilus, tetanus och polio
- TSH och tyroxin (T4)
- Utredning av paratyreoideafunktion joniserat Ca, s-Ca, s-fosfat, s-PTH
- Påvisande av 22q11-deletion med MLPA, FISH eller CGH-array

Övrig bedömning

- Hjärta
- Tal och språk (logoped)
- Öron, hörsel
- Ögon
- Tänder
- Utveckling, motorik, neuropsykologi, neuropsykiatri
- Njurar (ultraljud för att påvisa missbildningar)
- Rygg (skolios)

Behandling

- Antibiotikaprofylax vid behov
- Immunglobulinsubstitution om påvisad hypogammaglobulinemi
- Specifik behandling av påvisade sjukdomar/symtom
- Kontrollera kalcium inför och efter operation

ÖVRIG BEHANDLING

- Erbjud familjen stöd av kurator och/eller psykolog om behov finns
- Genetisk information till föräldrar samt ungdomar och vuxna patienter
- Tidiga habiliteringsinsatser
- Logopedkontakt vid 1 års ålder eller tidigare
- Pedagogiska stödinsatser

VID SVÅR IMMUNBRIST (T- SCID FENOTYP)

- Profylax med trimetoprim-sulfa och flukonazol
- Immunglobulinsubstitution
- Tymustransplantation eller hematopoietisk stamcells-transplantation
- Kontraindikation: levande vaccin
- ENDAST filtrerade, bestrålade och CMV-negativa blodprodukter

Kontroller

Lämpligen vårdas patienten i ett multidisciplinärt specialistteam, bestående av till exempel öppenvårdsläkare, habiliteringsteam och andra specialister efter enskilt behov. Uppföljning enligt referens 1 nedan.

REFERENSLISTA

1. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr* 2011;159:332-9.
2. Björk AH, Oskarsdóttir S, Andersson BA, Friman V. Antibody deficiency in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A* 2012;158:1934-40.
3. Gennery AR. Immunological aspects of 22q11.2 deletion syndrome. *Cell Mol Life Sci* 2012;69:17-27.
4. Klingberg G, Oskarsdóttir S, Lingström P et al. 22q11DS-ett ovanligt vanligt syndrom. *Tandläkartidningen* årg 99 nr 7. 2007:54-9.
5. Maggadottir SM, Sullivan KE. The diverse clinical features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome). *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1(6):589-94.
6. Niklasson L, Rasmussen P, Oskarsdóttir S, Gillberg C. Autism, ADHD, mental retardation and behavior problems in 100 individuals with 22q11 deletion syndrome. *Res Dev Disabil* 2009;30:763-73.
7. Oskarsdóttir S, Belfrage M, Sandstedt E et al. Disabilities and cognition in children and adolescents with 22q11 deletion syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:177-84.
8. Oskarsdóttir S, Holmberg E, Fasth A, Strömblad K. Facial features in children with the 22q11 deletion syndrome. *Acta Paediatr* 2008;97:1113-7.
9. Oskarsdóttir S, Persson C, Eriksson BO, Fasth A. Presenting phenotype in 100 children with the 22q11 deletion syndrome. *Eur J Pediatr* 2005;164:146-53.
10. Oskarsdóttir S, Vujic M, Fasth A. Incidence and prevalence of the 22q11 deletion syndrome: a population-based study in Western Sweden. *Arch Dis Child* 2004;89:148-51.
11. Patel K, Akhter J, Kobrynski L et al. Immunglobulin deficiencies: The B-lymphocyte side of DiGeorge syndrome. *J Pediatr* 2012;161:950-3.

Hyper-IgE-syndromet

(HIES med mutation i *STAT3*, HIES med mutation i *PGM3*)

Definition

ICD-10: D 82.4 OMIM: 147060

Incidens: Exakt förekomst är inte känd, i Sverige finns ett tiotal kända fall. Fördelningen är lika mellan män och kvinnor.

HIES är ett syndrom med återkommande infektioner (ffa bakteriella) orsakad av mutation i *STAT3*-genen eller i sällsynta fall orsakad av mutation i *PGM3*-genen

- Ärftligheten är autosomt dominant vid *STAT3*-brist
- Ärftligheten är autosomt recessiv vid *PGM3*-brist
- Vid HIES finns defekter i multipla organsystem (immun, kärl, skelett, tänder mm)
- De olika mutationerna leder till nedsatt funktion av Th17-celler vilket verkar vara den huvudsakliga orsaken till infektionskänsligheten. Huvudsakliga patogenen är stafylokocker

Differentialdiagnos

- Atopisk dermatit
- Wiskott-Aldrichs syndrom
- SCID (Severe combined immunodeficiency)
- DOCK8-brist
- Olika eosinofila syndrom
- CGD

Sjukdomspanorama/Fynd

- HUD: Papulopustulösa, kliande förändringar redan vid några veckors ålder - liknar svårt eksem. Leder till återkommande abscesser, furunkler, cellulit och lymfadenit som i vanliga fall är "kalla" utan klassiska inflammationstecken. Vanligaste agens är *Staphylococcus aureus* och *Candida albicans*
- LUFTVÄGAR: Kroniska luftvägsinfektioner - bakteriella otiter, sinuiter, mastoiditer, pneumonier. Obs: Infektionerna kan vara svåra trots att patienten har diskreta eller inga inflammatoriska markörer. Lungkomplikationer såsom abscesser, bronkiektasier och kaviteter (pneumatocele) är vanliga. Opportunistiska infektioner inklusive svampinfektioner i lungorna senare i livet förekommer
- SKELETT:
 - Karakteristiska dysmorfa ansiktsdrag utvecklas med tiden, patienterna liknar varandra
 - Frakturbenägenhet
 - Tappar vanligen inte sina mjölkttänder
 - Skolios mycket vanligt
 - Dålig tillväxt

- LABFYND:
 - Mycket högt s-IgE vanligen >2000 kU/L
 - Höga nivåer av eosinofiler
 - s-IgG, s-IgA och s-IgM normala

OBS! Frånvaro av övriga atopitecken trots högt IgE

Ett hjälpmedel för att ställa diagnosen baserad på de olika symtomen finns på:

<http://www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/labs/aboutlabs/ncid/stat3base/Documents/scoringsystem.pdf>

Utredning

- Hb, LPK, diff, TPK
- s-IgG, s-IgA, s-IgM
- s-IgE
- s-IgG-subklasser (IgG1, IgG2, IgG3 och IgG4)
- Lymfocytpopulationer CD3, CD4, CD8, CD19 och CD56
- DNA-analys av *STAT3*, respektive *PGM3*

Behandling

- Noggrann hudvård
- Antibiotikaprofylax – mot framförallt stafylokockinfektioner
- Aggressiv behandling av infektionerna. Viktigt att försöka hitta aktuell patogen. Essentiellt är att skydda lungorna. Vid behov kan immunglobulin ges
- Ev svampprofylax
- Vid behov erbjuds kontakt med fysioterapeut, lungspecialist, dietist, kurator, psykolog, specialisttandvård, hudspecialist och/eller ortoped

Kontroller

- Hb, LPK, diff, TPK
- Regelbunden kontroll av lungfunktionen eftersom lungkomplikationer är vanligaste dödsorsaken

REFERENSLISTA

1. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol* 2014; 5:162.
2. Al Khatib S, Keles S, Garcia-Lloret M, et al. Defects along the T(H)17 differentiation pathway underlie genetically distinct forms of the hyper IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:342.
3. Borges WG, Hensley T, Carey JC, et al. The face of Job. *J Pediatr* 1998; 133:303.
4. Erlewyn-Lajeunesse MD. Hyperimmunglobulin-E syndrome with recurrent infection: a review of current opinion and treatment. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11:133.
5. Freeman AF, Kleiner DE, Nadiminti H, et al. Causes of death in hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:1234.
6. Heimall J, Freeman A, Holland SM. Pathogenesis of hyper IgE syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010; 38:32.
7. Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ, et al. STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *N Engl J Med* 2007; 357:1608.
8. Milner JD, Brenchley JM, Laurence A, et al. Impaired T(H)17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *Nature* 2008; 452:773.
9. Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, et al. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature* 2007; 448:1058.
10. Ochs HD, Oukka M, Torgerson TR. TH17 cells and regulatory T cells in primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:977.
11. Olaiwan A, Chandesris MO, Fraitag S, et al. Cutaneous findings in sporadic and familial autosomal dominant hyper-IgE syndrome: a retrospective, single-center study of 21 patients diagnosed using molecular analysis. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65:1167.
12. Pien GC, Orange JS. Evaluation and clinical interpretation of hypergammaglobulinemia E: differentiating atopy from immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100:392.
13. Renner ED, Puck JM, Holland SM, et al. Autosomal recessive hyperimmunglobulin E syndrome: a distinct disease entity. *J Pediatr* 2004; 144:93.
14. Renner ED, Rylaarsdam S, Anover-Sombke S, et al. Novel signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) mutations, reduced T(H)17 cell numbers, and variably defective STAT3 phosphorylation in hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:181.
15. Schimke LF, Sawalle-Belohradsky J, Roesler J, et al. Diagnostic approach to the hyper-IgE syndromes: immunologic and clinical key findings to differentiate hyper-IgE syndromes from atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:611.
16. van de Veerdonk FL, Marijnissen RJ, Marijnissen R, et al. Milder clinical hyperimmunglobulin E syndrome phenotype is associated with partial interleukin-17 deficiency. *Clin Exp Immunol* 2010; 159:57.
17. Woellner C, Gertz EM, Schäffer AA, et al. Mutations in STAT3 and diagnostic guidelines for hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:424.
18. Yang L, Fliegau M, Grimbacher B. Hyper-IgE syndromes reviewing PGM3 deficiency. *Curr Opin Pediatr* 2014; 26: 697.

Familjär hemofagocyterande lymfocytos (FHL)

Definition

ICD-10: D76.1

OMIM: 267700, 603553, 608898, 603552, 613101

Incidens: cirka 2–3:100 000 nyfödda

- En grupp sjukdomar med defekt produktion av cytotoxiska granulae i T- och NK-celler vilket leder till ohämmad proliferation och aktivering av makrofager samt inkomplett avslutning av infektionssvaret och defekt apoptos av icke längre nödvändiga cytotoxiska T-celler. Detta i sin tur ger en generell akut och mycket intensiv inflammatorisk reaktion
- Definieras antingen genom
 - påvisande av mutation i någon av de gener som orsakar FHL 1-5 (FHL1 okänd, FHL2 *PRF1*, FHL3 *UNC13D*, FHL4 *STX11*, FHL5 *STXBP2*)
 - 5 av följande 8 kliniska och laboratoriekriterier uppfylls och sekundära former uteslutits
 - Feber
 - Splenomegali
 - Cytopeni ≥ 2 cellinjer
 - Hemoglobin <90 g/l (före 4 veckors ålder <120 g/l)
 - TPK $<100 \times 10^9/l$
 - Neutrofila $<1 \times 10^9/l$
 - Hypertriglyceridemi och/eller hypofibrinogenemi
 - Fastetriglycerider ≥ 3 mmol/l
 - Fibrinogen $<1,5$ g/l
 - Ferritin ≥ 500 $\mu\text{g/l}$
 - Löslig IL2-receptor ≥ 2400 U/ml
 - Nedsatt eller avsaknad NK-cellsfunktion
 - Hemofagocytos i benmärg, spinal vätska eller lymfkörtel

Differentialdiagnos

- Olika sekundära hemofagocyterande lymfocytoser (HLH) associerade med maligniteter, infektioner, många andra primära immunbrister och autoimmuna sjukdomar. Särskilt vanligt är sekundär HLH vid systemisk form av JIA och sjukdomen kallas då ofta makrofagaktiverande syndrom (MAS)
- Visceral leishmaniasis
- Lysosomalt surt lipasbrist (OMIM 278000)

Sjukdomspanorama/Fynd

- Debut oftast under första levnadsåret. Cirka 10 % debuterar redan neonatalt. Viktigt att notera att sen debut finns och att oklara symtom som kan ge misstanke om annan primär immunbrist kan föregå insjuknande i FHL med flera år
- Typiska symtom är långdragen "oklar" feber med hepatosplenomegali och cytopeni. Påvisande av hemofagocytos kan dröja
- Av laboratoriefynd är särskilt ferritin en värdefull och lättanalyserad markör. I kriterierna ingår ferritin >500 $\mu\text{g/l}$, men oftast är ferritin mycket högre och kan nå värden över 100 000 $\mu\text{g/l}$. Ett värde över 10 000 har en mycket hög sensitivitet och specificitet för HLH
- Alla kliniska fynd eller laboratorieavvikelser är ospecifika men storleken på avvikelsen och de sammanlagda fynden är typiska och ger diagnosen
- Under sjukdomens förlopp kommer nästan alla att få inflammation i CNS
- Utan behandling är FHL 100 % dödlig

Utredning

- Vid misstanke om FHL tas de prover som ingår i kriterierna
- Vid misstanke om FHL ska omedelbar kontakt tas med regionalt centrum

Behandling

- Induktion av remission. I Sverige sker detta idag (2015) vanligen med cytostatika (etoposid) i kombination med ciklosporin och dexametason samt intratekala injektioner av metotrexat (AIII)
- Endast filtrerade, bestrålade och CMV-negativa blodprodukter (AII)
- Hematopoietisk stamcellstransplantation (AI) snarast efter att remission uppnåtts

Viktigt är att vid uppföljningen särskilt observera den stora risken för skador på CNS

ÖVRIG BEHANDLING

- Erbjud familjen stöd av kurator/psykolog om behov finns

REFERENSLISTA

1. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL et al Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol.* 2014;5:162.
2. Baker KS, Filipovich AH, Gross TG, et al. Unrelated donor hematopoietic cell transplantation for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:175-180.
3. Bryceson YT, Pende D, Maul-Pavicic A, et al. A prospective evaluation of degranulation assays in the rapid diagnosis of familial hemophagocytic syndromes. *Blood* 2012;119:2754-63.
4. Deiva K, Mahlaoui N, Beaudonnet F, et al. CNS involvement at the onset of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Neurology* 2012;78:1150-6.
5. Dhamankar M, Dessain SK. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a syndrome with diverse etiologies and treatment options. *Clin Adv Hematol Oncol* 2012;10:262-5.
6. Ericson KG, Fadeel B, Nilsson-Ardnor S, et al. Spectrum of perforin gene mutations in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hum Genet* 2001;68:590-597.
7. Feldmann J, Callebaut I, Raposo G, et al. Munc13-4 is essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL3). *Cell* 2003;115:461-473.
8. Henter J-I, Horne AC, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124-131.
9. Henter J-I, Samuelsson-Horne AC, Arico M, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immuno-chemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* 2002;100:2367-2373.
10. Horne A, Janka G, Maarten Egeler R, et al. Haematopoietic stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2005;129:622-630.
11. Meeths M, Chiang SC, Wood SM, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 3 (FHL3) caused by deep intronic mutation and inversion in UNC13D. *Blood* 2011;118:5783-93.
12. Pagel J, Beutel K, Lehberg K, et al. Distinct mutations in STXBP2 are associated with variable clinical presentations in patients with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 (FHL5). *Blood* 2012;119:6016-24.
13. Rudd E, Bryceson YT, Zheng C, et al. Spectrum, and clinical and functional implications of UNC13D mutations in familial haemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Med Genet* 2008;45:134-141.
14. Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science* 1999;286:1957-1959.
15. zur Stadt U, Schmidt S, Kasper B, et al. Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) type-4 to chromosome 6q24 and identification of mutations in syntaxin 11. *Hum Mol Genet* 2005;14:827-834.

Chediak-Higashis syndrom

Definition

ICD-10: E70.3

Incidens: Uppskattas till något barn per 1 miljon nyfödda

Orsakas av autosomalt recessivt ärftlig mutation i *LYST*

Mikrotubulipolymeriseringsdefekt som påverkar bildningen av fagosomer och tömning av granulae i fagosomerna. Detta leder till defekt avdödning av fagocyterade bakterier. Därtill är bildningen av granulae i cytotoxiska T-celler defekt, vilket kan göra att virusinfektion som EBV, kan leda till hemofagocytos. Detta brukar kallas för accelererad fas.

Differentialdiagnos

- Griscellis syndrom typ 2
- Hermansky Pudlaks syndrom typ 3
- Hemofagiskt syndrom vid andra sjukdomar

Sjukdomspanorama/Fynd

- Partiell albinism med silverfärgat hår, fotofobi och solkänslighet
- Bakteriella infektioner
- Perifer neuropati
- Hepatosplenomegali
- Anemi, neutropeni
- Stora lysosomer ses i de neutrofila granulocyterna
- Hemofagiskt syndrom (accelererad fas)

Utredning

- Hb, LPK, diff, TPK
- SR, CRP
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- S-kreatinin
- s-IgG, s-IgA, s-IgM
- Lymfocytpopulationer CD3, CD4, CD8, CD19 och CD56
- Benmärgsundersökning. Stora inklusionskroppar (lysosomer) i de myeloida cellerna
- Undersökning av hår visar jämn distribution av något stora melaningranulae (men inte klumpar av melanin som vid Griscellis syndrom). Typisk bild vid belysning av polariserat ljus

DNA-analys bekräftar diagnosen

Behandling

- Antibiotikabehandling av infektioner
- Hematopoietisk stamcellstransplantation (innan accelererad fas)
- Erbjud familjen stöd av kurator och/eller psykolog om behov finns

Kontroller

- Efter stamcellstransplantationen vårdas patienten växelvis mellan hemortens barnklinik och regionkliniken, d.v.s. regelbundna kontroller på regionkliniken, livslångt, med samtidig tydlig förankring på hemortens barnklinik/ vuxenklinik för "vardagsvården"

REFERENSLISTA

1. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol.* 2014 ;5:162.
2. Antunes H, Pereira A, Cunha I. Chediak-Higashi syndrome: pathognomonic feature. *Lancet.* 2013;382:1514.
3. Nagai K, Ochi F, Terui K, et al. Clinical characteristics and outcomes of chédiak-Higashi syndrome: a nationwide survey of Japan. *Pediatr Blood Cancer.* 2013 ;60:1582-6.

Griscellis syndrom typ 2

(Partiell albinism med immundefekt)

Definition

ICD-10

Incidens: Uppskattas till något barn per 1 miljon nyfödda

Det finns tre former av Griscellis syndrom, men bara typ 2 är en primär immundefekt. *RAB27A* kodar för Rab27A som tillsammans med två andra proteiner transporterar melanosomerna ut till melanocyternas periferi. Vid mutation i *RAB27A* ackumuleras melanosomer i melanocyterna. Tillsammans med andra proteiner är Rab27A också nödvändig för transport av de cytolytiska granulae i cytotoxiska T celler, vilket förklarar immundefekten.

Autosomt recessivt ärftlig mutation i *RAB27A*.

Differentialdiagnos

- Chediak-Higashis syndrom
- Hermansky Pudlaks syndrom typ 3

Sjukdomspanorama/Fynd

- Partiell albinism
- Bakteriella infektioner
- Neutropeni
- Trombocytopeni
- Hypogammaglobulinemi
- Hemofagiskt syndrom

Utredning

- Hb, LPK, diff, TPK
 - SR, CRP
 - ALAT, ASAT, LD, ALP
 - S-kreatinin
 - s-IgG, s-IgA, s-IgM
 - Lymfocytpopulationer CD3, CD4, CD8, CD19 och CD56
 - Benmärgsundersökning
 - Undersökning av hår visar ojämnt distribuerade klumpar av melanin. Typisk bild vid belysning av polariserat ljus
- DNA-analys bekräftar diagnosen

Behandling

- Antibiotikabehandling
- Hematopoietisk stamcellstransplantation
- Erbjud familjen stöd av kurator och/eller psykolog om behov finns

Kontroller

- Efter stamcellstransplantationen vårdas patienten växelvis mellan hemortens barnklinik och regionkliniken, d.v.s. regelbundna kontroller på regionkliniken, livslångt, med samtidig tydlig förankring på hemortens barnklinik/ vuxenklinik för "vardagsvården"

REFERENSLISTA

1. Al-Ahmari A, Al-Ghoniaim A, Al-Mansoori M, et al. Hematopoietic SCT in children with Griscelli syndrome: a single-center experience. *Bone Marrow Transplant.* 2010 ;45:1294-9.
2. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol.* 2014 ;5:162.
3. Griscelli C, Durandy A, Guy-Grand D, et al. "A syndrome associating partial albinism and immunodeficiency". *Am. J. Med.* 1978; 65 : 691–702.
4. Meeths M, Horne A, Sabel M, et al. Incidence and clinical presentation of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Sweden. *Pediatr Blood Cancer.* 2014 Nov 8. E-head.
5. Meeths M, Bryceson YT, Rudd E, et al. Clinical presentation of Griscelli syndrome type 2 and spectrum of *RAB27A* mutations. *Pediatr Blood Cancer.* 2010 ;54:563-72.

Definition

ICD-10: D82.3

Incidens: Uppskattas för XLP1 till 1 per 100 000 nyfödda pojkar, för XLP2 till 1 per 5 000 000 pojkar

XLP typ 1 orsakas av en mutation i *SH2D1A*-genen som kodar för SAP (SLAM-associerat protein). SAP är ett adaptorprotein nödvändigt för utveckling av cytotoxiska T-celler och NKT-celler

XLP typ 2 orsakas av en mutation i *XIAP*-genen som kodar för X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP). XIAP är ett protein som hindrar T-celler från att undergå apoptos. Vilken relation detta har till utvecklingen av hemofagocytos är okänt.

Differentialdiagnos

- Alla former av hypogammaglobulinemi (XLA, CVID etc)
- PID med hemofagiskt syndrom

Sjukdomspanorama/Fynd

XLP1

- Inga eller ringa fynd före EBV-infektion
 - IgG-subklassdefekt
- Symptom utlöses nästan undantagslöst av en EBV-infektion
 - Cirka 1/3 utvecklar hypogammaglobulinemi som kan förväxlas med CVID
 - Cirka 1/3 utvecklar B-cellslymfom
 - Resterande 1/3 insjuknar i hemofagiskt syndrom

XLP2

- Efter en EBV-infektion (60% av fallen) eller annan herpesinfektion (t.ex. HHV6 och CMV) insjuknande i hemofagiskt syndrom
 - Att även andra herpesvirus och i vissa fall utan dokumenterad infektion kan utlösa hemofagocytos gör att insjuknande ofta sker redan vid någon månads ålder

- Inflammatorisk tarmsjukdom, vanligen svår och terapiresistent
- Recidiverande splenomegali ofta associerad med feber. Anses kunna vara subklinisk form av hemofagocytos
- Hepatit

Utredning

- Hb, LPK, diff, TPK
- SR, CRP
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- S-kreatinin
- s-IgG, s-IgA, s-IgM
- Lymfocytpopulationer CD3, CD4, CD8, CD19 och CD56
- Utredning som vid hemofagocytos (se kapitel om familjär hemofagocytos)

DNA-analys bekräftar diagnosen

Behandling

- Vid hypogammaglobulinemi: Immunglobulinsubstitution
- Vid lymfom: rituximab eventuellt i kombination med cytostatika och följt av hematopoietisk stamcellstransplantation
- Vid hemofagocytos: Remissionsinduktion enligt HLH04-protokollet följt av hematopoietisk stamcellstransplantation

Kontroller

- Efter stamcellstransplantationen vårdas patienten växelvis mellan hemortens barnklinik och regionkliniken, d.v.s. regelbundna kontroller på regionkliniken, livslångt, med samtidig tydlig förankring på hemortens barnklinik/ vuxenklinik för "vardagsvården"

REFERENSLISTA

1. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol.* 2014 ;5:162.
2. Chandrakasan S, Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Pediatr.* 2013 ;163:1253-9.
3. Latour S, Aguilar C. XIAP deficiency syndrome in humans. *Semin Cell Dev Biol.* 2015 Feb 7, e-head
4. Marsh RA, Bleesing JJ, Chandrakasan S, et al. Reduced-intensity conditioning hematopoietic cell transplantation is an effective treatment for patients with SLAM-associated protein deficiency/X-linked lymphoproliferative disease type 1. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20:1641-5.

Immundefekt med ökad känslighet för mykobakterier

(Mendelian susceptibility to mycobacterial disease, MSMD)

Definition

ICD-10: D82.8

Incidens: Okänd

Tillstånd med defekter med nedsatt IFN- γ -medierad immunitet. Orsaken är mutationer i en av idag (2015) 8 kända gener som är involverade i interleukin-12/23- (IL-12/IL-23) beroende IFN- γ -signalering.

- Autosomt recessiv ärftlighet vid mutation i någon av generna *IL12RB1*, *IL12B*, *IFNGR1*, *IFNGR2*
- Autosomt dominant ärftlighet vid mutation i någon av generna *STAT1*, *IRF8*
- X-kromosombunden ärftlighet kan i sällsynta fall förekomma vid vissa speciella mutationer i *CYBB* och *IKBKG* (kodar för NEMO)

Sjukdomspanorama/Fynd

- MSMD är oftast, men inte alltid, symtomatisk
- Mutationerna kan ge både partiell och komplett defekt av IFN- γ -medierad immunitet
- Kännetecknas av selektivt ökad mottaglighet för mykobakterieinfektioner inklusive atypiska mykobakterier samt BCG-stammen
- Ökad risk för infektion med *Salmonella* och *Candida albicans* samt något ökad risk även för intracellulära mikrober (*Nocardia*, *Paracoccidioidomyces*, *Histoplasma* och *Leishmania*) som kräver liknande immunologiskt försvar som mykobakterier
- Kompletta brister av IFN- γ R1 och IFN- γ R2 är associerade med allvarliga mykobakteriella sjukdomar med en tidig debut
- Partiella brister av IFN- γ R1, IFN- γ R2, och STAT-1, liksom kompletta IL-12p40- och IL-12R β 1-brister, är förknippade med en senare debut och en bättre prognos
- Mutationer i *IKBKG* ger ökad risk för infektioner i varierande grad och endast vissa mutationer är förenade med specifik känslighet för mykobakterier
- Mutationer i *CYBB* ger X-kromosombunden CGD, men vissa mutationer kan ge enbart infektioner med mykobakterier och inga andra manifestationer av CGD
- MSMD har nästan uteslutande debut i barndomen innan tonårsåldern
- Vid infektion hos individer med MSMD är mortaliteten hög (30 %), särskilt hos de med atypiska mykobakterier (50 %). Prognosen förbättras med åldern

Utredning

Görs i samråd med specialist inom PID.

- Funktionell undersökning av IL-12/ IFN- γ -signaleringsvägarna med mätning av t.ex. TNF- och IFN- γ -produktion efter stimulering av monocyter och T-lymfocyter
- DNA-baserad diagnostik och genetisk information

Behandling

- Antibiotika vid infektioner enligt nationella riktlinjer för mykobakterier, där förlängd behandling, kan vara aktuellt vid dåligt terapivar (BII)
- IFN- γ -behandling har effekt vid vissa av de kända genetiska defekterna (CIII)
- Kirurgisk behandling med avlägsnande av terapiresistenta infektionshärdar som inte läker ut på läkemedelsbehandling (antibiotika i kombination med steroider) (BII)
- Adekvat behandling av eventuella andra samtida infektioner orsakade av MSMD

ÖVRIG BEHANDLING

- Erbjud familjen stöd av kurator och/eller psykolog om behov finns

Profylax

- BCG-vaccination är kontraindicerat (AII)
- Eventuellt profylaktisk antibiotikabehandling för utsatta patienter (CIII)

Kontroller

- Årliga kliniska kontroller för att upptäcka latent infektion och för att kunna bedöma om profylaktisk behandling kan vara indicerad
- Vid klinisk TBC-infektion skall sedvanlig omgivningsundersökning av patientens kontakter utföras

REFERENSLISTA

1. Al-Muhsen S, Casanova JL. The genetic heterogeneity of mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1043-51;quiz 52-3.
2. Alangari AA, Al-Zamil F, Al-Mazrou A, et al. Treatment of disseminated mycobacterial infection with high-dose IFN-gamma in a patient with IL-12Rbeta1 deficiency. *Clin Dev Immunol* 2011;2011:691956.
3. de Beaucoudrey L, Samarina A, Bustamante J, et al. Revisiting human IL-12Rbeta1 deficiency: a survey of 141 patients from 30 countries. *Medicine (Baltimore)* 2010;89:381-402.
4. Lee WI, Huang JL, Yeh KW, et al. Immune defects in active mycobacterial diseases in patients with primary immunodeficiency diseases (PIDs). *J Formos Med Assoc* 2011;110:750-8.
5. Ozbek N, Fieschi C, Yilmaz BT, et al. Interleukin-12 receptor beta 1 chain deficiency in a child with disseminated tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005;40:55-8.
6. Qu HQ, Fisher-Hoch SP, McCormick JB. Molecular immunity to mycobacteria: knowledge from the mutation and phenotype spectrum analysis of Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. *Int J Infect Dis* 2011;15:305-13.

APECED

(Autoimmun polyendokrinopati, candidiasis, ektodermal dysplasi)

Definition

ICD-10: E31.0 OMIM: 240300

Incidens: cirka 2–3:1000 000 nyfödda,

Prevalens i Finland 4:100 000

- Orsaken är mutation i *AIRE* som kodar för transkriptionsfaktorn autoimmun regulator (*AIRE*) som är nödvändig för negativ selektion av autoreaktiva T-celler i tymus
- Ärtfligheten är autosomt recessiv

SÄKER DIAGNOS

- Två av följande tre: Mukokutan candidiasis, hypoparatyreoidism och Addisons sjukdom eller
- Ett av de tre fynden om syskon har säker diagnos eller
- Påvisad mutation i *AIRE*

MÖJLIG DIAGNOS

- Ett av mukokutan candidiasis, hypoparatyreoidism eller Addisons sjukdom (innan 30-års ålder) och åtminstone ett av de mindre symtomen kronisk diarré, keratit, periodisk utslag med feber, svår förstoppning, autoimmun hepatit, vitiligo, alopeci eller emaljhypoplasi
- Något av huvudsymtomen plus påvisande av antikroppar mot interferoner
- Något av huvudsymtomen och påvisande av antikroppar mot NALP5, AADC (aromatiskt l-aminosyredecarboxylas), TPH (tryptofanhydroxylas) eller TH (tyrosinhydroxylas)

Differentialdiagnos

- IPEX (immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, x-linked)-syndromet
- Autoimmun polyendokrinopati typ 2

Sjukdomspanorama/fynd

- Autoimmun hypoparatyreoidism med debut under barndomen eller tidigt i vuxen ålder, senare hos majoriteten Addisons sjukdom
- Uttalad mukokutan candidiasis, men inte djupa candidainfektioner
- Denna triad av symtom ses någon gång i livet hos cirka 70 % av patienterna
- Senare i livet ofta kronisk aktiv hepatit, malabsorption, pernicios anemi, alopeci, vitiligo och primär hypogonadism (däremot sällan hypotyroidism och diabetes mellitus typ 1)
- Emaljhypoplasier, nageldystrofier och andra hudförändringar

- Utslag med samtidig feber
- Sjukdomen kompliceras ofta med bronkiektasier, fulminant autoimmun hepatit och interstitiell nefrit samt ökad förekomst av oral och esofagal cancer
- Förloppet och symtomen varierar starkt mellan olika individer, också inom samma familj
- Många olika autoantikroppar kan påvisas, inte bara mot endokrina organ utan också mot många cytokiner

Utredning

- Påvisande av olika autoantikroppar i serum
- Påvisande av candida i odling från hud och slemhinnor
- Lymfocytpopulationer CD3, CD4, CD8, CD19 och CD56
- DNA-analys av *AIRE*

Behandling

- Symtomatisk behandling av hormonbrister (kalcium, vitamin D, kortiko- och mineralcortikoider etc)
- Långvarig peroral behandling med azolpreparat för candidainfektionen
- Symtomatisk behandling med immunsuppression vid autoimmun hepatit, interstitiell nefrit etc.
- Inför operation tänk på att kontrollera kalcium och binjurfunktion
- Erbjud familjen stöd av kurator och/eller psykolog om behov finns

Kontroller

- Hb, LPK, diff, TPK
- ASAT, ALAT, LD och ALP
- s-kreatinin
- Kompletterande prover beroende på organengagemang
- Kontroller av en rad autoantikroppar som har koppling till utveckling av specifik autoimmunitet
- Lämpligen vårdas patienten i samarbete mellan endokrinolog och immunolog

REFERENSLISTA

1. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL et al Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol.* 2014;5:162.
2. Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R, Kämpe O. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Intern Med* 2009;265:514-29.
3. Kisand K, Bøe Wolff AS, Podkrajsek KT, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines. *J Exp Med* 2010;207:299-308.
4. Kisand K, Peterson P. Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy: known and novel aspects of the syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1246:77-91.
5. Puel A, Döffinger R, Natividad A, et al. Autoantibodies against IL-17A, IL-17F, and IL-22 in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Exp Med* 2010;207:291-7.

Autoimmunt lymfoproliferativt syndrom

(ALPS)

Definition

ICD-10: D72.8, D89.8

OMIM: 601859

Incidens: cirka 2–3:100 000 nyfödda

- ALPS orsakas av defekt apoptos av lymfocyter i tymus
- Ärftligheten är autosomalt dominant men modifierande faktorer finns sannolikt. I samma familj finns ofta personer med mutationen som inte har några symtom alls och de som har svår sjukdom
- Cirka 75 % av ALPS orsakas av defekt FAS
- Till ALPS räknas också ALPS-relaterade sjukdomar med defekt caspas-8 och RAS-associerad ALPS (somatiska mutationer i *KRAS* och *NRAS*)
- Diagnostiska kriterier för ALPS
 - Kriterier som måste vara uppfyllda
 - Kronisk (>6 månader), icke-malign, icke-infektiös lymfadenopati och/eller splenomegali
 - Förhöjt antal CD3+TCR $\alpha\beta$ +CD4-CD8- dubbelnegativa T-celler (DNT) (>1,5 % av totala antalet lymfocyter eller >2,5 % av CD3+TCR $\alpha\beta$ + lymfocyter) om antalet lymfocyter är normalt eller förhöjt
 - Ytterligare kriterier

Primära

- Defekt lymfocytapoptos vid två olika undersökningstillfällen
- Mutation (medfödd eller förvärvad) i *TNFRSF6* (kodar för FAS), *TNFSF10*, (kodar för FAS-ligand) eller *CASP10*

Sekundära

- I plasma förhöjt sFASL-nivåer (>200 pg/ml), IL-10-nivåer (>20 pg/ml), vitamin B12-nivåer (>1500 ng/l) och/eller IL-18-nivåer >500 pg/ml
- Typiska immunohistologiska fynd
- Autoimmuna cytopenier (hemolytisk anemi, trombocytopeni, och/eller neutropeni) med förhöjda IgG-nivåer (polyklonal hypergammaglobulinemi)
- Hereditet för icke-malign/non-infektiös lymfoproliferation med eller utan autoimmunitet

Säker diagnos: Båda av de absoluta kriterierna plus ett primärt kriterium.

Trolig diagnos: Båda av de absoluta kriterierna plus ett sekundärt kriterium.

Differentialdiagnos

- Splenomegali av annan orsak till exempel malignitet och infektioner
- Autoimmuna cytopenier av annan orsak

Sjukdomspanorama/Fynd

- Medianålder vid symtomdebut är cirka 3 år med spridning från 0 till >30 år
- Nästan 100 % utvecklar splenomegali och lymfkörtelförstoring, ungefär 65 % har också hepatomegali
- Autoimmunitet ses hos ungefär 65 %, vanligast är autoimmuna cytopenier (autoimmun hemolytisk anemi, ITP och neutropeni i nämnd ordning). Andra autoimmuna fenomen förekommer också såsom uveit, glomerulonefrit, alopeci, pankreatit
- Ökad risk för B-cells malignitet och Non-Hodgkin lymfom
- Hos vuxna ses ofta spontan förbättring av lymfadenopatin men däremot inte av de autoimmuna fenomenen
- Oftast finns inga kliniska tecken på ALPS hos föräldrar till personer med klinisk sjukdom trots att föräldern har samma mutation

Utredning

- Vid misstanke om ALPS tas i första hand prov för dubbelnegativa T-celler. OBS att detta måste göras på TCR $\alpha\beta$ +celler, inte på hela T-cellspopulationen
- IL-10, IL-18 och B12 är enkla test som ofta är till god hjälp diagnostiskt
- Vid misstanke om ALPS ska kontakt tas med regionalt immunbrist centrum
- Erbjud genetisk vägledning till familjen

Behandling

- Symtomatisk med filtrerade, bestrålade och CMV-negativa blodprodukter (AII)
- Sirolimus i första hand, i andra hand mykofenolatmofetil. Sirolimus har ofta dramatisk effekt på splenomegalin och anemin. Mykofenolatmofetil påverkar däremot sällan splenomegalin, medan cytopenierna kan påverkas gynnsamt
 - I de fall där sirolimus eller mykofenolatmofetil ger otillräckligt effekt kan kortikosteroider prövas och splenektomi kan också vara aktuellt
- I svåra fall hematopoietisk stamcellstransplantation (AIII)

ÖVRIG BEHANDLING

- Erbjud familjen stöd av kurator och/eller psykolog om behov finns

Kontroller

- Hb, LPK, diff, TPK
- Utifrån klinik utredning för autoimmunitet, till exempel Coombs test
- Följa mjält- och lymfkörtelstorlekt
- Uppmärksamhet på eventuell malignitetsutveckling
- För de få barn som genomgått stamcellstransplantation sker den fortsatta vården växelvis mellan hemortens barnklinik och regionkliniken, d.v.s. regelbundna kontroller på regionkliniken, livslångt, med samtidig tydlig förankring på hemortens barnklinik/vuxenklolik för "vardagsvården"

REFERENSLISTA

1. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL et al Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol.* 2014;5:162.
2. Dowdell K, Niemela J, Price S, et al. Somatic FAS mutations account for nearly one third of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) cases with previously unknown genetic mutations. *Blood* 2009;114:710.
3. Fisher GH, Rosenberg FJ, Straus SE, et al. Dominant interfering Fas gene mutations impair apoptosis in a human autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Cell* 1995;81:935-46.
4. Holzelova E, Vonarbourg C, Stolzenberg MC, et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome with somatic Fas mutations. *N Engl J Med* 2004;351:1409-18.
5. Magerus-Chatinet A, Stolzenberg MC, Loffredo MS, et al. FAS-L, IL-10, and double-negative CD4- CD8- TCR alpha/beta+T cells are reliable markers of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) associated with FAS loss of function. *Blood* 2009;113:3027-30.
6. Neven B, Magerus-Chatinet A, Florin B, et al. A survey of 90 patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome related to TNFRSF6 mutation. *Blood.* 2011;118:4798-807.
7. Rao VK, Dugan F, Dale JK, et al. Use of mycophenolate mofetil for chronic, refractory immune cytopenias in children with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Br J Haematol* 2005;129:534-8.
8. Rao VK, Oliveira JB. How I treat autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Blood* 2011;118:5741-51.
9. Teachey DT, Greiner R, Seif A, et al. Treatment with sirolimus results in complete responses in patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Br J Haematol* 2009;145:101-6.
10. Zhu S, Hsu AP, Vacek MM, et al. Genetic alterations in caspase-10 may be causative or protective in autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Hum Genet* 2006;119:284-94.

Svår medfödd neutropeni

(Severe congenital neutropenia, SCN)

Definition

ICD-10: D70.9B

Incidens: 1:250 000 NYFÖDDA

SÄKER DIAGNOS

- Svår neutropeni (neutrofila granulocyter (ANC) $<0,5 \times 10^9/l$) samt påvisad mutation i en av följande gener
 - *ELANE*
 - *HAX1* (= Kostmanns sjukdom)
 - *G6PC3*
 - *GFI1*
 - *WASP* (gain-of-function mutation)
 - *CSF3R* (medfödd biallelic mutation)
 - *JAGN1*

TROLIG DIAGNOS

- Svår neutropeni (ANC $<0,5 \times 10^9/l$) och
- Mognadsblock på promyelocyt/myelocyt-nivå vid benmärgsundersökning

Differentialdiagnos

- Blodmalignitet
- Läkemedelsinducerad neutropeni
- Autoimmun neutropeni hos barn under framför allt första levnadsåren
- Alloimmun neonatal neutropeni. Från modern transplacentärt överförda antikroppar riktade mot paternella antigen på den neutrofila granulocyten
- Cyklisk neutropeni: Cykler på cirka 21 dagar, duration 3–6 dagar. Neutrofila granulocyter sjunker ner till $0,1 \times 10^9/l$, däremellan normal eller subnormal ANC. Fler än 90% har mutation i *ELANE*
- Kronisk idiopatisk neutropeni. Neutropenier som inte är kongenitala, immunologiska eller neoplastiska. Heterogen grupp med okänd etiologi
- Neutropeni vid annan immunbrist som immunglobulinbrist, hyper-IgM-syndromet, svår kombinerad immundefekt (varianten retikulär dysgenesi eller som del av maternell engraftment med graft-versus-host-sjukdom) och WHIM-syndromet. WHIM-syndromet karakteriseras av vårtor (Warts), Hypogammaglobulinemi, Infektioner och Myelokatexis (retention av mogna granulocyter i mörgen)
- Neutropeni som del i andra sjukdomar med särskilda särdrag

- Glykogenos typ 1b. Karakteriseras av hypoglykemi, laktacidosis, hepatomegali och tillväxthämning
- G6PC3-brist. Associerat med strukturella hjärtavvikelser, prominent ytlig venteckning och urogenitala missbildningar
- Chédiak-Higashi syndrom. Partiell albinism, defekt NK-cellsfunktion, blödningsproblem och neurologiska symtom
- Griscellis syndrom typ 2. Associerat med partiell albinism, (intermittent) neutropeni och defekt funktion av cytotoxiska lymfocyter
- Leukocytadhesionsdefekter (LAD 1, 2 o 3)
- Hermansky-Pudlaks syndrom, typ 2. Associerat med partiell albinism och förlängd blödningstid p.g.a. trombocyt-dysfunktion
- p14-brist. Associerat med kortvuxenhet, immunglobulinbrist och defekt funktion av cytotoxiska lymfocyter
- Shwachmann–Diamonds syndrom. Karakteriseras av pankreasinsufficiens, tillväxthämning, skelettanomalier och benmärgssvikt
- Cohens syndrom. Karakteriseras av mikrocefali, muskelhypotoni, utvecklingsförsening och ofta typiskt utseende
- Barths syndrom. Karakteriseras av dilaterad kardiomyopati, muskelhypotoni och karnitinbrist
- Pearsons syndrom. Karakteriseras bl.a av exokrin pankreasdysfunktion, kortvuxenhet, anemi förutom neutropeni
- Cartilage hair hypoplasia. Karakteriseras av kortvuxenhet pga.kondrodysplasi och tunt krusigt hår

Sjukdomspanorama/Fynd

- Sjukdomsdebut vanligen första levnadsveckorna/månaderna med svåra bakteriella infektioner som omfålit med sepsis
- Bakteriella infektioner (otit, pneumoni, tonsillit, sepsis eller osteomyelit) utgångna från hud och slemhinnor
- Smärtsamma icke-herpetiska aftae i munhålan samt parodontit med tidig förlust av permanenta tänder
- Svår kongenital neutropeni är en form av kongenitalt myelodysplastiskt syndrom. I 20–30 % sker utveckling till klinisk MDS och/eller AML

Tänk på att vid isolerad granulocytopeni ingår inte allvarliga djupa svampinfektioner i den kliniska bilden. Om patienten har t.ex. en aspergillusinfektion tyder det på att även monocytterna är drabbade som vid aplastisk anemi och iatrogen neutropeni efter cytostatikabehandling.

Utredning

Görs i samråd med specialist inom PID.

- Hb, LPK, diff och TPK (vid SCN finns ofta samtidig monocytos och eosinofili)
- LPK och diff x 3/vecka i 6 veckor (för att fastställa/utesluta CyN cyklisk neutropeni)
- Benmärgsundersökning. Morfologi (utstryk och biopsi), flödescytometri och kromosomanalys (avvikelser som monosomi 7 eller trisomi 21)
- s-IgG, s-IgA och s-IgM (SCN går ofta med förhöjda IgG-nivåer)
- Neutrofilspecifika antikroppar
- DNA-baserad diagnostik

Behandling

- Substitution med humant rekombinant G-CSF (filgrastim eller lenograstim) i dos 5 µg/kg s.c eller högre 1 gång per dag. Om 20 µg/kg eller mer krävs, delas dygnsdosen på två injektionstillfällen (**AII**)
 - Överväg doshöjning med 10–20% i samband med infektion och kirurgi
- Adekvat antibiotikabehandling
 - vid kronisk lunginfektion följs de råd som gäller för andningsvård vid cystisk fibros med dränage och intermitterant antibiotikabehandling i sepsisdos, ev långtidsbehandling med lämpligt antibiotikum (**AII**)
- Full vaccinationstäckning inklusive vaccination mot pneumokocker och meningokocker

ÖVRIG BEHANDLING

- Kontroller hos specialisttandläkare/tandhygienist regelbundet
- Erbjud familjen stöd av kurator och/eller psykolog om behov finns
- Erbjud genetisk vägledning till familjen
- Hematopoietisk stamcellstransplantation

Kontroller

- Kliniska kontroller inklusive blodstatus var 3:e–6:e månad. Eftersträva ett ANC mellan 1 och 1,5 (2) × 10⁹/l, vilket oftast räcker för skydd mot de flesta infektioner. OBS att lägre ANC kan vara otillräckligt och risken för svåra, t.o.m. letala infektioner är påtaglig då
- Årliga benmärgskontroller (vanliga utstryk, immunofenotypning, cytogenetisk analys och somatisk (förvärvad) mutation i G-CSF-receptorn) rekommenderas med tanke på risk för malignitetsutveckling

REFERENSLISTA

1. Bohn G, Welte K, Klein C. Severe congenital neutropenia: new genes explain an old disease. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:644-50.
2. Boztug K, Järvinen PM, Salzer E, et al. JAGN1 deficiency causes aberrant myeloid cell homeostasis and congenital neutropenia. *Nat Genet*. 2014;46:1021-7.
3. Boztug K and Klein G. Genetic etiological of severe congenital neutropenia. *Curr Opin Pediatr* 2011;23:21-26.
4. Bux J. Human neutrophil alloantigens. *Vox Sang* 2008;94:277-85.
5. Carlsson G, Van't Hooft I, Melin M, et al. Central nervous system involvement in severe congenital neutropenia: neurological and neuropsychological abnormalities associated with specific HAX1 mutations. *J Intern Med* 2008;264:388-400.
6. Carlsson G, Wahlin, YB, Johansson A, et al. Periodontal disease in patients with severe congenital neutropenia of the original Kostmann family. *J Periodontol* 2006;77:744-51.
7. Carlsson G, Winiarski J, Ljungman P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in severe congenital neutropenia. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:444-51.
8. Dale DC, Bolyard AA, Schwinger BG, et al. The Severe Chronic Neutropenia International Registry: 10-year follow-up report. *Support Cancer Ther* 2006;3:220-31.
9. Dale DC, Person RE, Bolyard AA, et al. Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia. *Blood* 2000;96:2317–22.
10. Klein C, Grudzien M, Appaswamy G, et al. HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). *Nat Genet* 2007;39:86–92.
11. Rosenberg PS, Alter BP, Link DC, et al. Neutrophil elastase mutations and risk of leukaemia in severe congenital neutropenia. *Br J Haematol* 2008;140:210-3.
12. Triot A, Järvinen PM, Arostegui JI et al. Inherited biallelic CSF3R mutations in severe congenital neutropenia. *Blood*. 2014;123:3811-7.
13. Vårdplaneringsgruppen för pediatrik hematologi. Vårdprogram neutropeni http://www.orebroll.se/vph/dokument/VpNEUTROPENI_GCAF_100802.pdf.
14. Zeidler C, Germeshausen M, Klein C, Welte K. Clinical implications of ELA2-, HAX1-, and G-CSF-receptor (CSF3R) mutations in severe congenital neutropenia. *Br J Haematol* 2009;144:459-67.

Kronisk granulomatös sjukdom

(Chronic granulomatous disease, CGD)

Definition

ICD-10: D84.8

Incidens: cirka 1:200 000 nyfödda

- X-kromosombunden CGD: Defekt i komponenten gp91^{phox} av NADPH-oxidaset i fagocyter
- Autosomt recessiv CGD: Defekt i en av komponenterna p47^{phox}, p67^{phox}, p22^{phox} eller p40^{phox} i NADPH-oxidaset i fagocyter

SÄKER DIAGNOS

- Manlig eller kvinnlig patient med utebliven eller nedsatt produktion av syreradikaler i aktiverade neutrofiler (fagoburst eller NBT-test) samt ett av följande:
 - Mutation i en av generna som kodar för gp91^{phox}, p22^{phox}, p47^{phox}, p40^{phox}, p67^{phox} d.v.s. *CYBB*, *CYBA*, *NCF1*, *NCF3* respektive *NCF2*
 - Frånvaro av mRNA för en av ovan nämnda gener
 - Maternella kusiner, morbröder eller systemsöner till patient med X-kromosombunden CGD som har defekt NBT-test eller "fagoburst"
- "Fagoburst" undersöks med:
 - Dihydrorhodamin-flödescytometri (kallas på vissa lab för metabol aktivering)

DNA-analys bekräftar diagnosen

SANNOLIK DIAGNOS

- Manlig eller kvinnlig patient med utebliven eller nedsatt produktion av syreradikaler i aktiverade neutrofiler (fagoburst eller NBT-test) plus:
 - Djupa infektioner såsom leverabscess, perianalabscess, lungabscess, adenit eller osteomyelit orsakad av *Staph. aureus*, *Serratia marcescens*, candida- eller aspergillusarter
 - Granulombildning i luftvägar, gastrointestinalt eller urogenitalt
 - "Failure to thrive", hepatosplenomegali och/eller lymfadenopati

Differentialdiagnos

- Leukocytadhesionsdefektsyndromen (LAD 1–3)
- Granulomatösa tillstånd, t.ex. Crohns sjukdom, tuberkulos, sarkoidos, Blaus syndrom
- Hyper-IgE-syndromet

Sjukdomspanorama/Fynd

- Cirka 2/3 av patienter med CGD har X-kromosombunden sjukdom och cirka 1/3 autosomt recessiv sjukdom. Den X-kromosombundna formen har ofta högre morbiditet, tidigare sjukdomsdebut och även högre mortalitet
- Sjukdomsdebut sker ofta under de första levnadsåren vid X-kromosombunden sjukdom, men senare debut förekommer ofta vid den autosomt recessiva formen och kan i sällsynta fall förekomma även i vuxen ålder
- Bakterie- och svampinfektioner, ofta med suppurerande abscessbildning i lymfkörtlar, lunga, lever, skelett, andra inre lokaliseringar och hud
- Steril inflammation med granulombildning förekommer också, framför allt i inre organ
- IBD-liknande inflammation i tarmen, framför allt i kolon, med granulombildning och perianal fistelbildning
- Infektioner med katalaspositiva bakterier, framför allt *Staph. aureus*, *Serratia marcescens*, gram-negativa tarmbakterier och *Burkholderia cepacia*. Svampinfektioner med aspergillus- och candidaarter. Många andra mindre vanliga mikrobiologiska agens förekommer också
- Speciella problem: Infektioner med *Burkholderia cepacia* som ofta är multiresistent samt svårödlad. Infektioner med aspergillusarter är ofta livshotande. Leverabscess med *Staph. aureus*

Utredning

Undersök samtliga syskon då CGD ibland kan debutera sent. Utförs i samarbete med erfaren specialist inom PID eller CGD.

PROVTAGNING

- Hb, LPK, diff, TPK
- SR, CRP
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- Urinsticka

EFTER INDIVIDUELL BEDÖMNING OCH BEROENDE PÅ SYMTOM

- Vid lokala infektioner utför alltid aggressiv mikrobiologisk diagnostik med inre biopsier och exempelvis BAL för bakterier, mykobakterier och svamp. Därefter insättes snarast lämpliga antibiotika. Med tanke på de agens som kan förekomma, rekommenderas kontakt med specialist inom området

- Lungfunktion
- Lungröntgen, HRCT/MR lungor
- CT/MR/ultraljud inre organ
- Antikropps nivåer mot *Aspergillus fumigatus*
- Påvisande av specifik mutation utförs på vissa laboratorier i Europa. Möjlighet till prenataldiagnostik efter chorionvillibiopsi vid känd mutation

Behandling

PROFYLAX

- Kontinuerlig behandling med trimetoprim-sulfa i profylaxdos (AII) och itraconazol som oral lösning (AI)
- Överväg profylax med gammainterferon (BII)

AKUTBEHANDLING VID INFEKTION

- Kirurgiskt dränage vid abscessbildning kan övervägas om kombinationen antibiotika och kortikosteroider inte är tillräcklig (BIII)
- Använd företrädesvis antibiotika med god intracellulär penetration in i fagocyter efter odlingsvar, exempelvis trimetoprim-sulfa, klindamycin, ciprofloxacin samt rifampicin. Vid CGD krävs ofta mycket längre behandlingstider än normalt (AII). Undvik penicilliner som har dålig penetrationsförmåga
- *Aspergillus*infektion behandlas i första hand med vorikonazol (AI) (undvik kombination med rifampicin) eller posakonazol (BII)
- Överväg granulocyttransfusioner under steroidskydd vid terapiresistenta och svåra infektioner (CIII). Vid många infektioner bör antibiotika kombineras med steroider – t.ex. fistlar, abscesser och hudinfektioner. Annars finns risk för fula ärr och dålig utläkning

ÖVRIG BEHANDLING

- Steroidbehandling är ofta aktuell vid inflammation i tarm och andra organ under adekvat antibiotikaskydd (AII)
- Hematopoietisk stamcellstransplantation (HSCT) vid X-kromosombunden sjukdom och svår autosomal CGD utförs helst så tidigt som möjligt (AII)
- Erbjud familjen stöd av kurator/psykolog om behov finns

Kontroller

- Regelbundna kontroller var 3:e månad till varje halvår på hemortskliniken. Samråd med och även växelvis besök hos specialist inom CGD eller PID på regionnivå. Målet är tidig identifiering av "nya" infektioner

REFERENSLISTA

1. Cole T, McKendrick F, Titman et al. Health Related Quality of Life and Emotional Health in Children with Chronic Granulomatous Disease: A Comparison of Those Managed Conservatively with Those That Have Undergone Haematopoietic Stem Cell Transplant. *J Clin Immunol* 2013;33:8-13.
2. Kang EM, Kelly C, Hilligoss D, et al. A novel non-myeloablative regimen for related and unrelated allogeneic transplantation of high risk patients with chronic granulomatous disease (CGD). *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1.
3. Kang EM, Malech HL. Gene therapy for chronic granulomatous disease. *Methods Enzymol* 2012;507:125-54.
4. Kang EM, Marciano BE, DeRavin S, et al. Chronic granulomatous disease: overview and hematopoietic stem cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1319-26.
5. Rieber N, Hector A, Kuijpers T, et al. Current concepts of hyperinflammation in chronic granulomatous disease. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:252460. Epub 2011 Jul 25.
6. Segal BH, Veys P, Malech H, Cowan MJ. Chronic granulomatous disease: lessons from a rare disorder. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(1 Suppl):S123-31.
7. Van den Berg JM, van Koppen E, Ahlin A, et al. Chronic granulomatous disease: the European experience. *PLoS One*. 2009;4(4):e5234. Epub 2009 Apr 21.
8. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB Jr, et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine* 2000;79:155-169.
9. Åhlin A, Fasth A. Chronic Granulomatous Disease - Conventional Treatment vs. Hematopoietic Stem Cell Transplantation - An Update. *Curr Opin Hematol* 2015; 22:41-45.
10. Åhlin A, Fugeläng J, de Boer M, Ringden O, Fasth A, Winiarski J. Chronic granulomatous disease - haematopoietic stem cell transplantation versus conventional treatment. *Acta Paediatr*. 2013;102:1087-94.

IRAK4, MyD88, NEMO samt I κ B α brist

Definition

ICD-10: D82.8

Incidens: Okända, men sjukdomarna är alla mkt ovanliga och kända i sammanlagt några hundratall fall. OMIM: IRAK4-brist 606883, MyD88 brist 612260 NEMO: 300291 I κ B α brist: 612132

Dessa sjukdomar som är brister i det medfödda immunförsvaret leder till antingen defekt intracellulär signalering från Toll-receptorer (IRAK4 och MyD88), dvs receptorer i det medfödda immunförsvaret eller defekt signalering från NF- κ B. Tillstånden leder till ökad förekomst av framför allt invasiva, svåra pneumokockinfektioner, företrädesvis tidigt i livet.

Ärftligheten är vid

- IRAK4 och MyD88 autosomalt recessiv
- NEMO x-kromosomalt recessiv
- I κ B α autosomalt dominant

Både NEMO och I κ B α är ekotodermala dysplasier, dvs mkt tunt hår, tanddefekter och avsaknad av svettkörtlar med hypohidros. Vid NEMO kan den ekotodermala dysplasin vara mycket lindrig och omfatta endast enstaka fläckar av hud och/eller enstaka tänder.

SÄKER DIAGNOS:

- IRAK4, MyD88-brist: Manlig eller kvinnlig patient med ökad förekomst av invasiva, bakteriella infektioner samt förekomst av mutationer i genen *IRAK4* eller *MYD88*
- NEMO-brist: Manlig patient med ökad förekomst av invasiva, bakteriella infektioner samt förekomst av heterozygot mutation i genen *IKBKG*. I 90 % av fallen föreligger ekodermala dysplasi men denna kan vara mycket lindrig och i vissa fall enbart bestå av avvikande form av enstaka tänder
- I κ B α -brist: Manlig eller kvinnlig patient med ökad förekomst av invasiva, bakteriella infektioner samt förekomst av heterozygot mutation i genen *NFKBIA*

Differentialdiagnos

- Kongenital aspleni
- Status post splenektomi
- Komplementdefekt

Sjukdomspanorama/Fynd

- Gemensamt för sjukdomarna är: Tidig debut, ofta före 2 års ålder, av svåra, snabbt förlöpande invasiva, pyogena, bakteriella infektioner såsom meningit, sepsis, artrit, osteomyelit, inre abscess, lymfadenit, pneumoni samt ÖNH infektioner. Icke invasiva hudinfektioner förekommer också. Avsaknad av CRP-stegring samt feber är vanligt i tidigt skede av infektionen, vilket i sin tur kan medföra hög mortalitet
- Agens utgörs av framför allt pneumokocker och *Pseudomonas aeruginosa*. *Staph aureus* är vanligt vid icke invasiva hudinfektioner. Ett flertal andra Gram- samt Gram+ bakterierarter kan också förekomma
- Patienter med I κ B α -defekt har också ökad förekomst av *Candida*-infektion och *Pneumocystis jirovecii*-infektion
- Patienter med NEMO defekt uppvisar mottaglighet för en rad smittämnen, förutom redan ovan nämnda även virus, mykobakterier samt *Candida*
- Efter tonåren tycks infektionsbenägenheten klinga av

Utredning

- Hb, LPK, diff, TPK
- SR, CRP
- ASAT, LD, ALP
- S-kreatinin
- Urinsticka
- s-IgG, s-IgA, s-IgM
- s-IgG-subklasser (IgG1, IgG2, IgG3 och IgG4)
- Lymfocytpopulationer CD3, CD4, CD8, CD19 och CD56
- Analys av T-cellsfunktion
- Analys av antikroppar mot smittämnen patienten vaccinerats mot eller varit infekterad med t.ex. pneumokocker, hemofilus, tetanus och polio
- Screening för komplementbrist. För val av metoder se under Utredning i kapitlet Komplementdefekter
- Fagocytfunktion

Ovanstående utredning är vanligtvis normal, men med nedanstående undantag:

- Patienter med NEMO kan ha låga nivåer av antikroppar mot polysackaridantigen
- Patienter med I κ B α -brist har hypogammaglobulinemi och avsaknad av specifika antikroppar och ibland även nedsatt T-cellsproliferation

DNA-analys bekräftar diagnosen

Behandling

- Vaccinationer med konjugerade och icke konjugerade vacciner såsom vid splenektomi, se kapitel om splenektomi och aspleni hos barn
- Livslång antibiotikaprofylax med en kombination av trimetoprim-sulfa samt fenoximetylpenicillin
- Vid misstanke om infektion skall empirisk intravenös antibiotika med täckning mot pneumokocker, *S aureus* samt *P aeruginosa* administreras, oberoende av inflammatoriska variabler eftersom infektionerna kan förlöpa mkt snabbt och dramatiskt utan CRP stegring
- Immunglobulinsubstitution till de patienter med NEMO eller $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ -brist som har hypogammaglobulinemi
- Stamcellstransplantation kan övervägas vid svåra tillstånd av NEMO och $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ -defekt
- Erbjud familjen stöd av kurator och/eller psykolog om behov finns
- Erbjud familjen genetisk vägledning

Kontroller

- I samband med återbesök kontinuerlig information om riskerna med sjukdomen
- Uppdatera aktuellt antibiotikaprofylax
- Uppdatera aktuellt vaccinationsstatus
- För de patienter med hypogammaglobulinemi kontroll av dalvärde som bör ligga $>10\text{g/l}$

REFERENSLISTA

1. Deguine J, Barton GM. MyD88: a central player in innate immune signaling. *F1000Prime Rep.* 2014 Nov 4;6:97. doi: 10.12703/P6-97. eCollection 2014. Review.
2. Frazão JB, Errante PR, Condino-Neto A. Toll-like receptors' pathway disturbances are associated with increased susceptibility to infections in humans. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2013 Dec;61(6):427-43. doi: 10.1007/s00005-013-0243-0. Epub 2013 Sep 22. Review.
3. Picard C1, Casanova JL, Puel A. Infectious diseases in patients with IRAK-4, MyD88, NEMO, or $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ deficiency. *Clin Microbiol Rev.* 2011 Jul;24(3):490-7. doi: 10.1128/CMR.00001-11.
4. Puel A, Yang K, Ku CL, et al. Heritable defects of the human TLR signalling pathways. *J Endotoxin Res.* 2005;11(4):220-4. Review.
5. von Bernuth H, Picard C, Puel A, et al. Experimental and natural infections in MyD88- and IRAK-4-deficient mice and humans. *Eur J Immunol.* 2012 Dec;42(12):3126-35. doi: 10.1002/eji.201242683. Review.

Kronisk mukokutan candidiasis

Definition

ICD-10: D84.4A

Incidens: Okänd, men sannolikt underdiagnostiserad då mutationer i *STAT1* är relativt nyligen beskrivna.

Autosomalt dominant ärftlig mutation i *STAT1*

Autosomalt dominant ärftlig mutation i *IL17F*

Autosomalt recessivt ärftlig mutation i *IL17RA*

Isolerad kronisk mukokutan candidiasis med eller utan autoimmunitet orsakad av gain-of-function mutation i *STAT1*. Sjukdomen leder till konstitutionellt ökad fosforylering av *STAT1* (signal transducer and activator of transcription 1) och transkription av interferogener. Personerna har också nedsatt aktivitet av *STAT3* med minskad produktion av IL-17 vilket anses kunna förklara de kroniska candida-infektionerna. I mycket sällsynta fall är orsaken mutationer i gener som kodar för IL-17 och dess receptorer. Dessa fall är inte associerade med autoimmunitet.

Differentialdiagnos

Alla T-cellsdefekter och en rad andra primära och sekundära immunbrister t.ex.

- Svår kombinerad immunbrist
- APECED
- Hyper-IgE-syndromet (mutation i *STAT3*)
- DOCK8-brist
- CARD9-brist
- ACT1-brist
- Dåligt inställd diabetes
- Alkoholism
- HIV
- Behandling med bredspektrumantibiotika
- Kortikosteroidbehandling

Sjukdomspanorama/Fynd

- Recidiverande svår mukokutan candidiasis från första levnadsåret
- Autoimmunitet t.ex.
 - Autoimmun hepatit
 - Alopecia, mycket vanlig
 - Perniciös anemi
 - Autoimmun cytopeni

Utredning

Görs i samråd med specialist inom PID efter att andra orsaker än immunbrist uteslutits.

PROVTAGNING

- Hb, LPK, diff, TPK
- SR, CRP
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- S-kreatinin
- s-IgG, s-IgA, s-IgM
- s-anti-IgA
- s-IgG-subklasser (IgG1, IgG2, IgG3 och IgG4)
- Lymfocytpopulationer CD3, CD4, CD8, CD19 och CD56
- Odling för svamp och bakterier
- Autoantikroppar
- Specifik DNA-analys

Behandling

- Upprepad eller kontinuerlig behandling med flukonazol (BIII)
- Behandling av autoimmunitet (kortikosteroider och eventuellt calcineurinhämmare)
- I svåra fall ruxolitinib (januskinasinhämmare, har inte indikation kronisk mukokutan candidiasis med *STAT1*-mutation) (CIII)
- Erbjud familjen stöd av kurator och/eller psykolog om behov finns

Kontroller

- ASAT, ALAT, LD, ALP (autoimmun hepatit, flukonazol-toxicitet)

REFERENSLISTA

1. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol.* 2014 ;5:162.
2. Engelhardt KR1, Grimbacher B. Mendelian traits causing susceptibility to mucocutaneous fungal infections in human subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:294-305.
3. Higgins E, Al Shehri T, McAleer MA, et al. Use of ruxolitinib to successfully treat chronic mucocutaneous candidiasis caused by gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) mutation. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:551-553
4. Liu L, Okada S, Kong XF, et al. Gain-of-function human STAT1 mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *J Exp Med.* 2011;208:1635-48.
5. Puel A, Cypowij S, Maródi L, et al. Inborn errors of human IL-17 immunity underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012 ;12:616-22.
6. van de Veerdonk FL, Plantinga TS, Hoischen A, et al. STAT1 mutations in autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis. *N Engl J Med.* 2011 ;365:54-61.

Autoinflammatoriska sjukdomar

(Inklusive periodiska febrar)

Definition

ICD-10: E85.0+D89.8 – Familjär medelhavsfeber (FMF)
Incidens: samtliga sjukdomar är ovanliga och vissa av dem är så ovanliga att de bara finns beskrivna i några familjer. FMF uppskattas förekomma hos ungefär 130 000 individer globalt. Flera av de andra sjukdomarna har en incidens kring 1: 100 000 individer eller lägre.

- De periodiska febrarna tillhör gruppen autoinflammatoriska sjukdomar och är en heterogen grupp av sjukdomar som karaktäriseras av oregelbundet återkommande episoder av autoinflammation med feber och allmänpåverkan, utan säkra tecken på autoimmunitet, malignitet eller infektion. Detta kapitel omfattar sjukdomarna som orsakas av monogena mutationer i gener som kodar för olika funktionsproteiner i det medfödda immunförsvaret (att jämföras med autoimmuna sjukdomar som leder till bildandet av en autoantikropp, dvs en defekt i det förvärvade immunförsvaret)
- Gemensamt för sjukdomarna är ett kraftfullt inflammatorisk påslag i form av förhöjd CRP (ofta tresiffrig), serum amyloid protein A (SAA) och SR. Om detta saknas skall orsaken sökas på annat håll
- Symtom såsom lymfadenopati, serosit, artrit/arthralgi och hudutslag är gemensamma för flera av sjukdomarna, men varje sjukdom har också en specifik symptomatologi som ofta särskiljer sjukdomen kliniskt
- Sjukdomsdebuten sker ofta tidigt i livet under de första levnadsåren. Mellan episoderna är patienterna vanligtvis symtomfria, men kan i vissa fall också ha subklinisk inflammation med kvarstående förhöjd SAA, trots normal CRP
- Sjukdomarna ärvs autosomalt dominant eller recessivt
- Då flera avsymtomen vid periodisk feber överensstämmer med symptomen vid bakteriell infektion, är många patienter missförstådda och har blivit föremål för både onödiga sjukhusvistelser och onödig antibiotikabehandling
- Kunskapen om dessa sjukdomar ökar kontinuerligt och listan blir därmed längre. I januari 2015 känner vi till 18 monogena sjukdomar som tillhör denna grupp:

OMIM:

- Familial Mediterranean Fever, FMF: 249100
- Tumor Necrosis Factor Alfa Receptor Associated Periodic Syndrome, TRAPS: 142680
- Mevalonate Kinase Deficiency (Hyper IgD Syndrome, HIDS): 260920
- Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, FCAS: 120100
- Muckle Wells Syndrome, MWS: 191900
- Chronic Infantile Neurologic Cutaneous and Articular Syndrome, CINCA eller Neonatal Onset Multiinflammatory Disease (NOMID) 607115
- Blau Syndrome: 186580
- Pyogenic Sterile Arthritis, Pyoderma Gangrenosum and Acne, PAPA: 604416
- Majeed Syndrome: 609628
- Familial Cold Autoinflammatory Syndrome 2, FCAS2: 611762
- Interleukin 1 Receptor Antagonist Deficiency, DIRA: 612852
- Early-Onset Enterocolitis: 613148
- Interleukin 36 Receptor Antagonist Deficiency, DITRA: 614204
- HOIL-1 Deficiency: 615895
- Autoinflammation and PLC γ 2-Associated Antibody Deficiency and immune dysregulation, APLAID: 614878
- Proteasome Associated Autoinflammatory Syndromes, PRAAS: 256040
- Deficiency of ADA2, DADA2: 615688
- STING-associated Vasculopathy with Onset in Infancy, SAVI: 615934

SÄKER DIAGNOS

Manlig eller kvinnlig patient med upprepade feberepisoder och förhöjda inflammationsvariabler, där infektion, autoimmunitet och andra sjukdomar har kunnat uteslutas så långt det är möjligt, och där DNA-analys har visat en mutation i en gen som orsakar en av ovanstående sjukdomar. Vid FMF finner man inte alltid mutationer. Diagnos säkerställs då med hjälp av typisk sjukhistoria, etnicitet samt behandlingsvar på kolkicin.

TROLIG DIAGNOS

Manlig eller kvinnlig patient med upprepade feberepisoder och förhöjda inflammationsvariabler, där infektion, autoimmunitet och andra sjukdomar har kunnat uteslutas så långt det är möjligt, och där det föreligger ärftlighet för autoinflammatorisk sjukdom.

Differentialdiagnos

- PFAPA (periodisk feber, afte, pharyngit, adenit), se sid 60
- Cyklisk neutropeni och andra primära immunbristsjukdomar
- Leukemi, lymfom och vissa andra maligniteter
- Sjukdomarna systemisk form av juvenil idiopatisk artrit, adult Still's sjukdom, Crohns' sjukdom samt Behçet's sjukdom, klassificeras numera ofta som "multifaktoriella autoinflammatoriska sjukdomar" då likartade sjukdomsmekanismer föreligger men orsaken är polygen

Sjukdomspanorama/Fynd

De vanligaste sjukdomarna är sammanställda i tabell. Nedan presenteras några specifika drag för några av de vanligare sjukdomarna:

- FMF är den vanligaste och först beskrivna sjukdomen i gruppen. Sjukdomen drabbar i praktiken enbart individer med ursprung från östra Medelhavet. Vid FMF föreligger ett defekt protein, pyrin, pga av biallela mutationer i genen som kodar för detta protein, *MEFV*. Man finner emellertid två mutationer i enbart 2/3 delar av fallen. Feberepisoderna är korta, vanligtvis 12–72 timmar och kommer oregelbundet, utan tydlig utlösande faktor. Vanliga symtom är serosit, dvs inflammation i de serösa hinnorna med smärta i buk och thorax, erysipelasliknande utslag och monoartrit. Mindre vanligt är perikardit samt orkit. Obehandlad leder sjukdomen ofta till svår njuramyloidos och för tidig död
- TRAPS karaktäriseras av långa episoder, 1–3 veckor, med slängande feber kombinerat med tex periorbitala ödem, smärtsam konjunktivit, hudutslag, migrerande myalgi, ibland under de rodnade hudutslagen. Sjukdomen ärvs autosomalt dominant och förekommer således ofta hos någon förälder, men tänk på att ny-mutation också förekommer

- HIDS orsakas av en mutation i genen som kodar för enzymet mevalonatkinas, vilket katalyserar ett steg i isoprenoidvägen. Patienterna drabbas oftast redan under första levnadsåret av oregelbundet återkommande feberepisoder med duration på 3–5 dygn och ett intervall kring 4–6 veckor. Kraftig inflammation med sjukdomskänsla, cervikal lymfadenit, buksmärtor, kräkningar och diarre, hudutslag av vaskulittyp och artrit är vanliga symtom. IgD blir ofta kraftigt förhöjt men är ibland normalt tidigt i livet. IgD är emellertid förhöjt vid flera andra inflammatoriska tillstånd och är inte specifikt. IgA är förhöjt i ungefär 80 % av fallen. Med stigande ålder blir episoderna mindre frekventa och inte så aggressiva. Mellan episoderna mår patienterna bra. Attackerna kommer oftast utan klar anledning men kan triggas av stress och vaccination. HIDS ärvs autosomalt recessivt
- Kryopyrinassocierat periodiskt syndrom, CAPS, är ett samlingsnamn för MWS, FCAS och CINCA (NOMID). De orsakas alla av en mutation i genen, *NLRP3* som kodar för proteinet kryopyrin. Sjukdomarna ärvs autosomalt dominant
 - CINCA debuterar redan under spädbarnsåret och kännetecknas av attacker av feber, artropati, urtikariella utslag och aseptisk meningit samt mental retardation
 - MWS debuterar ofta senare, ibland först i tonåren, med attacker av feber, artralgi/artrit, urtikariella utslag med duration av 24–48 timmar. KomPLICERAS ofta av sensorineural hörselnedsättning och amyloidos
 - FCAS leder till återkommande korta, ca 12–24 timmar långa feberepisoder med urtikaria, ibland köldutlöst, frossa, svettning, artralgi och konjunktivit
- Avseende sjukdomspanorama för de övriga mkt ovanliga sjukdomarna hänvisas till artiklar enligt referenslistan

Utredning

En noggrann anamnes avseende symtomatologi och ärftlighet är basen för utredningen. Utredning görs i samråd med specialist inom området

- Hb, LPK, diff, TPK
- SR, CRP, SAA (i samband med feber samt utan feber)
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- S-kreatinin, och/eller P-cystatin C
- GFR-cystatin-clearance
- Urinsticka
- ANA, ENA(ANA-screen), ANCA och ds-DNA
- s-IgG, s-IgA, s-IgM
- s-IgD
- Screening för komplementbrist. För val av metoder se under Utredning i kapitlet Komplementdefekter
- DNA-baserad diagnostik
- Infektioner såsom streptokocktonsillit, urinvägsinfektion och andra eventuella infektioner skall uteslutas
- Utredningen bör anpassas med bakgrund av symptomatologin som ibland pekar åt en specifik diagnos

Behandling

Bör anpassas specifikt och är ofta profylaktisk. Målet är att förebygga eller minska effekten av feberattacker men också utveckling av amyloidos vid vissa av sjukdomarna

- FMF behandlas med kolkicin, vilket förebygger både feberattacker samt uppkomst av amyloidos. Dosen 0,5–2 mg dagligen fördelat på två doser kan ges även till barn. Även gravida kvinnor rekommenderas numera behandling då man anser att detta medför mindre risker än att vara obehandlad. Kolkicinresistent FMF svarar ofta på IL-1-blockad
- IL-1-blockad med anakinra (daglig subkutan injektion) eller canakinumab (månadsvis intravenös injektion) är effektivt vid TRAPS, HIDS, MWS, CINCA, FCAS och de flesta av de övriga sjukdomarna. Lungröntgen samt test för att utesluta tuberkulos skall föregå behandling
- Kortikosteroider kan vara effektiva vid flera av tillstånden men mindre effektiva vid andra (tex HIDS)
- NSAID preparat kan lindra attackerna men är ofta otillräckliga som monoterapi
- Erbjud familjen stöd av kurator och/eller psykolog om behov finns

Kontroller

- Noggrann uppföljning och dosanpassning vid FMF då målet är feberfrihet för att förebygga amyloidos
- Vid FMF kontrolleras njurfunktion årsvis med cystatin-C, GFR-cystatin-C clearance, urinsticka, U-protein, U-kreatinin samt SAA
- Specifika kontroller får anpassas specifikt vid de olika tillstånden beroende på organengagemang

	FMF	HIDS	TRAPS	FCU	MWS	CINCA
Ärftlighet	AR	AR	AD	AD	AD	AD
Etnicitet	Östra medelhavsområdet					
Kromosom	16p13	12q24	12p13	1q44	1q44	1q44
Gen	<i>MEVF</i>	<i>MVK</i>	<i>TNFRSF1A</i>	<i>NLRP3</i>	<i>NLRP3</i>	<i>NLRP3</i>
Påverkat protein	Pyrin	Mevalonatkinas	TNFRSF1A	Cryopyrin	Cryopyrin	Cryopyrin
Längd på attacker	12–72 timmar	3–7 dygn	>7 dagar–4 veckor	<24 timmar	24–28 timmar	Kontinuerlig
Hudutslag	Ofta erysipelasliknande utslag	Vaskulitliknande utslag	Varierande utslag	Urtikariellt	Urtikariellt	Urtikariellt
Kliniska kännetecken	Polyserosit ofta monoartrit	Cervikal lymfadenopati	Periorbitalt ödem Myalgi	Köldutlöst		Aseptisk meningit
Lgl/ hepatosplenomegali	Splenomegali	Cervikal lymfadenopati	Splenomegali	Nej	Ovanligt	Vanligt
Thorax	Pleurit		Pleurit			
Buk	Peritonit	Smärta, kräkningar, diarre	Peritonit	Illamående	Smärta	Ovanligt
Leder	Oftast monoartrit	Artrit/artralgi	Artrit/artralgi	Artralgi	Artrit/artralgi	Artropati
Debutålder	Barn-ungdomsåren	90 % <1 år	Variabel <20 år	<6 månader	Tonåren	<1 år
Amyloidos	Stor risk	Ovanligt	10–20 %	Ovanligt	ca 25 %	

REFERENSLISTA

- Almeida de Jesus A, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations. *Clin Immunol.* 2013 Jun;147:155-74.
- Jesus AA, Goldbach-Mansky R. IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes. *Annu Rev Med.* 2014;65:223-44.
- Ozen S, Bilginer Y. A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin. *Nat Rev Rheumatol.* 2014 Mar;10:135-47.
- Padeh S, Gerstein M, Berkun Y. Colchicine is a safe drug in children with familial Mediterranean fever. *J Pediatr* 2012; 162:1142–1146.
- Silvia Federici, Marco Gattorno. A practical approach to the diagnosis of autoinflammatory diseases in childhood. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology,* 2014;28:263–276.
- Yackov Berkun, Eli M. Eisenstein. Diagnostic criteria of familial Mediterranean fever. *Autoimmunity Reviews,* 2014;13:388–390.

PFAPA (Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome)

Definition

ICD-10: D89.8

OMIM: Saknas

Incidens: Okänd

- Diagnos: Diagnosen är klinisk och definieras enligt följande: regelbundet återkommande feberepisoder utan tecken på ÖLI med minst ett av följande symtom: adenit, faryngit och/eller afte. För att säkerställa diagnosen skall CRP vara markant förhöjt i samband med feber
- Sjukdomen saknar f.n. genetisk eller annan etiologisk förklaring och det saknas också specifik laboratoriemarkör för sjukdomen
- Familjär förekomst av PFAPA är ovanlig

Differentialdiagnos

- Ärftliga monogena autoinflammatoriska sjukdomar såsom t ex:
 - Familjär medelhavsfeber
 - Tumör nekros factor-alfa receptor associerat periodiskt syndrom (TRAPS)
 - Mevalonatkinasbrist (Hyper-IgD-syndrom)
 - Familjär köldurtikaria
 - Muckle Wells syndrom
- systemisk juvenil idiopatisk artrit, adult Still's sjukdom, Crohns sjukdom, Behçets sjukdom
- Cyklisk neutropeni och andra primära immunbristsjukdomar
- Leukemi, lymfom och vissa andra maligniteter

Sjukdomspanorama/Fynd

- Regelbundet återkommande feber med 3–4 (upp till 8) veckors intervall och en duration på vanligtvis 3–6 dagar
- Sjukdomsdebuten är vanligtvis vid 2–5 års ålder och sjukdomen har vanligtvis försvunnit spontant inom loppet av några år. I en rapport har sjukdomen en medelduration av 6 år. Ca 10 % insjuknar efter 5 års ålder och det finns beskrivet debut i vuxen ålder
- Typiskt är att förkylningssymtom med ÖLI saknas
- Ett tecken på avklingande sjukdom är kortare duration av feberepisoderna samt längre intervall mellan episoderna
- I ett stort material (301 patienter) förelåg följande symtom
 - Faryngit 90 %
 - Cervikal adenit 78 %
 - Afte 56 %. Afte uppstår inte alltid samtidigt som feberattackerna
 - 43 % av samtliga patienter uppvisade samtliga tre symtom som ingår i akronymen
 - 75 % av patienterna hade även andra symtom såsom
 - gastrointestinala symptom 43 %,
 - arthralgi och/eller myalgi 28 %
 - hudutslag 12 %
 - neurologiska symptom 2 %
 - Mellan feberepisoderna är barnen asymtomatiska och uppvisar inga laboratoriemässiga inflammationstecken. Tillståndet medför ingen påverkan på tillväxt och utveckling hos barnen

Utredning

- Hb, LPK, diff, TPK
- SR, CRP, SAA (i samband med feber samt utan feber)
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- S-kreatinin, och/eller P-cystatin C
- GFR-cystatin-clearance
- Urinsticka
- ANA, ENA (ANA-screen), ANCA och ds-DNA
- s-IgG, s-IgA, s-IgM
- Screening för komplementbrist. För val av metoder se under Utredning i kapitlet Komplementdefekter
- En noggrann anamnes avseende symtomatologi och ev ärftlighet är basen för utredningen. Viktigt är att utesluta andra hereditära former av autoinflammatoriska sjukdomar. Se kapitel om autoinflammatoriska sjukdomar
- Infektioner som streptokocktonsillit samt urinvägsinfektion skall uteslutas

Behandling

- NSAID och paracetamol är förstahandsbehandling i samband med attackerna. Det finns inga studier som stödjer profylaktisk NSAID behandling
- Kortikosteroider kan ges som engångsdos vid skov, vanligtvis med snabb lindring av febern. En vanlig negativ effekt av denna behandling är att intervallet till nästa feberepisod förkortas, vilket kan leda till täta steroiddoser med biverkningar som följd. Steroider bör därför användas med försiktighet eller då det av andra skäl, t.ex. sociala, finns anledning att förkorta en attack
- Tonsillektomi är ofta effektivt men feberepisoderna kan återkomma och sjukdomen har en god prognos med spontanremission även utan operation
- Anakinra har prövats i några fall och varit effektivt

Kontroller

- Efter att diagnosen ställts är behovet av kontroller varierande. Uppföljning kan vara av betydelse för ställningstagande till tonsillektomi eller annan behandling
- Då likheten med bakteriell infektion vid PFAPA kan vara stor, är det vanligt att dessa barn blivit föremål för omfattande sjukhusvård och ofta fått antibiotika ordinerat i onödan. Därför är rådgivning från en specialist med erfarenhet av dessa sjukdomar av vikt för familjen

REFERENSLISTA

1. Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD, et al. Venekamp RP. Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Sep 11;9. Review.
2. Federici S, Gattorno M. A practical approach to the diagnosis of autoinflammatory diseases in childhood. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014;28:263-76. Review.
3. Hamza Yazgan, Erhan Gültekin, Osman Yazıcılar, et al. Comparison of conventional and low dose steroid in the treatment of PFAPA syndrome: Preliminary study. *Int J Ped Otorhinolaryngol* 2012;76:1588-90.
4. Hofer M, Pillet P, Cochar MM, et al. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology.* 2014;53:1125-9.
5. M. Renko, E. Salo, A. Putto-Laurila, et al. A Randomized, Controlled Trial of Tonsillectomy in Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis Syndrome. *J Pediatrics* 2007;151:289-292.
6. Victoria M. Wurster, James G. Carlucci, Henry M, et al. Long-Term Follow-Up of Children with Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis Syndrome. *J Pediatrics*, 2011;159:958-964.
7. Vigo G, Zulian F. Periodic fevers with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA). *Autoimmun Rev.* 2012;12:52-5.

Defekter i komplementsystemet

Definition

ICD-10: D84.1

- Avsaknad eller nedsatt funktion av faktorer som deltar i aktiveringen eller regleringen av komplementsystemet

Bakgrund

- Komplementsystemet består av ett 30-tal olika komponenter
- Komplementets effekter leder b.la. till
 - Förbättrad kemotaxi (C3a, C5a)
 - Förbättrad fagocytos genom opsonisering av bakterier via C3b
 - Förstärkt antikroppsproduktion (C3d)
 - Ökat inflammatorisk svar vid t.ex. infektion (C3a, C5a ökar histaminfrisättning)
 - Cytolytisk effekt genom membran-attack-komplex (MAC)
- Komplementsystemet har tre aktiveringsvägar
 - Den klassiska vägen (C1q, C4, C2)
 - Den alternativa vägen (C3, faktor B, faktor D)
 - Lektinvägen (MBL, MASP-1, MASP-2, C4, C2, ficoliner)

Sjukdomspanorama/Fynd

Beroende på vilken komponent som saknas kan komplementbrist medföra ökad risk för svåra infektioner, utveckling av reumatisk sjukdom, annan autoimmun sjukdom eller hjärt-kärlsjukdom. Brist på samtliga ingående faktorer i komplementsystemet förutom faktor B har beskrivits.

- C1q-brist är mycket starkt kopplat (>95%) till utvecklingen av svår SLE sjukdom. Denna association är mindre uttalad vid brist på de andra komponenterna i den klassiska aktiveringsvägen (C4-brist 60 %, C3-brist 20 %, C2-brist 10 %)
- C2-brist är den vanligaste bristen inom den klassiska aktiveringsvägen (1:20 000). Patienter med C2-brist riskerar i ca 60 % av fallen att drabbas av svåra infektioner (sepsis, meningit, pneumoni) orsakade av ffa. pneumokocker, H. influenzae och meningokocker. Vid C2-brist är det inte helt ovanligt att patienten uppvisar sänkta halter av IgG2 och IgG4, vilket kan ytterligare öka ökad infektionskänsligheten. Homozygot bärarskap av G2M (n) allotypen är vid C2-brist kopplat till mycket stark skyddseffekt mot svåra infektioner. Vid C2-brist finns en 5-faldigt ökad risk för utveckling av arterioskleros med insjuknande i stroke och hjärtinfarkt. Cirka 10 % av patienterna drabbas av systemisk lupus erythematosus (SLE), SLE-liknande sjukdom eller annan autoimmun sjukdom. Det är viktigt att notera att cirka 25 % av alla personer med C2-brist är fullt friska

- Komplementbrister inom den alternativa vägen inklusive properdin medför en ökad risk för infektioner orsakade av N. meningitidis och N. gonorrhoeae. Properdinbrist typ 1 är associerad med en 250-faldig ökad risk för insjuknande i fulminant meningokocksjukdom med hög dödlighet
- Brister i lektinvägen domineras av MBL-brist (14 %) och kan leda till viss ökad infektionsbenägenhet, framförallt hos barn under 1 1/2 år. Kombinationen MBL-brist och annan immundefekt eller sjukdom har i ett flertal studier förknippats med ökad infektionskänslighet. Dessa patienter har även i samband med svåra infektioner uppvisat klart sämre prognos för överlevande. MASP-2 brist (1–3 %) är förknippat med återkommande infektioner och autoimmuna symtom. Ficolin-3 brist (1 %) är associerat med risk för insjuknande i svåra infektioner och trombocytopeni
- En brist i den terminala aktiveringsvägen medför ökad risk för insjuknande i meningokocksjukdom. Jämfört med properdinbrist är mortaliteten betydligt lägre vid dessa infektioner
- Brist på C1-esterasinhämmare (C1-INH) kan orsaka sjukdomen hereditärt angioödem (HAE). Se kapitlet om HAE
- Brist på faktor H kan orsaka atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom (aHUS), trombocytopeni och akut njursvikt samt åldersrelaterad makuladegeneration
- Brist på de membranbundna komplementhämmarna DAF och CD59 ger upphov till paroxysmalt nattligt hemolytiskt syndrom (PNH). Avsaknad av olika komplementreceptorer kan medföra ökad risk för att patienten drabbas av infektioner. Den kanske mest kända komplementreceptorbristen är CD18-brist. Patienten saknar då flera 2-integriner och kliniskt presenterar sig tillståndet som leukocyte adhesion deficiency 1 (LAD 1) med återkommande hud-och slemhinneinfektioner

Utredning

Görs i samråd med specialist inom PID.

- Noggrann anamnes
- Screening för komplementbrist. Bör genomföras som funktionstest för de olika aktiveringsvägarna (t.ex. med ELISA (WIELISA®) eller hemolytisk analys av komplementfunktion). Bestämning av C3- och C4-halter är inte tillräckligt
- Immunokemisk bestämning av enskilda komplementproteiner kan göras antingen på direkt indikation eller som nästa steg efter funktionstestet

ÖVRIG PROVTAGNING

- Hb, LPK, diff, TPK
- SR, CRP
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- S-kreatinin
- Urinsticka
- ANA, ENA(ANA-screen), ANCA och ds-DNA
- s-IgG, s-IgA, s-IgM
- Fraktionerade proteiner
- B12 och folat
- TSH och tyroxin (T4)

Behandling

- Specifik behandling saknas fränsett för HAE (v.g. se separat kapitel). Substitution med rekombinant framtag-na komponenter har hittills utfallit med blandad fram-gång
- Vid infektion bör antibiotika insättas snabbt (AI). Even-tuell långtidsprofylax med antibiotika (CIII)
- Vaccination mot kapslade bakterier minskar risken för svåra infektioner vid komplementdefekter (BII). Vid C2-brist minskar vaccination mot pneumokocker, H. influ-enzae och meningokocker risken för insjuknande i svåra infektioner orsakade av dessa bakterier (BII). Vaccina-tion mot meningokocker förhindrar återinsjuknande vid komplementbrister i den alternativa aktiveringsvägen och terminala aktiveringsvägen (BII). Vid fynd av kom-plementdefekt hos anhörig ska även denna vaccineras. För mer information om vaccinationer, se kapitlet Vac-cinationer vid immunbrist

- Vid samtidig IgG-brist överväg behandling med immun-globulin subkutant eller intravenöst (BIII). Rekommen-derad initial dos är 50–100 mg per kg kroppsvikt/ vecka (BIII). Behovet av denna behandling bör omprövas efter 3–5 år framförallt om patienten uppnått tonårsålder el-ler är vuxen. I dessa åldersgrupper har det visat sig att nedsatt produktion av antikroppar är mycket ovanligt vid t.ex. C2-brist (BII)

Kontroller

- Vid komplementdefekt som leder till ökad infektionsbe-nägenhet bör serologisk bestämning göras av specifika antikroppar mot pneumokocker, H. influenzae och me-ningokocker inför eventuell vaccination. Specifika anti-kroppsnivåer bör följas årsvis för att se om patienten fortfarande har ett skydd
- Efter individuell bedömning beroende på typen av kom-plementdefekt och associerade sjukdomstillstånd som patienten uppvisar
- Överväg kontakt med specialist inom reumatologi, invär-tesmedicin, ögonsjukdomar m.fl. för råd och behandling
- Då defekterna är hereditära bör patienten erbjudas ge-netisk vägledning
- Patienter utan symtom skall informeras om immunbristen. Återbesök vid behov

REFERENSLISTA

1. Alper CA, Xu J, Cosmopoulos K, et al. Immunglobulin deficiencies and susceptibility to infection among homozygotes and heterozygotes for C2 deficiency. *J Clin Immunol* 2003;23:297–305.
2. Fasano MB, Hamosh A, Winkelstein JA. Recurrent systemic bacterial infections in homozygous C2 deficiency. *Pediatr Allergy Immunol* 1990;1:46–9.
3. Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev* 1991;4:359–95.
4. Fijen CA, Kuijper EJ, Drogari-Apiranthitou M, et al. Protection against meningococcal serogroup ACYW disease in complement deficient individuals vaccinated with the tetravalent meningococcal capsular polysaccharide vaccine. *Clin Exp Immunol* 1998;114:362–9.
5. Fijen CA, van den Bogaard R, Schipper M, et al. Properdin deficiency: molecular basis and disease association. *Mol Immunol* 1999;36:863–7.
6. Jönsson G, Lood C, Gullstrand B, et al. Vaccination against encapsulated bacteria in hereditary C2 deficiency results in antibody response and opsonization due to antibody-dependent complement activation. *Clin Immunol* 2012;144:214–27.
7. Jönsson G, Truedsson L, Sturfelt G, et al. Hereditary C2 deficiency in Sweden: frequent occurrence of invasive infection, atherosclerosis, and rheumatic disease. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:23–34.
8. Mollnes TE, Jokiranta TS, Truedsson L, et al. Complement analysis in the 21st century. *Mol Immunol* 2007;44:3838–49.
9. Munthe-Fog L, Hummelshøj T, Honoré C, et al. Immunodeficiency associated with FCN3 mutation and ficolin-3 deficiency. *N Engl J Med* 2009;360:2637–44.
10. Nicholas Brodzki, Lillemor Skattum, Xilian Bai, et al. Immune responses following meningococcal serogroups A, C, Y and W polysaccharide vaccination in C2-deficient persons: Evidence for increased levels of serum bactericidal antibodies. *Vaccine* 2015; Feb 21.
11. Pickering MC, Botto M, Taylor PR, et al. Systemic lupus erythematosus, complement deficiency, and apoptosis. *Adv Immunol* 2000;76:227–324.
12. Späth P, Sjöholm AG, Fredrikson N, et al. Properdin deficiency in a large Swiss family: identification of a stop codon in the properdin gene, and association of meningococcal disease with lack of the IgG2 allotype marker G2m(n). *Clin Exp Immunol* 1999;118:278–84.
13. Stengaard-Pedersen K, Thiel S, Gadjeva M, et al. Inherited deficiency of mannan-binding lectin-associated serine protease 2. *N Engl J Med* 2003;349:554–60.
14. Söderström C, Braconier J, Käyhty H, et al. Immune response to tetravalent meningococcal vaccine: opsonic and bactericidal functions of normal and properdin deficient sera. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989;8:220–4.
15. Thiel S, Frederiksen PD, Jensenius JC. Clinical manifestations of mannanbinding lectin deficiency. *Mol Immunol* 2005;43:86–96.

Hereditärt, förvärvat och ACE-inducerat angioödem (HAE, AAE och ACEiAE)

Definition

HAE, ICD-10 D84.1

Prevalens 1:50 000

AAE, ICD-10 D84.8

Prevalens uppskattad 1:250 000

ACEiAE

Prevalens uppskattad 1–5:1000 behandlade patienter

- HAE typ I. Såväl funktionen (<50 %) som koncentrationen av C1-inhibitor (C1-INH) är nedsatt. C1q ua
- HAE typ II. Funktionen nedsatt (<50 %) men koncentrationen av C1-INH är normal eller ökad. C1q ua
- För barn <1 års ålder är diagnostiken svårare pga svårigheten att relatera till åldersberoende referensvärden. Typiska värden talar dock för HAE
- Vid såväl HAE typ I och II sker insjuknande oftast <25 års ålder (kvinnor 95–100 %, män 90–95 %). Insjuknande före 10 års ålder 50 % för såväl flickor som pojkar
- Typ I och II orsakas av mutationer i *SERPING1*-genen. Ärftligheten är dominant ärftlig. Nymutationer är vanligt
- HAE med normal C1-INH, även kallad HAE typ III. Såväl funktion som koncentration normala avseende C1-INH och C1q. En övervägande majoritet är kvinnor från medelhavslandet. I vissa fall kopplad till förändring av koagulationsprotein (faktor XII). Hitintills har ingen diagnosiserats i Sverige. För diagnos krävs typiska HAE-symtom och påvisad *F12*-mutation eller positiv släkthistoria
- AAE. C1-INH sänkt i varierande grad. C1q oftast i låg koncentration. Antikroppar mot C1-NH, kan ge sänkt funktion utan sänkt koncentrationen. Insjuknade vanligen efter 40 års ålder. AAE förekommer enbart som följsjukdom, vanligen till bakomliggande sjukdom med monoklonal immunglobulinkomponent eller malignitet. AAE försvinner om grundsjukdomen kan elimineras
- ACEiAE. Läkemedelsutlöst av ACE-hämmare och debuterar vanligen inom månader efter insättningen men kan debutera även efter flera års behandling. Efter utsättning kan svullnaderna fortsätta att återkomma och vara behandlingskrävande. Frekvens 0,1–0,5 % av behandlade individer

Sjukdomspanorama/Fynd

- Hud: Djupa svullnader i underhud eller där hud och slemhinnor möts och som i allmänhet utvecklas under flera timmar. Ofta migrerande svullnader som kan drabba olika kroppsdelar (ofta händer, fötter, ansikte, underliv). Svullnaderna karakteriseras av obehagskänsla eller måttlig till svår smärta och avsaknad av svår klåda och urtikaria

- Anfallen är ofta förenade med erytema marginatum (hönsnätliknande hudförändring), som kan misstas för urtikaria, men är utan den klassiska svåra klådan och kvaddlar samt har i allmänhet längre varaktighet
- Mage-tarm: Svåra magsmärtor med illamående, kräkningar och diarré. Buksvullnad. gör ofta patienten sängbunden. Ödem i tarmväggen och ascites kan påvisas med bildundersökning (t.ex. ultraljud, datortomografi)
- Många patienter (ca 30 %) är laparotomerade på felaktig grund pga misstanke om akut buk
- Luftvägar: Varannan patient upplever larynxödem någon gång. Livshotande larynxödem hade tidigare hög dödlighet, ca 20–50 %
- Fortfarande kan dock dödsfall inträffa på grund av komplett luftvägsobstruktion pga otillräcklig behandling
- Urogenitalia: Symtom som vid cystit eller ödem i skrotum och vulva. Sällsynt att vaginala förlösningar ger anfall
- Cirkulation: Vid svåra attacker, främst i buken, risk för hypovolemi och svimning. Plasmaläcket kan ge hemoconcentration och hematokrit upp mot 75 %
- Autoimmuna sjukdomar: Det finns talrika men osäkra rapporter om ökad frekvens av autoimmuna sjukdomar
- Utlösande faktorer: Kroppsskada efter trauma. Exempelvis fysisk träning/idrott, cykling eller ridning. Trauma efter operationer, särskilt i mun- och halsområdet, större tandarbeten eller endoskopiska undersökningar (t.ex. gastroskopi, bronkskopi)
- Stress och infektioner samt ökade östrogennivåer vid menstruation, graviditet, p-piller eller östrogensubstitution. ACE-hämmare utlöser ofta anfall omedelbart hos patienter med HAE
- Korrelation geno – fenotyp: Dålig, även inom familjen och mellan enäggstvillingar. Stor variation hos en och samma individ även över tid
- Symtonfrihet: finns hos ca 10 % av individerna med HAE och känd mutation
- Övrigt: HAE ger ingen ökad infektionskänslighet trots att det är en komplementbrist. HAE ger inte heller någon känd blödnings- eller trombosbenägenhet

Utredning

Misstänkt HAE, AAE och ACEiAE skall utredas skyndsamt, gärna i samråd med specialist.

- C4 är nästan alltid lågt och kan tjänstgöra som lämpligt screeningtest, särskilt under anfall (sensitivitet >95 %). Bör alltid kontrolleras akut vid angioödem utan klar diagnos
- Noggrann anamnes fokuserar på djupa svullnader från flera lokaler och svår buksmärtor. Genomgång av eventuell ärftlighet i släkten
- OBS Ca 20–25 % av HAE typ I och II är nymutationer

- Kvantitativ test av C1-INH, C3 och C4 är inte tillräckligt för att säkert utesluta HAE eller AAE. Funktionell analys krävs. Utredningen görs med fördel vid speciallaboratorier som Klinisk immunologi i Lund eller Uppsala. Begär provtagningsanvisningar från dessa laboratorier
- Genetisk analys kan göras men anses inte kliniskt värdefull om inte någon speciell frågeställning föreligger
- Prenataldiagnostik är möjlig om mutationen i familjen är känd. C1-INH kan också mätas i navelsträngsblod men nivåerna är något lägre än hos vuxna, ca 70 %. Diagnostiken av nivån för C1-INH anses helt säker vid ett års ålder

Behandling

- Symtom vid HAE och AAE behandlas i första hand med C1-INH eller bradykininhämmare (AI). Även vid anfall av ACEiAE har man haft god effekt av bradykininhämmare (AIII) och C1-INH (BIII). Steroider och antihistaminer har troligen ingen effekt alls
- Vid engagemang av övre luftvägar bör intubation eller trakeotomi övervägas tidigt (BIII), och får inte fördröjas av att man förbereder för farmakologisk behandling
- Varje patient skall utrustas med minst 2 behandlingsdoser för möjlighet till snabb behandling samt alltid ha dessa tillhands (AIII)
- Självadministrering av C1-INH eller bradykininhämmare rekommenderas vid anfall pga att snabbt insatt behandling ger bättre behandlingseffekt (BII)
- Alla patienter bör därför erbjudas utbildning för självadministrering (BII)
- Vid frekventa eller svåra invalidiserande anfall kan även C1-INH ges som profylax efter individuell behandling (AII)
- Förebyggande behandling med androgener i lägsta möjliga dos kan övervägas vid frekventa anfall (AI) och enstaka individer använder detta också som akutbehandling vilket inte rekommenderas längre

- I vissa fall kan profylaktisk behandling med tranexamsyra vara effektiv, särskilt vid AAE. Har tidigare använts även akut men detta rekommenderas inte heller längre (CIII)
 - Korttidsprofylax med C1-INH eller eventuellt anabola steroider kan ges inför förväntade trauma som operationer, bronko- och endoskopi, intubation då övre och nedre luftvägar engageras samt större tandarbeten, liksom vid oundviklig hård träning med förväntad kroppsskada eller särskilt stressad tillvaro (CII)
 - I nödfall kan även solvent/detergent-behandlad plasma användas och i sista hand ges färskfrusen plasma (AII)
 - Vaccination för hepatit A och B rekommenderas (BIII)
- Behandlingen för HAE I, II och AAE skiljer sig på så sätt att man vid AAE anses ha bättre effekt av tranexamsyra än vid HAE. Behandlingen av HAE med normalt C1-INH är bristfälligt utvärderad, men ofta används samma läkemedel som vid HAE I/II.

Kontroller

- Överväg kontakt med specialist för HAE
- 0-prov sparas eftersom behandling ofta sker med plasma-produkter
- Då HAE är en arvetärlig sjukdom bör patienten erbjudas genetisk vägledning (50 % risk att barnen insjuknar)
- Patienter utan symtom skall informeras om sjukdomen och om faktorer som kan utlösa attacker och erbjudas återbesök vid behov
- Vid profylaktisk medicinering med androgener bör blodprov med lever- och lipidstatus samt ultraljud lever göras var 6:e månad. Kvinnor i fertil ålder måste informeras om att de inte ska bli gravida under androgenbehandling
- Kontrollera att patienten har 2 behandlingsdoser att använda vid behov och är försedd med skriftlig information att visa vid sjukvårdskontakter.

REFERENSLISTA

1. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, et al. Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:S51-S131.
2. Björkander J, Bygum A, Nielsen EW. Hereditärt angioödem – svår sjukdom med nya terapialternativ. *Läkartidningen* 2012;109:99-103.
3. Björkander J. Hereditärt Angioödem. 2011 [2011-03-17]; Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/hereditartangioodem>.
4. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary Angioedema: New findings concerning symptoms, affected organs and course. *Am J Med* 2006;119:267-74.
5. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:24.
6. Caballero T, Farkas H, Bouillet L, et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:308-20.
7. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010;363:532-41.
8. Cicardi M, Zanichelli A. Acquired angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:14.
9. Craig T, Aygören Pürsün E, Bork K, et al. WAO guidelines for the management of hereditary angioedema. *WAO Journal* 2012;5:182-99.
10. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:801-8.
11. Longhurst HJ, Farkas H, Craig T, et al. HAE international home therapy consensus document. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;22.
12. Nielsen EW, Johansen HT, Holt J, et al. C1 inhibitor and diagnosis of hereditary angioedema in newborns. *Pediatr Res* 1994;35:184-7.
13. Prematta M, Gibbs JG, Pratt EL, et al. Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:383-8.
14. Zuraw B, Cicardi M, Levy RJ, et al. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:821-7 e14.
15. Zuraw BL. Hereditary Angioedema. *N Engl J Med* 2008;359:1027-36.

Sekundär immunglobulinbrist och ställnings- tagande till immunglobulinbehandling

Sekundär immunglobulinbrist

Orsak: nedsatt immunglobulinproduktion eller onormala förluster av antikroppar pga bakomliggande sjukdom och/ eller läkemedelsbehandling.

TILLSTÅND MED NEDSATT IMMUNGLOBULINPRODUKTION

- KLL / lymfom
- Myelom
- Hematopoietisk stamcellstransplantation (HSCT)
- Organtransplantation
- Behandling med vissa läkemedel (se sid 50)
- Tymom
- Infektion (se sid 50)
- Svår malnutrition

TILLSTÅND MED ABNORMA FÖRLUSTER

- Proteinförlorande enteropati / lymfangiektasi
- Nefrotiskt syndrom
- Utbredda brännskador
- Plasmaferesbehandling

DEFINITION AV SVÅR SEKUNDÄR IMMUNGLOBULINBRIST

s-IgG <3 g/l, s-IgA <0,07 g/l (avser polyklonalt immunglobulin)

DEFINITION AV LÄTT-MÅTTLIG SEKUNDÄR IMMUNGLOBULINBRIST

s-IgG från 3 g/l upp till nedre referensområdet, s-IgA mellan 0,07 g/l och upp till nedre referensområdet för laboratoriet (avser polyklonalt immunglobulin)

DE VANLIGASTE TILLSTÅNDEN DÄR STÄLLNINGSTA- GANDE TILL IMMUNGLOBULINBEHANDLING KAN BLI AKTUELL:

- KLL / lymfom
- Myelom
- HSCT
- Organtransplantation
- Behandling med CD20-antikroppar (rituximab, ofatumomab) och CD52-antikroppar (alemtuzumab)
- Behandling med nya läkemedel såsom inhibitorer av btk (ibrutinib) och pi3K delta (idelalisib) förväntas ge immunglobulinbrist
- Tymom med hypogammaglobulinemi

INFEKTIONER VID IMMUNGLOBULINBRIST

De vanligaste infektionerna vid immunglobulinbrist är upprepade bakteriella luftvägsinfektioner - otit, sinuit, bronkit och pneumoni. Invasiva infektioner som sepsis och bakteriell meningit orsakade av framför allt kapselförsedda bakterier förekommer också i ökad frekvens liksom tarminfektioner. Även infektioner av icke kapselförsedda H Influenzae förekommer hos dessa patienter.

OBS! Viktigt att komma ihåg är att alla patienter med sekundär immunbrist och sänkt immunglobulinnivå inte har ökad infektionsfrekvens.

UTREDNING VID ÖKAD INFEKTIONS BENÄGENHET/ IMMUNGLOBULINBRIST

- Hb, LPK, diff, TPK
- SR, CRP, SAA (i samband med feber samt utan feber)
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- S-kreatinin, och/eller P-cystatin C
- GFR-cystatin-clearance
- Urinsticka
- ANA, ENA(ANA-screen), ANCA och ds-DNA
- s-IgG, s-IgA, s-IgM med bedömning av ev monoklonal (M)-komponent
- s-IgG-subklasser (IgG1, IgG2, IgG3 och IgG4)
- Lymfocytpopulationer CD3, CD4, CD8, CD19 och CD56
- Analys av antikroppar mot smittämnen patienten vaccinerats mot eller varit infekterad med t.ex. pneumokocker, hemofilus, tetanus och polio
- Utvärdering av infektionsfrekvens

IMMUNGLOBULINBEHANDLING KAN ÖVERVÄGAS VID

Ökad infektionsbenägenhet samt lågt s-IgG enligt ovan, utan annan rimlig orsak till

- svåra bakteriella infektioner såsom meningit, sepsis eller pneumonier
- ≥ 4 antibiotikakrävande luftvägsinfektioner per år
- dålig utläkning av infektion trots adekvat antibiotikabehandling

Tecken på lungsjukdom/lungskada stärker behandlingsindikationen.

VACCINATION

- Överväg vaccination mot pneumococcker och hemophilus influenzae. Se kapitel om vaccinationer

Behandling

Om behandling insätts kan olika doser och dosintervall användas vilket avgörs individuellt utifrån den kliniska situationen. Exempelvis kan behandling ske enligt nedan men för mer information se kapitlet Behandling med immunglobulin vid immunbrist.

- IVIG 400 mg/kg var 3–4:e vecka
- SCIG 100mg/kg kroppsvikt och vecka (oftast hembehandling)
- Faciliterad SCIG 400 mg/kg var 3–4:e vecka (oftast hembehandling)

Utvärdering sker efter 6–12 mån och då ev dosjustering

Förlag på behandlingsmål:

- Eftersträva infektionsfrihet, uppnås vid individuell IgG-nivå
- Behandling till ett IgG dalvärde om minst 6 g/l

BEHANDLINGSUPPEHÅLL

- Om immunglobulinbehandling insätts måste man alltid överväga behandlingsuppehåll eller utsättande av behandlingen
- Lämplig behandlingsperiod för bedömning av effekten är ca 12–18 månader eller tidigare om den kliniska situationen förändras
- Infektionsdagbok kan underlätta utvärderingen av behandlingsbehovet

Övrig behandling Antibiotika behandling vid recidiverande luftvägsinfektioner se sid 48

DOKUMENTATION

1. HEMATOLOGISKA SJUKDOMAR

Ett flertal studier om immunglobulinbehandling vid lymfoproliferativa sjukdomar och efter HSCT är gjorda men de flesta är av äldre datum.

Lymfoproliferativa sjukdomar

En metaanalys publicerades 2009 som inkluderade 9 randomiserade studier. Man jämförde effekten av IVIG med ingen behandling och ingen överlevnadsvinst noterades. Däremot såg man minskad förekomst av både svåra infektioner och av kliniskt dokumenterade infektioner i tre studier. Ingen studie har kunnat visa att IVIG-behandling är kostnadseffektiv.

En generell rekommendation för immunglobulinbehandling kan därför inte ges utan en individuell bedömning måste göras hos varje patient enligt ovan.

HSCT

Efter HSCT har ett flertal patienter låga Ig-nivåer och ökad infektionskänslighet innan infektionsförsvaret långsamt återhämtar sig. En del patienter förblir infektionskänsliga, har kvarstående GVHD-problematik, nedsatt lungfunktion och kvarstående låga Ig-nivåer.

Den senaste metaanalysen inkluderade 30 studier med IVIG givet vid HSCT, med målsättning att minska mortalitet och infektionsfrekvens. I studierna hade IVIG oftast givits från 3 månader till 1 år efter transplantation och jämförts med kontroller. Ingen skillnad i total mortalitet eller i kliniskt dokumenterade infektioner kunde påvisas. IVIG ökade risken för veno-occlusive disease (VOD) men graft-versus-host disease (GVHD) påverkades inte. I vissa studier spekulerades om IVIG kunde fördröja immunrekonstitution efter HSCT.

Sammantaget finns det ingen hållpunkt för rutinmässig användning av IVIG vid HSCT.

Däremot saknas det kontrollerade studier med IVIG givet senare än ett år efter HSCT. Patienter med kvarstående låga IgG-nivåer och infektionsproblematik måste därför bedömas individuellt avseende indikation för immunglobulin substitution. Om detta insätts ska man även utvärdera effekten efter ca 12–18 mån och göra utsättningsförsök.

2. ORGANTRANSPLANTATION

Efter organtransplantation, i synnerhet vid lung- och hjärtrtransplantation, utvecklar ett flertal patienter hypogammaglobulinemi och får många infektioner. Inga prospektiva kontrollerade studier av effekten av immunglobulinbehandling till organtransplanterade med lågt IgG är publicerade. En retrospektiv studie och några fallstudier på patienter med lågt s-IgG och anamnes på svåra infektioner, som behandlades med immunglobulin, visade färre antal infektioner och ökad överlevnad.

3. ANTI-CD20-ANTIKROPPSBEHANDLING (RITUXIMAB)

Rituximab (anti-CD20), som används till patienter med lymfoida maligniteter och autoimmuna sjukdomar, kan ge långvarigt sänkta nivåer av immunglobuliner och i vissa fall upprepade bakteriella luftvägsinfektioner. Hypogammaglobulinemi kan uppträda under pågående behandling men även upp till 1 år efter avslutad behandling. Sänkt IgM-nivå ses oftast tidigt, senare följt av sänkt IgG.

SVENSKA KLL-GRUPPEN SAMMANFATTAR:

En generell rekommendation för immunglobulinbehandling vid sekundära immunbrister kan inte ges, då det enbart finns fallbeskrivningar och ett fåtal studier av varierande kvalitet.

REFERENSLISTA

1. Carbone J, Sarmiento E, Del Pozo N, et al. Restoration of humoral immunity after intravenous immunoglobulin replacement therapy in heart recipients with post-transplant antibody deficiency and severe infections. *Clin Transplant* 2012;26:277-83.
2. Carbone J, Sarmiento E, Palomo J, et al. The potential impact of substitutive therapy with intravenous immunoglobulin on the outcome of heart transplant recipients with infections. *Transplant Proc* 2007;39:2385-8.
3. Casulo C, Maragulia J, Zelenetz AD. Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13:106-11
4. Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB, et al. Prolonged treatment with Rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004;103:4416-23.
5. Goldfarb NS, Avery RK, Goormastic M, et al. Hypogammaglobulinemia in lung transplant recipients. *Transplantation* 2001;71:242-6.
6. Nishio M, Fujimoto K, Yamamoto S, et al. Hypogammaglobulinemia with a selective delayed recovery in memory B cells and an impaired isotype expression after rituximab administration as an adjuvant to autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma. *Eur J Haematol* 2006;77:226-32.
7. Otremba MD, Adam SI, Price CC, et al. Use of intravenous immunoglobulin to treat chronic bilateral otomastoiditis in the setting of rituximab induced hypogammaglobulinemia. *Am J Otolaryngol* 2012;33:619-22.
8. Quartuccio L, Lombardi S, Fabris M, et al. Long-term effects of rituximab in rheumatoid arthritis: clinical, biologic, and pharmacogenetic aspects. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1173:692-700.
9. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, et al. Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2009;50:764-72.
10. Shortt J, Spencer A. Adjuvant rituximab causes prolonged hypogammaglobulinemia following autologous stem cell transplant for non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transpl* 2006;38:433-6.
11. Walker AR, Kleiner A, Rich L, et al. Profound hypogammaglobulinemia 7 years after treatment for indolent lymphoma. *Cancer Invest* 2008;26:431-3.
12. Yamani MH, Avery R, Mawhorter S, et al. Hypogammaglobulinemia after heart transplantation: impact of pre-emptive use of immunoglobulin replacement (CytoGam®) on infection and rejection outcomes. *Transplant Infect Dis* 2001;3:40-3.

Splenektomi och aspleni hos barn

Definition och bakgrund

- Splenektomi, medfödd aspleni och funktionell aspleni leder till ett immunbristtillstånd som är förenat med risker i form av ökad förekomst av svåra och ibland livshotande infektioner med fulminant sepsis, meningit eller pneumoni så kallad OPSI, (overwhelming post-splenectomy infection). Risken för svår infektion är störst hos barn under 2 år och under de närmaste åren efter mjältförlusten, men kvarstår under hela livet och anses öka igen efter 50-års-ålder
- Funktionell aspleni eller hyposplenism uppstår tidigt i livet hos individer med sicklecellsanemi, men förekommer sekundärt till andra hematologiska/onkologiska sjukdomar, efter benmärgstransplantation, vid lever- och tarm-sjukdomar (celiaki och IBD), vid HIV/AIDS och flera andra tillstånd

Differentialdiagnos

Tänkbara differentialdiagnoser till odiagnosticerad aspleni är bl.a.

- IRAK4-brist
- MyD88-defekter
- Komplementdefekter

Sjukdomspanorama/fynd

Overwhelming post-splenectomy infection (OPSI):

- Streptococcus pneumoniae 50–90 %
- Haemofilus influenzae typ b
- Meningokocker
- Mindre vanliga agens: E Coli, Pseudomonas aeruginosa och Capnocytophaga canimorsus (vid hundbett)
- Ökad risk för svår infektion med falciparum-malaria
- Ökad risk för vaskulära komplikationer hos vissa patientgrupper efter splenektomi

Utredning

Det saknas ett säkert och standardiserat test för att fastställa hyposplenism, men funktionell aspleni kan misstänkas om Howell Jolly-kroppar detekteras i blodprov och mer pålitligt om man med interferensmikroskop finner en ökad mängd "pitted erythrocytes".

Vaccinationer

- Före planerad splenektomi

Pneumokockvaccin

- Om barnet är <2 år och ännu inte fått grundvaccinering, följ Prevenar 13[®] grundvaccineringschema
- Om barnet är >2år och ej fått 13-valent konjugerat pneumokockvaccin ges Prevenar 13[®], 10 veckor före op. Dessutom ges 23-valent pneumokockvaccin, Pneumovax[®], 8 veckor efter Prevenar och minst två veckor före splenektomi. Om man är i tidsbrist kan man förkorta tiden mellan Prevenar 13[®] och Pneumovax[®] till 1 månad

Hib vaccin

- Om barnet är <2 år och ännu inte fått grundvaccinering följ Act-Hib[®] grundvaccineringschema
- Om barnet är >2 år ges 1 dos minst två veckor före operation om barnet ännu inte fått grundvaccinering

Meningokockvaccin

- Om barnet är >2år ge Menveo[®] eller Nimenrix[®], 4-valenta konjugerade meningokockvaccin, minst två veckor före operation. Det finns studier som stöder användande av vaccinet även till friska barn från 2 månaders ålder. Från maj 2013 finns även ett vaccin mot meningokocker typ b, men studier avseende splenektomi saknas
- Om traumatisk splenektomi eller medfödd aspleni
 - Ge samma vaccinationer såsom ovan, 2 veckor efter operation, eller vid diagnos av aspleni. Menveo[®]/Nimenrix[®] och Prevenar13[®] rekommenderas till dem som tidigare fått okonjugerat vaccin
- Efter traumatisk eller planerad splenektomi, konstaterad aspleni eller hyposplenism
 - Pneumovax ges vart tredje till vart femte år. Man kan överväga att upprepa Prevenar13[®] men studier som stödjer detta saknas. Vi vet inte heller ännu huruvida Menveo[®]/Nimenrix[®] och Act-Hib[®] skall upprepas för denna patientgrupp. Här får man invänta ytterligare studier
 - Årlig influensavaccination rekommenderas
 - Om immunitet saknas mot varicellae bör vaccination ges
- Det är viktigt att veta att allvarliga infektioner kan förekomma trots korrekt genomförda vaccinationer. Dels så täcker vaccinationerna bara de vanligaste agens som ger infektion vid aspleni/splenektomi och dels ger vaccinerna skydd bara mot vissa serotyper

Information

- Patient och närstående skall återkommande informeras om ökad risk för allvarliga infektioner och åtgärder för att begränsa riskerna

- Patienten och närstående skall förstå hur allvarlig OPSI är och hur snabbt den förlöper
- Patienten skall uppmanas att söka akut vård vid feber >38 grader, speciellt vid frossa och/eller systemiska symtom och erbjudas undersökning snarast. Djurbett bör behandlas på samma sätt
- Patienter som ej står på kontinuerlig antibiotikaproylax ska vid feber >38 grader omedelbart ta antibiotika i förskrivna dos och därefter uppsöka sjukvård
- Patienten skall informera behandlade läkare/ tandläkare om att de saknar mjälte
- Patientjournalen skall tydligt informera att patienten är splenektomerad eller lider av funktionell aspleni och innehålla information om hur akut feber handläggs
- **Viktigt med särskilda rekommendationer vid resor:**
 - Personer med aspleni skall vara mycket noga med profylax mot falciparum-malaria där det förekommer endemiskt
 - Personer som inte tar antibiotikaproylax skall på resa ha med sig antibiotika för hela restiden. Vid val av antibiotika skall hänsyn tas till lokala resistensmönster
 - Personer med aspleni skall skydda sig mot infekterande miljöfaktorer på resa, det vill säga bära skyddande kläder, undvika myggbett och hundbett

tillvägagångssätt bör behandlande doktor individualisera behandlingen efter patient och situation och registrera detta

- Val av antibiotikum, penicillin eller amoxicillin, måste avvägas gentemot följsamhet, resistensförhållanden samt förekomst av biverkningar
- Antibiotikaproylax ska rabatteras då aspleni och funktionell hypospleni är att jämföra med sjukdom

AKUTBEHANDLING VID BAKTERIELL INFEKTION ELLER MISSTANKE DÄRPÅ

- Patient som utvecklar en misstänkt bakteriell infektion trots profylaktiska åtgärder (antibiotika, vaccination) skall omedelbart transporteras till sjukhus och ges intravenös antibiotika. Även om OPSI vanligen är orsakad av pneumokocker, meningokocker och Haemophilus influenzae typ b, så måste man även överväga annan etiologi (se Bakgrund)

Om patienten söker i öppenvård:

- Omedelbar iv dos av bensylpenicillin 100–150mg/kg innan transport till sjukhus

På sjukhus:

- Cefotaxim eller ceftriaxon i sepsisdos

Om det föreligger lokal resistensutveckling avseende pneumokocker, måste detta beaktas vid empiriskt antibiotikaval.

Behandling

PROFYLAKTISK BEHANDLING

- Penicillin V 12,5 mg/kg kroppsvikt och dostillfälle, 2 dostillfällen per dygn
- Alla splenektomerade personer bör behandlas minimum 2 år postoperativt med profylaktisk antibiotika då det är störst risk under denna tid
- Alla små barn skall ha profylaktisk antibiotika till minst 5-årsålder. Efter 5-årsålder finns varierande rekommendationer, såsom kontinuerlig behandling fram till 15–20 årsålder, livslång behandling eller omedelbar behandling vid feber följt av mycket snar läkarkontakt. Det senare fordrar egen medverkan och mycket god information. Då vetenskapliga studier ännu saknas för bästa

Kontroller

I samband med återbesök

- Kontinuerlig information om riskerna med OPSI efter splenektomi
- Uppdatera aktuellt antibiotikaproylax
- Uppdatera aktuellt vaccinationsstatus

REFERENSLISTA

1. Cray SE & Buchanan GR. Vascular complications after splenectomy for hematologic disorders Blood 2009;114:2861-8.
2. Davies JM, Lewis MP, Wimperis J, et al. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a working party of the Haematology task force. Br J Haematol 2011;155:308-17
3. Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. Lancet 2011;378:86-97. Review.
4. Halperin SA, Diaz-Mitoma F, Dull P, et al. Safety and immunogenicity of an investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine after one or two doses given to infants and toddlers. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010;29:259-67.
5. Kühne T, Blanchette V, Buchanan GR, et al. Intercontinental Childhood ITP Study Group. Splenectomy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: A prospective study of 134 children from the Intercontinental Childhood ITP Study Group. Pediatr Blood Cancer 2007;49:829-34.
6. Price VE, Dutta S, Blanchette VS, et al. The prevention and treatment of bacterial infections in children with asplenia or hyposplenia: practice considerations at the Hospital for Sick Children, Toronto. Pediatr Blood Cancer 2006;46:597-603.

Vaccination vid splenektomi hos vuxna

Vaccination där normalt antikroppssvar förväntas

SPLENEKTOMI PGA TRAUMA HOS FÖR ÖVRIGT IMMUNOLOGISKT FRISK INDIVID

Påbörjas helst 14 dagar efter splenektomi.

Viktigast med pneumokockvaccination.

Om man bedömer risken stor att detta inte påbörjas i tid efter utskrivningen kan man starta vaccinationerna under vårdtiden.

Nyupptäckta patienter med funktionell eller anatomisk aspleni utan annan känd sjukdom med nedsatt immunförsvar vaccineras som vid traumatisk splenektomi (enligt ovan).

Pneumokockvaccination

- En dos Prevenar® (0,5ml) ges intramuskulärt. (13-valent konjugerat pneumokockvaccin)
- Två månader senare ges en dos Pneumovax® (0,5ml) intramuskulärt (23-valent polysackaridvaccin)
- Efter 5 år ges en dos Pneumovax® (0,5ml) intramuskulärt som boosterdos tills ytterligare information inkommit
- Till patienter som tidigare vaccinerats med en eller flera doser av det 23-valenta polysackaridvaccinet Pneumovax® och där det gått mer än 5 år sedan sista vaccinationstillfället ges: En dos Prevenar® (0,5ml) intramuskulärt

Meningokockvaccination med Menveo® eller Nimenrix® (tetraivalent konjugerat vaccin mot *Neisseria meningitidis* typ A, C, W135 och Y)

- En dos 0,5 ml ges intramuskulärt
- En boosterdos 0,5 ml ges intramuskulärt efter 5 år

Meningokockvaccination mot *Neisseria meningitidis* serotyp B

- Två doser med med Bexsero® (0,5 ml) ges intramuskulärt med en månads mellanrum
- F.n. är behovet av boosterdos ej fastställt

Haemophilus influenzae typ B vaccination

- En dos Act-HIB® (0,5ml) ges intramuskulärt. Ges samtidigt som pneumokockvaccination
- F.n. rekommenderas ingen boostervaccination

VACCINATION VID TRAUMATISK SPLENEKTOMI VID NEDSATT IMMUNFÖRSVAR

Följ schemat för elektiv splenektomi med start helst 14 dagar efter operation.

Vaccination vid nedsatt immunförsvar

VID ELEKTIV SPLENEKTOMI SKA VACCINATIONEN VARA AVSLUTAD SENAST 14 DAGAR FÖRE SPLENEKTOMI

Vid tidsbrist kan intervallen mellan vaccinationerna dras ned till 1 månad.

Akut splenektomi (tex.trauma) vid nedsatt immunförsvar.

Viktigaste är pneumokockvaccination.

Pneumokockvaccination

- Två doser Prevenar® (0,5ml) ges intramuskulärt. (13-valent konjugerat pneumokockvaccin) med 1–2 månaders mellanrum
- Två månader efter sista Prevenar® dosen ges en dos Pneumovax® (0,5ml) intramuskulärt (23-valent polysackaridvaccin)
- Efter 5 år ges en dos Prevenar® (0,5ml) intramuskulärt som boosterdos om kvarstående nedsatt antikroppssvar kan förväntas, annars kan Pneumovax® övervägas i avvaktn till ytterligare information erhållits

Meningokockvaccination med Menveo® eller Nimenrix® (tetraivalent konjugerat vaccin mot *Neisseria meningitidis* typ A, C, W135 och Y)

- Två doser med 0,5 ml med något av vaccinerna ges intramuskulärt med 2 månaders mellanrum
 - En boosterdos med 0,5 ml intramuskulärt ges efter 5 år
- Meningokockvaccination mot *Neisseria meningitidis* serotyp B
- Två doser med 0,5 ml med något av vaccinerna ges intramuskulärt med 2 månaders mellanrum
 - En boosterdos med 0,5 ml intramuskulärt ges efter 5 år
- Haemophilus influenzae typ B vaccination
- En dos Act-HIB® (0,5ml) ges intramuskulärt. Ges samtidigt som pneumokockvaccination
 - F.n. rekommenderas ingen boostervaccination

Kommentarer

- Patienter som behandlats med rituximab (Mabthera®), alemtuzumab (MabCampath®) eller motsvarande läkemedel inom de närmsta 6–9 månaderna före splenektomi har sannolikt nedsatt vaccinationssvar och individuell bedömning bör göras. En möjlighet är att ge antibiotikaproylax efter splenektomi med tex Kåvepenin® 1gx2 tills det gått ca 1 år efter senaste behandlingen och där efter påbörja vaccination
- Patienter som har genomgått hematologisk stamcellstransplantation eller andra patienter med likvärdigt nedsatt immunförsvar och som ska splenektomeras ges 3 doser Prevenar® följt av Pneumovax® enligt ovan
- Förändringar av dessa rekommendationer kan ske för att anpassa dem till Socialstyrelsen nya råd för pneumokockvaccination som beräknas komma 2016

REFERENSLISTA

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61:816–9.
2. Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2013 Mar 22;62:1-28.
3. Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V, et al. Randomized study of early versus late immunization with pneumococcal conjugate vaccine after allogeneic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2009;48:1392-401.
4. Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V, et al. Immune response to the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine after the 7-valent conjugate vaccine in allogeneic stem cell transplant recipients: Results from the EBMT IDWP01 trial. *Vaccine* 2010;28:2730-34.
5. Folaranmi T, Rubin L, Martin SW, Patel M, MacNeil JR. Use of Serogroup B Meningococcal Vaccines in Persons Aged ≥ 10 Years at Increased Risk for Serogroup B Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:608-12.
6. Meerveld-Eggink A, de Weerd O, van Velzen-Blad H, Biesma DH, RijkersGT. Response to conjugate pneumococcal and Haemophilus influenzae type b vaccines in asplenic patients. *Vaccine* 2011;29:675–80.
7. Nived P, Jørgensen CS, Settergren B. Vaccination status and immune response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in asplenic individuals. *Vaccine*. 2015;33:1688-94.
8. Shatz DV, Schinsky MF, Pais LB, et al. Immune responses of splenectomized trauma patients to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine at 1 versus 7 versus 14 days after splenectomy. *J Trauma*. 1998;44:760-5.
9. Stanford E, Print F, Falconer M et al. Immune response to pneumococcal conjugate vaccination in asplenic individuals. *Hum Vaccin*. 2009; 5: 85-91.

Behandling med immunglobulin vid immunbrist

Indikation för behandling föreligger hos barn & vuxna

- Vid primär antikroppsbrist (t.ex. XLA, CVID, IgG-subklassbrist) med återkommande luftvägsinfektioner. Se respektive kapitel
- Vid många kombinerade immundefekter (t.ex. SCID och WAS inför stamcellstransplantation, HIGM, DOCK-8 brist)
- Vid sekundär antikroppsbrist (t.ex. myelom och kronisk lymfatisk leukemi) och återkommande infektioner (se sid 66)

Administrationssätt

Substitution med immunglobulin ges antingen subkutan (SCIG), intravenöst (IVIG) eller i undantagsfall intramuskulärt (IMIG). Subkutan tillförsel kan till vuxna patienter (>18 år) också ges tillsammans med rekombinant humant hyaluronidas, så kallad faciliterad subkutan behandling (IGHy; i dagsläget finns HyQvia® att tillgå), vilket ger möjlighet till infusion av stora volymer (upp till 600 ml) vid varje infusionsstillfälle och infusionsställe och längre doseringsintervall.

Vid val av preparat och administrationssätt bör man ta hänsyn till:

- *Patientens önskemål och livssituation*
- *Biverkningar* (se nedan)
- *Tillgång till venös infart*
- *Funktionsnivå*: Patienter som har kognitivt eller fysiskt begränsade möjligheter kan behöva få sin behandling inom sjukvården. Då kan intravenös administrering eller faciliterad subkutan behandling, vilket ofta ges med något längre doseringsintervall, vara att föredra
- *Wear-off effekt*: Patienter som upplever negativa symptom, såsom trötthet, och/eller sjukdomskänsla när serumkoncentration sjunker under viss nivå kan vara hjälpta av de något jämnare nivåer som kan uppnås med tätare behandlingsintervall vid subkutan behandling
- *Samsjuklighet*: Vid inflammatorisk tarmsjukdom och nefrotiskt syndrom förekommer ibland ökade förluster av immunglobulin från blodbanan och då kan subkutan eller faciliterad subkutan administration som ger ett mer gradvis upptag till blodbanan vara att föredra. Vid autoimmun cytopeni och förekomst av autoantikroppar kan i stället intravenös administration, vilket ger en högre toppkoncentration, vara fördelaktigt då detta kan ha en bättre immunmodulerande verkan

Behandlingsmål

Övergripande behandlingsmål är att reducera antalet och svårighetsgraden av infektioner, samt att förhindra eller bromsa utveckling av infektionsrelaterad organskada, framförallt lungskada. Behandlingseffekt utvärderas med infektionsdagbok.

Kontroller före och under behandling

Spara 0-prov (serum). Kontrollera HBsAg och PCR avseende HIV och HCV.

Förekomst av anti-IgA-antikroppar utgör ett observandum inför behandling. Vanligtvis utgör förekomsten av dessa antikroppar inget hinder för subkutan immunglobulinbehandling, men vid intravenös behandling skall försiktighet iakttas (BIII).

Efter 6 månaders behandling kontrolleras

- Hb, LPK, diff, TPK
- CRP
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- S-kreatinin
- s-IgG, s-IgA, s-IgM
- Vid subklassbrist:
 - s-IgG-subklasser (IgG1, IgG2, IgG3 och IgG4)
- Utvärdering av infektionsfrekvens

12 månader och därefter som årlig kontroll

- Hb, LPK, diff, TPK
- CRP
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- S-kreatinin
- s-IgG, s-IgA, s-IgM
- Vid subklassbrist:
 - s-IgG-subklasser (IgG1, IgG2, IgG3 och IgG4)
- Utvärdering av infektionsfrekvens och eventuellt nyttkomna symtom

Dosering av immunglobulin

Dosering av immunglobulin individualiseras. Uppnådda dalvärden för IgG kan ge vägledning vid dosering, men skall bedömas tillsammans med infektionsfrekvens, behov av antibiotikabehandling, förekomst av bronkiektasier och underliggande diagnos (XLA eller CVID). Höga dalvärden för IgG (>10 g/l), minskar risken för bakteriella infektioner (BII). Hos patienter med XLA kan höga dalvärden för IgG också ge skydd mot encefalit (CIII).

VID SUBKUTAN ADMINISTRERING

Vid subkutan administrering ges initialt 100 mg per kilo kroppsvikt/vecka (AI). Initialt kan man ge behandlingen tätt för att snabbt nå steady-state med högt IgG-dalvärde, t.ex. genom dagliga subkutana infusioner (100 mg per kilo kroppsvikt) under fem dagar eller längre, följt av veckovisa infusioner enligt ovan (CIII). För patienter med IgG-subklassbrist kan man, vid tillfredställande kliniskt svar, prova att sänka dosen till 50 mg per kilo kroppsvikt/vecka. Det finns inga studier som visar på effekt för denna lägre dos, utan endast klinisk erfarenhet att vuxna patienter med IgG-subklassbrist kan svara tillfredsställande på den lägre dosen (CIII). Traditionellt har subkutan immunglobulin doserats en gång/vecka, men doseringsintervall från en gång/dag till en gång varannan vecka fungerar av erfarenhet (CIII).

Vid nedsatt lungfunktion eller fortsatt hög infektionsfrekvens ges högre dos 150–200 mg per kilo kroppsvikt/vecka (XLA (AI), CVID (AII), IgG-subklassbrist (CIII)). Dosen kan i sällsynta fall behöva ökas ytterligare, till exempel vid förlust av IgG som ses vid proteinförlorande enteropati (AIII).

VID FACILITERAD SUBKUTAN ADMINISTRERING

Vid faciliterad subkutan administrering ges immunglobulin 400 mg per kilo kroppsvikt var 3:e till 4:e vecka. Behandlingsintervallet kan dock anpassas och individualiseras efter patientens behov och vid behandling varannan vecka uppnås högre dalvärden. När behandling inleds rekommenderas att behandlingsintervallen för de första infusionerna förlängs gradvis. Dosen justeras sedan efter uppnått dalvärde och uppnådd behandlingseffekt enligt ovan.

VID INTRAVENÖS ADMINISTRERING

Vid intravenös administrering ges immunglobulin initialt 400 mg per kilo var 3:e till 4:e vecka. Dosen justeras sedan efter uppnått dalvärde och uppnådd behandlingseffekt enligt ovan.

Biverkningar

De första infusionerna, oavsett infusionsväg, ger ofta upphov till frossa och feber. Detta är inte en kontraindikation till fortsatt behandling utan kan ses som en normal inflammatorisk reaktion mot eventuella smittämnen hos patienten.

Vid subkutan och faciliterad subkutan administrering förekommer ofta milda, lokala reaktioner vid infusionsstället, särskilt initialt. Dessa reaktioner är vanligtvis övergående, men vid kvarstående besvär kan det krävas minskad infusionsvolym, fler infusionsställen, minskad infusionstakt, eller byte till annat preparat.

Vid intravenös administrering förekommer ibland systemiska biverkningar såsom huvudvärk, illamående och feber. Dessa biverkningar uppträder framför allt när serumkoncentrationen av IgG är högst, det vill säga i samband med infusion, eller de första dagarna efter infusion. Risken för biverkningar minskar om patienten är väl hydrerad i samband med behandling. Vid denna form av biverkningar kan det vara värt att prova sänkt infusionstakt eller premedicinering med antipyretika eller antihistamin. Vid svåra eller upprepade biverkningar bör man överväga byte till annan batch eller annat fabrikat av intravenöst immunglobulin, eller byte till subkutan eller faciliterad subkutan administrering.

Anafylaktiska reaktioner är ovanliga vid behandling med immunglobulin. Andra ovanliga biverkningar som rapporterats i samband med intravenös administrering av immunglobulin inkluderar hemolytisk anemi, aseptisk meningit, tromboembolism och akut njursvikt.

Hjälpmedel vid infusion, infusionsställen, volym:

Subkutan administrering kan ske med hjälp av bärbar infusionspump eller med så kallad rapid-push, vilket innebär att immunglobulin injiceras i subkutan vävnad med hjälp av en butterflynål och en spruta. Antalet infusionsställen och infunderad volym vid varje infusionsställe styrs av vad patienten tolererar. Vuxna patienter tolererar vanligtvis volymer på 20–50 ml per infusionsställe. För barn anpassas volymen individuellt. Lämpliga infusionsställen kan vara på magen, låret eller glutealt. Tillverkarna har, för de olika produkterna för subkutan administrering, rekommenderat infusionstakt på 10-25 ml/timme, men enligt klinisk erfarenhet tolererar många patienter betydligt högre infusionshastighet utan fler biverkningar (CIII). Efter upplärning av patient eller föräldrar kan subkutan administrering av immunglobulin vanligtvis ske i hemmet.

Faciliterad subkutan administrering sker med hjälp av en bärbar infusionspump. Antalet infusionsställen och infunderad volym vid varje infusionsställe styrs av vad patienten önskar och tolererar. Vuxna patienter tolererar vanligtvis volymer på upp till 600 ml per infusionsställe. Lämpliga lokaler för infusion kan vara på magen eller låret. Tillverkarna har rekommenderat infusionstakt på upp till 300 ml/timme per infusionsställe. Efter upplärning av patient eller anhörig kan faciliterad subkutan administrering av immunglobulin vanligtvis ske i hemmet.

Om olika hjälpmedel för subkutan immunglobulininfusion läs mer under kapitlet på www.sissi.nu

Eftersom intravenös administrering kräver tillgång till blodbanan sker behandling oftast inom sjukvården. Såvida patienten är hjärt- och njurfrisk finns vanligtvis inga begränsningar avseende infunderad volym. Tillverkarna för de olika produkterna har angivit en rekommenderad infusionstakt och om denna överskrids kan risken för systemiska biverkningar öka (se ovan).

REFERENSLISTA

1. Abrahamsen TG, Sandersen H, Bustnes A. Home therapy with subcutaneous immunoglobulin infusions in children with congenital immunodeficiencies. *Pediatrics* 1996;98:1127-31.
2. Orange JS, Belohradsky BH, Berger M, et al. Evaluation of correlation between dose and clinical outcomes in subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *Clin Exp Immunol* 2012; 169:172-81.
3. Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, et al. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: a metaanalysis of clinical studies. *Clin Immunol* 2010; 137:21-30.
4. Sanford M. Human Immunoglobulin 10 % with recombinant human hyaluronidase: replacement therapy in patients with primary immunodeficiency disorders. *BioDrugs* 2014; 28:411-20.

D-vitaminbehandling vid ökad benägenhet för luftvägsinfektioner hos vuxna

Definition

Vid s-25-OH Vitamin D <50 nmol/L i kombination med ökad benägenhet för bakteriella eller virala luftvägsinfektioner bör behandling med D-vitamin övervägas.

Vid s-25-OH Vitamin D 50-75 nmol/L kan D-vitaminbehandling förskrivas efter individuell bedömning.

Kontroller

Efter insatt D-vitaminbehandling rekommenderas kontroll av s-25-OH Vitamin D efter 6-12 månader. Genomförda studier har visat att ett lämpligt målvärde är 75-125 nmol/L. Det finns inget stöd för att nivåer >125 nmol/L har en gynnsam effekt på infektioner.

Bakgrund

Studier har visat att D-vitaminbehandling kan ha en positiv effekt på patienter med ökad benägenhet för bakteriella och virala luftvägsinfektioner.

En placebokontrollerad studie i Sverige har visat att substitutionsbehandling med D-vitamin gav minskad antibiotikakonsumtion och färre infektionssymtom hos patienter med ökad benägenhet för luftvägsinfektioner. Andra studier har inte visat någon positiv effekt på infektionsfrekvensen.

De olika randomiserade studierna är svåra att jämföra då de skiljer sig åt avseende studiepopulationer, vitamin D-värde vid studiestart och dosering (mängd och doseringsintervall). Variationer i studiernas design kan förklara varför vissa studier kan påvisa en positiv effekt på luftvägsinfektioner medan andra inte gör det.

Behandling

Förslag på preparat och dos

- Detremin, orala droppar, lösning 20000 IE/ml (kolekalciferol, vitamin D3) 3 droppar dagligen (1500 IE dagligen)
- Divisun, tablett 800 IE (kolekalciferol, vitamin D3) 2 tabletter dagligen (1600 IE dagligen)

Behandling med D-vitamin har få biverkningar. Joniserat calcium alt albuminkorrigerat calcium bör kontrolleras innan D-vitaminsubstitution. Efter särskilt övervägande kan fp-PTH behöva kontrolleras innan behandlingsstart. Patienter med hypercalcemi eller njursten bör i enlighet med rekommendationer i FASS inte förskrivas D-vitamin. Försiktighet bör råda hos patienter med sarkoidos, njursufficiens eller aktiv tuberkulos. Vid osäkerhet rekommenderas kontakt med endokrinologspecialist.

REFERENSLISTA

1. Bergman P, Lindh U. Å, Björkhem-Bergman L, Lindh D. J. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE* 2013;8(6):e65835.doi:10.1371.
2. Bergman P, Norlin AC, Hansen S et al. Vitamin D3 supplementation in patients with frequent respiratory tract infections: a randomized and double blind intervention study. *BMJ Open* 2012;2(6). Epub2012/12/18.
3. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N E J M* 2007;357:266-81.
4. Murdoch DR, Slow S, Chambers ST et al. Effect of vitamin D3 supplementation on upper respiratory tract infections in healthy adults. *JAMA* 2012;308(13):1333-1339.
5. Sabetta James R, DePetrillo P, Cipriani J. R et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS ONE* 2010;5(6). e11088.doi:10.1371.

Vaccinationer vid immunbrister

Vaccination vid immunbrister

Några av de vanligaste orsakerna till vaccination hos patienter med konstaterad/misstänkt immunbrist är

- Del i utredning
- För att ge skydd mot infektioner som patienten kan vara särskilt mottaglig för. Gäller ofta kapselförsedda bakterier och influensa
- Efter stamcellstransplantation
- Splenektomi (se kapitel vaccination vid splenektomi)
- Resevaccination

För de flesta former av primär immunbrist eller för patienter med ökad infektionskänslighet saknas det större välkontrollerade vaccinationsstudier. Däremot finns det ett flertal studier och vaccinationsprogram framtagna för patienter som genomgått allogen stamcellstransplantation, splenektomi och hos patienter med komplementbrist. De senaste åren har dock nya vacciner, särskilt mot pneumokocker och meningokocker tillkommit som ännu inte medtagits eller utvärderats i de olika vaccinationsprogrammen.

Resultaten från ovan nämnda studier/vaccinationsprogram har extrapolerats och sammanställts tillsammans med erfarenheter hos kliniskt verksamma läkare för patienter med primär immunbrist/infektionskänslighet. Dessa förslag kan vara en vägledning vid vaccination.

För vaccination av patienter med primär immunbrist som genomgått stamcellstransplantation hänvisas till respektive transplantationscentrums vaccinationsprogram.

Följande vaccinationer kan övervägas vid ökad infektionskänslighet:

- Pneumokockvaccin
 - Konjugerat vaccin:
 - Prevenar®: 13 serotyper av pneumokocker eller
 - Polysackaridvaccin: 23 serotyper
- Influensavaccin mot säsongsinfluensa tas varje år inför säsong
- Meningokockvaccin
 - Menveo® eller Nimenrix®: konjugerat vaccin innehåller serotyp A, C, W135 och Y (Menveo® godkänt från 2 år, Nimenrix® från 1 år)
- H. influenzae typ B, (ActHib®):
 - Skyddar mot kapselförsedda Hemophilus influenzae typ B, men ej verksamt mot okapslade H. influenzae

Vaccination med avdödade- och subenhetsvaccin

Kan i princip ges till alla om ingen kontraindikation föreligger mot någon ingående komponent

- IgA-brist
- IgG-subklassbrist
- Infektionskänslig utan påvisad immunbrist
- Ingen eller tveksam effekt vid CVID och XLA. Enstaka patienter kan ha viss antikroppsproduktion och få vaccinationsvar. En cellmedierad effekt av vaccinet har diskuterats men det är oklart om den finns
- Komplementdefekter
- CGD

Vaccination med levande vaccin

WARNING: får ej ges till patienter med

- T-cellsdefekter eller gravt nedsatt immunförsvar
- XLA
- CVID
- CGD gäller endast för tuberkulos (BCG) och oralt tyfoid vaccin. Övriga levande vacciner kan ges

Kan ges till patienter med

- IgA-brist
- IgG-subklassbrist
- Defekter som enbart drabbar det medfödda immunsystemet (t.ex. komplementbrister, medfödda hereditära neutropenier)

OBS! Immunglobulinbehandling kan hämma effekten av levande vaccin. Vid vaccination med levande vaccin ges detta om möjligt tidigast 3 månader från den senaste immunglobulinbehandlingen.

Vaccinationer vid splenektomi

Läs under kapitel Splenektomi och aspleni hos barn samt Vaccination vid splenektomi hos vuxna.

Avdödade och subenhetsvacciner
Difteri
Tetanus
Pertussis
Polio (inaktiverat vaccin, injektionsform)
Hib
Meningokocker
Pneumokocker (polysackarid- och konjugerat vaccin)
Influensa (ej nasalt)
Hepatit A och B
TBE
HPV (humant papillomvirus)
Resevacciner
Kolera och turistdiarré
Tyfoid (inaktiverat vaccin, injektionsform)
Japansk B encefalit
Rabies

Levande vacciner
Morbilli – parotit – rubella (MPR)
Varicella
Tuberkulos (BCG)
Gula febern
Oralt tyfoidvaccin
Rotavirus vaccin
Oralt poliovaccin (OPV)
Vissa influensavaccin (endast Fluenz Tetra godkänt i Europa)

Antibiotikabehandling vid antikroppsbrister hos vuxna

Patienter med hypogamma-globulinemi – CVID eller XLA

Antibiotikabruket vid luftvägsinfektioner hos patienter med CVID eller XLA avviker i flera avseenden ifrån sedvanliga svenska rekommendationer. Till skillnad från patienter utan immunbrist krävs ofta längre behandlingstid samt att antibiotika med bredare spektrum sätts in tidigt.

Grundprincip

Ta odling från relevant lokal vid infektion. Kliniskt lämpligt antibiotika insättes så snart odling är tagen och utan att invänta svar på odlingen för att undvika bestående vävnadsskada i bl.a. lungorna. Ev. antibiotikajustering efter odlingsfynd (sputum, NPH).

Hos patienter med CVID/XLA dominerar erfarenhetsmässigt infektioner med okapslade *Haemophilus influenzae* (HI), följt av *Streptococcus pneumoniae* och *Moraxella catarrhalis*.

I denna patientgrupp förekommer recidiverande/kroniska övre luftvägsinfektioner med *Hemophilus influenzae*. Studier har visat att *Hemophilus influenzae* kan finnas kvar under lång tid intracellulärt i nasopharynx-epitel.

Antibiotika med god intracellulär penetration kan därför vara av värde vid behandling av dessa infektioner. Exempel på sådana antibiotika med god *Hemophilus influenzae* aktivitet är kinoloner (t.ex. ciprofloxacin) och trimetoprim-sulfa. I svårbehandlade fall kan rifampicin peroralt övervägas i kombination med annat antibiotika, eventuellt ceftriaxon (Rocephalin) parenteralt i.m./i.v. en gång dagligen. Kan ges polikliniskt.

Specialfall A

Mykoplasmainfektioner är ett särskilt svårdiagnostiserat relativt ovanligt problem i denna patientgrupp (CVID/ XLA) bl. a. *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum* och *Mycoplasma hominis*. Infektion med något av dessa agens kan gå med sakta tilltagande symtom från drabbat organ. Vanligast förekommande lokalisering är luftvägar, leder och urinvägar. För behandlingsalternativ se tabell.

Specialfall B

Patienter med upprepade luftvägsinfektioner med växt av *Staph. aureus* eller *Pseudomonas aeruginosa* vid upprepade odlingar i sputum kan tala för lungskada och bör behandlas aktivt.

FÖRSLAG PÅ ANTIBIOTIKABEHANDLING

- Normal dos och behandlingstid till de med enstaka övre/nedre luftvägsinfektioner med okomplicerat förlopp
- Förlängd behandlingstid och eventuellt högre dos till de med frekventa infektionsepisoder och/eller komplicerat förlopp (t.ex. akut mediaotit, sinuit, underliggande lungsjukdom)
- Individuell bedömning vid antibiotikaöverkänslighet hos patienten eller antibiotikaresistens hos bakterien

Patienter med IgA-brist och/eller IgG-subklassbrist

Dessa patienter kan ha en ökad benägenhet för bakteriella luftvägsinfektioner där pneumokocker, *Moraxella catarrhalis* och HI är vanligast. Dessa patienter har ej samma benägenhet som patienter med CVID/XLA att få kroniskt recidiverande infektioner. De har inte heller samma ökade benägenhet för mykoplasmainfektioner.

Antibiotikaval styr i första hand av odlingsfynd. För behandling se tabell.

Tabell: Behandlingsförslag vuxna Behandlingstid 10-21 dagar

Streptococcus pneumoniae, känsliga för Pc

- Fenoxymetylpenicillin, 1–2 g 1x3
- Amoxicillin 500 mg 1x3
- Klindamycin 300 mg 1x3 (vid Pc-överkänslighet)
- Ev. cefalosporiner/makrolider

Moraxella catarrhalis

- Makrolid, ex.
 - Erytromycin 250 mg 2x2
 - Azitromycin 250 mg 2x1 1 d, följt av 1x1 4 d, följt av 1 varannan dag. Total behandlingstid 14 d eller 500 mg 1x1 7–10 d
- Doxycyklin 100 mg 1x2
- Ciprofloxacin^{1,4} 500–750 mg 1x2
- Amoxicillin med klavulansyra³ 500 mg 1x3

*Haemophilus influenzae*²

- Amoxicillin² 500 mg 1x3
- Amoxicillin med klavulansyra³ 500 mg 1x3
- Trimetoprim-sulfa 400/80 mg 1–2x2
- Doxycyklin 100 mg 1x2
- Ciprofloxacin^{1,4} 500–750 mg 1x2
- Cefalosporiner (perorala) i undantagsfall
- Ceftriaxon i.m./i.v. 2 g x1

*Odling saknas*⁵

Behandlingen bör i normalfallet täcka pneumokocker, HI och Moraxella catarrhalis

- Amoxicillin med klavulansyra 500 mg 1x3
- Doxycyklin 100 mg 1x2
- Trimetoprim-sulfa 400/80 mg 1-2x2
- Moxifloxacin¹ 400 mg 1x1 (används med försiktighet p.g.a. biverkningar)

Påvisad eller misstänkt mykoplasmainfektion

- Doxycyklin 100 mg 1x2
- Kinoloner: Ciprofloxacin 500–750 mg 1x2, moxifloxacin 400 mg 1x1
- Makrolider: Erytromycin 250 mg 2x2, azitromycin 500 mg 1x1

Antibiotikaprofylax

Kan övervägas till patienter med mycket frekvent återkommande bakteriella luftvägsinfektioner och/eller underliggande lungskada. En del praktiserar växelvis mellan olika preparat i förhoppning om att detta eventuellt reducerar risken för resistensutveckling och biverkningar. Varje preparat kan ges t.ex. 4–6 veckor i taget enligt uppgjort schema under t.ex. sammanlagt 4–8 månader.

Förslag på preparat

- Amoxicillin 750 mg 1x1–2
- Amoxicillin med klavulansyra 500–875 mg 1x1–2
- Ciprofloxacin 500–750 mg 1x1
- Doxycyklin 100 mg 1x1
- Trimetoprim-sulfa 400/80 mg 1x1–2
- Azitromycin 500 mg x 1. Har både antibakteriell and antiinflammatorisk effekt

1. Preparat att använda vid återkommande eller komplicerad infektion med förlängd behandlingstid (och eventuellt högre dos, gäller fr.a. penicilliner och doxycyklin)

2. Ej amoxicillin vid beta-laktamasproducerande HI

3. Effekt även på beta-laktamasproducerande HI samt Moraxella catarrhalis

4. Dålig effekt på pneumokocker men god på Moraxella catarrhalis

5. Ciprofloxacin och ceftibuten har dålig effekt på pneumokocker. Makrolider har dålig effekt på HI

Differentialdiagnoser vid IgG- och/eller IgA-brist

Läkemedelsinducerade

(rapporterade t o m juni 2015)

ANTIEPILEPTIKA

- fenytoin
- karbamazepin
- lamotrigin
- levetiracetam
- valproat

IMMUNSUPPRESSIV/ANTI-INFLAMMATORISK BEHANDLING

- anti-CD20/CD19-terapi (rituximab etc)
- NSAID
- glukokortikoider
- guldsalter
- penicillamin
- sulfasalazin

ÖVRIGT

- captopril
- antimalariamedel

Genetiska avvikelser

Ataxia-telangiectasia
Autosomal former av SCID
Hyper-IgM-syndromet
Kromosom 18p-syndromet
Kromosom 18q-syndromet
22q11-deletionssyndromet
Transkobalamin II defekt och hypogammaglobulinemi
Trisomi 8-syndromet
Trisomi 21-syndromet
Vissa metabola sjukdomar
Wiskott-Aldrichs syndrom
X-kromosombunden agammaglobulinemi
X-kromosombunden lymfoproliferativ sjukdom (XLP) (EBV associerad)
X-kromosombunden SCID

Infektiösa sjukdomar

EBV
HIV
Kongenital rubella
Kongenital CMV
Kongenital toxoplasmos

Malignitet

Immunbrist med tymom
Kronisk lymfatisk leukemi
B-cells maligniteter/Multipelt myelom
Non-Hodgkin lymfom

Övriga tillstånd

- Hematopoetisk stamcellstransplantation
- Organtransplantation

STORA FÖRLUSTER AV IMMUNGLOBULINER

- Proteinförlorande enteropati/lymfangiectasi
- Nefrotiskt syndrom
- Utbredda brännskador
- Svår malnutrition



Riktlinjerna har tagits fram och reviderats av en arbetsgrupp inom SLIPI

Janne Björkander prof
Futurum Akademin för hälsa och vård
Länssjukhuset Ryhov JÖNKÖPING

Nicholas Brodski öl
Barn- och Ungdomssjukhuset
Skånes Universitetssjukhus LUND

Anders Fasth prof
Drottning Silvias barn- och ungdoms-
sjukhus GÖTEBORG

Pia Forsberg prof
Infektionskliniken
Universitetssjukhuset LINKÖPING

Vanda Friman doc
Infektionskliniken Sahlgrenska
Universitetssjukhuset/Östra GÖTEBORG

Carl Granert öl
Immunbristenheten Karolinska Universitets-
sjukhuset, Huddinge STOCKHOLM

Lennart Hammarström prof
Immunbristenheten Karolinska Universitets-
sjukhuset, Huddinge STOCKHOLM

Göran Jönsson doc
Infektionskliniken
Skånes Universitetssjukhus LUND

Jenny Lingman Framme specialistläkare
Barn- och Ungdomskliniken
Hallands Sjukhus HALMSTAD

Åsa Nilsson doc
Infektionskliniken
Universitetssjukhuset LINKÖPING

Anna-Carin Norlin bitr öl
Immunbristenheten
Karolinska Universitetssjukhuset,
Huddinge STOCKHOLM

Sólveig Óskarsdóttir öl
Drottning Silvias barn- och ungdoms-
sjukhus GÖTEBORG

Karlis Pauksens doc
Infektionskliniken
Akademiska sjukhuset UPPSALA

Per Wågström öl
Infektionskliniken
Länssjukhuset Ryhov JÖNKÖPING

Anders Åhlin öl
Sachsska barnsjukhuset STOCKHOLM

*Riktlinjerna antogs första gången maj 2007 och
har reviderats för fjärde gången våren 2015
En ny revidering skall ske senast maj 2017*

Riktlinjerna stöds av: *SLIPI – Sveriges läkares intresseförening för primär immunbrist
SLIPI är en associerad förening i Läkarsällskapet. Riktlinjerna finns
tillgängliga på SLIPI:s hemsida www.slipi.nu (under medicinsk info).*

PIO – Primär immunbristorganisationen

**Riktlinjerna har tagits fram med
ekonomiskt stöd av:**

Baxalta Sweden AB