

Riktlinjerna har tagits fram och reviderats av en arbetsgrupp inom SLIPI

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

Nicholas Brodzki överläkare
Barn- och Ungdomssjukhuset
Skånes Universitetssjukhus LUND

Olof Ekwall professor
Drottning Silvias barn- och ungdoms-
sjukhus GÖTEBORG

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

Vanda Friman docent
Infektionskliniken Sahlgrenska
Universitetssjukhuset/Östra GÖTEBORG

Carl Granert överläkare
Immunbristenheten Karolinska Universitets-
sjukhuset, Huddinge STOCKHOLM

Lennart Hammarström professor
Immunbristenheten Karolinska Universitets-
sjukhuset, Huddinge STOCKHOLM

Göran Jönsson docent
Infektionskliniken
Skånes Universitetssjukhus LUND

Fredrik Kahn specialistläkare
Infektionskliniken
Skånes Universitetssjukhus LUND

Jenny Lingman Framme överläkare
Barn- och Ungdomskliniken
Hallands Sjukhus HALMSTAD

Åsa Nilsson docent
Infektionskliniken
Universitetssjukhuset LINKÖPING

Anna-Carin Norlin biträdande överläkare
Immunbristenheten
Karolinska Universitetssjukhuset,
Huddinge STOCKHOLM

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

Karlis Pauksens docent
Infektionskliniken
Akademiska sjukhuset UPPSALA

Per Wägström överläkare
Infektionskliniken
Länssjukhuset Ryhov JÖNKÖPING

Anders Åhlin docent
Sachsska barnsjukhuset STOCKHOLM

*Riktlinjerna antogs första gången maj 2007 och har reviderats för femte gången våren 2017.
En ny revidering skall ske senast sommaren 2019.*

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.

Redaktör: Nicholas Brodzki, ordförande SLIPI.

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

Shire Sweden AB.
Shire ansvarar inte för innehållet i denna skrift.

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, och om aktuellt, utvidgas med fler kapitel.

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 femte gången våren 2017
En ny revidering ska ske senast sommaren 2019*

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	11
IgA-brist	13
Hyper-IgM-syndromet (HIGM)	15
Specifik antikroppsbrist	18
Aktiverat PI3K δ -syndrom (APDS/PASLI)	21
Kombinerade immundefekter	
Svår kombinerad immunbrist (Severe combined immunodeficiency, SCID)	23
Kombinerade immundefekter	25
DOCK8-brist (Dedicator of cytokinesis 8-deficiency)	26
Kombinerade immundefekter som del av syndrom	
Wiskott-Aldrichs syndrom (WAS)	27
Ataxia telangiectasia (AT)	28
22q11-deletionssyndromet (DiGeorges syndrom)	29
Hyper-IgE-syndromet	31
Primära immunbrister med immundysreglering	
Familiär hemofagocyterande lymfohistiocytos (FHL)	32
Chediak-Higashis syndrom	33
Griscellis syndrom typ 2 (Partiell albinism med immundefekt)	34
XLP (X-kromosombundet lymfoproliferativt syndrom typ 1 & 2)	35
Immundefekt med ökad känslighet för mykobakterier	36
APECED (Autoimmun polyendokrinopati, candidiasis, ektodermal dysplasi)	37
Autoimmunt lymfoproliferativt syndrom (ALPS)	38
Granulocytdefekter	
Svår medfödd neutropeni (Severe congenital neutropenia, SCN)	40
Kronisk granulomatös sjukdom (Chronic granulomatous disease, CGD)	42
Defekter i det med medfödda immunsystemet	
IRAK4, MyD88, NEMO samt I κ B α brist	44
Kronisk mukokutan candidiasis	46
Autoinflammatoriska sjukdomar	
Autoinflammatoriska sjukdomar (Inklusive periodiska febrar)	47
PFAPA (Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome)	51
Komplementdefekter	
Defekter i komplementsystemet	52
Hereditär, förvärvat och ACE-inducerat angioödem (HAE, AAE och ACEIAE)	54
Sekundära immunbrister	
Sekundär immunglobulinbrist och ställningstagande till immunglobulinbehandling	56
Splenektomi och aspleni hos barn	58
Vaccination vid splenektomi hos vuxna	60
Övrigt	
Behandling med immunglobulin vid immunbrist	61
D-vitaminbehandling vid ökad benägenhet för luftvägsinfektioner hos vuxna	63
Vaccinationer vid immunbrist	64
Antibiotikabehandling vid antikroppsbrist hos vuxna	66
Differentialdiagnoser vid IgG- och/eller IgA-brist	68
Referenser	69

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 och andra vanliga orsaker uteslutits, bör utredning avseende primär immunbrist övervägas:

1. Upprepade antibiotikakrävande otiter ($\geq 4/\text{år}$), sinuiter ($\geq 2/\text{år}$) eller pneumonier ($\geq 2/\text{år}$)
2. Infektioner som inte läker på förväntat sätt med adekvat antibiotikabehandling
3. Återkommande hud- och mjukdelsinfektioner, organabscesser eller icke-infektiösa granulom
4. Infektioner med ovanlig lokalisation eller orsakade av ovanliga agens
5. ≥ 1 invasiv infektion såsom osteomyelit, meningit eller sepsis
6. Uttalad kronisk oral eller kutan candidos
7. Multipla autoimmuna sjukdomar eller mycket tidig debut av autoimmun sjukdom ($\leq 3\text{år}$)
8. Omfattande hudförändringar, erytrodermi eller eksem som inte svarar på behandling
9. Spädbarn som inte växer som förväntat
10. Känd primär immunbristsjukdom i familjen

Steg 1

FÖRSLAG TILL PRIMÄR UTREDNING OM ETT ELLER FLERA VARNINGSTECKEN FÖRELIGGER

- Hb, LPK, diff och TPK
- Immunglobulinkvantifiering: IgG, IgA, IgM
- Komplementdefektscreening
- 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 helst odlingsverifierade luftvägsinfektioner per år under 2 år, exempelvis otitis media, sinuit, bronkit eller pneumoni. OBS! Inte alltid feber och CRP-stegring men ofta uttalad generell orkeslöshet
2. Dålig eller utebliven effekt vid behandling med antibiotika och/eller snabba recidiv
3. ≥ 2 svåra bakteriella infektioner, såsom osteomyelit, meningit, sepsis eller mjukdelsinfektioner
4. ≥ 2 röntgenverifierade sinuiter och/eller pneumonier under en period av 2 år liksom utveckling av bronkiektasier
5. Infektioner med ovanlig lokalisation och/eller orsakade av ovanliga agens
6. Förekomst av autoimmunitet kombinerat med infektionsproblematik
7. Känd primär immunbristsjukdom i familjen

Steg 1

FÖRSLAG TILL PRIMÄR UTREDNING OM ETT ELLER FLERA VARNINGSTECKEN FÖRELIGGER

- Hb, LPK, diff och TPK
- Immunglobulinkvantifiering: IgG, IgA, IgM
- Komplementdefektscreening
- 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 tyrosinkinas) 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 (mutation i *CD19*)
- Variabel immunbrist (CVID)
- Andra orsaker till immunglobulinbrist, se avsnittet Differentialdiagnoser vid IgG- och/eller IgA-brist

Sjukdomspanorama/Fynd

- Sjukdomsdebut vanligen vid 4–8 månaders ålder, undantagsvis under andra levnadsåret eller senare
- 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 enstaka fall vara normalt
- Nedsatt funktion och/eller nedsatt antal av T-lymfocyter kan förekomma i sällsynta fall
- Neutropeni ses hos cirka 20 % vid diagnos. Normaliseras ofta efter att immunglobulinbehandling påbörjats

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
- Erbjuda 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 avsnittet 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

Värdera infektionsfrekvens och eventuella symptom/tecken på komplikationer/organskada sedan föregående kontroll.

12 månader och därefter som årlig kontroll

- Som vid 6 månader
- Spara serum

Vart 3:e år, om inte kliniskt motiverat tidigare

- Lungfunktion

Variabel immunbrist

(Common variable immunodeficiency, CVID)

Definition

ICD-10: D83.0

Prevalens hos vuxna: 1:20 000

SAMTLIGA 5 KRITERIER BÖR VARA UPPFYLLEDA*:

1. **Minst 1** av de följande kliniska tecknen: infektioner, autoimmunitet eller lymfoproliferation
2. **IgG** under laboratoriets nedre referensvärde se tabell (uppmätt minst 2 gånger, med minst 3 veckors mellanrum)**
3. **IgA** eller **IgM** under laboratoriets nedre referensvärde se tabell
4. Nedsatt antikroppssvar efter vaccinationer eller genomgången infektion, se under "PROVTAGNING" nedan**
5. Andra orsaker till hypogammaglobulinemi är exkluderade, se avsnittet Differentialdiagnoser

* *Diagnosen kan ställas även på asymtomatisk patienter om de uppfyller kriterierna 2–5, ffa vid familjeutredning.*

** *I särskilt angelägna fall där ansvarig läkare ej anser sig ha tid att fullfölja utredningen kan läkaren på egen inrådan starta behandling med immunglobuliner utan att invänta ytterligare vaccinsvar eller analyser av IgG, IgA eller IgM. Vid mycket låga IgG-värden är det inte rimligt att vänta sig ett vaccinsvar och den delen av utredningen kan då sakna relevans.*

Tabell över nedre gränsvärden i serum för IgG, IgA och IgM för olika åldrar i g/l

	3–<4 år	4–10 år	10–20 år	>20 år
IgG	6,0	6,1	6,1	6,7
IgA	0,5	0,5	0,7	0,88
IgM	0,27	0,27	0,27	0,27

Sjukdomspanorama/Fynd

- Sjukdomsdebut oftast vid 10–30 års ålder, men även yngre och äldre kan insjukna

INFEKTIONER

- Upprepade/långdragna bakteriella luftvägsinfektioner, framförallt med pneumokocker och okapslade H. Influenzae samt Moraxella catarrhalis
- Kronisk kolonisering med okapslade H. influenzae i luftvägar och konjunktiva
- Ökad risk för allvarliga bakteriella infektioner som pneumoni, sepsis och meningit
- Ökad frekvens av långvariga tarminfektioner
- Infektioner med olika mykoplasmaarter i luftvägar, urinvägar och leder

ICKE INFEKTÖSA MANIFESTATIONER

- Ökad frekvens av lungsjukdom/lungskada som bronkiektasier
- Ökad förekomst av autoimmuna sjukdomar
- Ökad risk för sarkoidosliknande granulomutveckling vanligast i lungor, lymfkörtlar, lever och mjälte
- Lymfoproliferation med förstoring av mediastiala och abdominella lymfkörtlar samt splenomegali eller infiltration i lunga, tarm eller hjärna
- Enteropati
- Ökad risk för leversjukdom som nodulär regenerativ hyperplasi (NRH), icke cirrhotisk portal hypertension
- Viss ökad risk för malignitet (lymfom och ventrikelcancer)
- Encefalit av oklar genes. Ofta långsamt insjuknande där symtomen kan vara vaga t.ex. utvecklingsförsening och skolsvårigheter
- Antalet perifera B-lymfocyter (CD19) kan variera
- Nedsatt funktion och/eller nedsatt antal av T-lymfocyter kan förekomma
- Om CD4 <0,2x10⁹ överväg diagnosen late onset combined immunodeficiency (LOCID)

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)
- Komplementanalys. (Funktionell analys av klassiska, alternativa och den mannanbindande lektinvägen. För val av metoder se under Utredning i avsnittet om Komplementdefekter)
- Screening för "Specifik antikroppspanel utvidgad" (sker på Klinisk immunologi, Karolinska Universitetssjukhuset Solna)
- Immunisering med vaccin och kontroll av antikropssvaret efter 4 veckor mot dels T-cellsberoende antigen som pneumokocker (icke-konjungerat pneumokockvaccin) dels mot T-cellsberoende antigen som tetanus/difteri, H.influenzae eller pneumokocker (konjungerat pneumokockvaccin). För pneumokocker råder det inte internationell konsensus om vad normalt svar är, men de flesta anser att de som uppnår en titer på >1,0 mg/l och dessutom minst en tvåfaldig ökning efter en vaccination mot >70 % av serotyperna bedöms ha ett helt normalt svar. Man brukar undersöka svaret mot minst 7 serotyper

Analys av antikropssvaret mot H. influenzae och 3 pneumokockantigen görs vid flera universitetssjukhus i Sverige. I Lund planeras en utvidgad pneumokockanalys att snart tas i bruk. Önskas mer utförligt svar i dagsläget (2017) angående fler pneumokocktyper kan serum sändas till Seruminstitutet i Köpenhamn eller Institutet för hälsa och välfärd i Helsingfors.

VID KONSTATERAD CVID:

Immunfenotypning av lymfocyter utförs för att identifiera CVID patienter med risk för ett allvarligare kliniskt förlopp.

Vid s-IgG >3 g/l genomförs undersökningar enligt nedan endast efter individuell bedömning men vid s-IgG ≤3,0 g/l kompletteras alltid med följande undersökningar.

Cellanalyser:

B-celler:

Enligt Freiburgpanelen (CD19, IgM, IgD, CD27, CD21, CD38).

Vid CVID kan ses:

- Lågt antal switchade minnes-B-celler (IgM⁺ IgD⁻ CD27⁺)
- Ökat antal aktiverade B-celler (CD21^{low} CD38^{low})
- Ökat antal transitionella B-celler (CD38^{high} IgM^{high})

T-celler:

Analys av markörer av minnes- och naiva T-celler (CD4, CD8, CD45RA, CCR7) samt regulatoriska T-celler, T_{reg} (CD4, CD25, CD127).

Vid CVID kan ses:

- Minskat antal naiva Th-celler (CD4⁺ CD45RA⁺ CCR7)
- Minskat antal T_{reg} (CD4⁺ CD25^{high} CD127^{low/-})

Tolkning av analysresultat

- Låg andel switchade minnes-B-celler (<2 %) korrelerar med ökad risk för splenomegali och granulombildning, möjligen även med kronisk lungsjukdom och autoimmunitet
- Hög andel transitionella B-celler (>9 %) korrelerar med lymfadenopati
- Hög andel av aktiverade B-celler (CD21^{low} >10 %) korrelerar med splenomegali
- Låg andel naiva CD4-celler (<10 %) korrelerar med lymfoproliferativ sjukdom och splenomegali
- Minskad andel T_{reg} korrelerar med autoimmuna cytopenier

ÖVRIGA OBLIGATORISKA UNDERSÖKNINGAR OM s-IgG ≤3,0 g/l

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

ÖVRIGA UNDERSÖKNINGAR EFTER INDIVIDUELL BEDÖMNING

- CT sinus
- Genetisk analys (helexom/helgenom sekvensering) vid debut i tidig barndom då "monogen CVID" är över-representerad

Vid luftvägsinfektion

- NPH- och/eller sputumodling (helst kvantativ odling)
- Mykoplasma species (PCR)
- Överväg luftvägsblock vid behov av utvidgad diagnostik av virus och atypiska

Vid tarmsymtom

- Faecesodling
- Faeces-PCR analys för protozoer eller faecesmikroskopi (cystor och maskäg)g)
- Vid misstanke om Giardia och negativ PCR eller faecesmikroskopi, tag biopsi 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)

INDIKATION FÖR IMMUNGLOBULINBEHANDLING (AI)

Syftet är att reducera antalet infektioner och därmed åtföljande organskada.

- Samtliga patienter med CVID och s-IgG ≤ 3 g/l och s-IgA $\leq 0,07$ g/l skall erhålla immunglobulinbehandling för att normalisera S-IgG mätt som dalvärde (AI)
- Patienter med CVID och IgG > 3 g/l samt hög infektionsfrekvens

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 iaktas (BIII).

INFÖR IMMUNGLOBULINBEHANDLING

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

REKOMMENDATIONER VID IMMUNGLOBULINBEHANDLING

- De flesta patienterna behandlas subkutant eller intravenöst
- 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. Alternativt initialt ge en eller flera intravenösa stöddoser. (CIII). Se avsnittet om immunglobulinbehandling för mer information

ÖVRIG BEHANDLING

- Vid behov kontakt med fysioterapeut, dietist, kurator, lungspecialist och/eller gastroenterolog
- Vid granulom ta kontakt med specialist inom PID
- Vid tecken på bakteriell luftvägsinfektion bör man vara liberal med antibiotika och överväga lång behandlingstid särskilt vid bronkiektasier och nedsatt lungfunktion

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 och organkomplikationer
- Som sekundärmått följs s-IgG mätt som dalvärde (AI)

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 vid tidigare positiva fynd
- Utvärdering av infektionsfrekvens och eventuellt nyttillkomna symtom som tecken på autoimmunitet och organkomplikationer
- Som sekundärmått följs s-IgG mätt som dalvärde (AI)

EFTER INDIVIDUELL BEDÖMNING

Vart 3:e år, om inte kliniskt motiverat tidigare

- Lungfunktion
- Vid bronkiektasier följs dessa med HRCT
- Vid försämring enligt ovan överväg ökning av immunglobulindos

IgG-subklassbrist

Definition

ICD-10: D80.3

Uppskattad prevalens hos vuxna: 1:250–500

- Minst två låga värden av samma IgG-subklass med minst 4 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 avsnittet Differentialdiagnoser

	3–6 år	6–9 år	9–18 år	>18 år
IgG1	<2,7 g/l	<3,5 g/l	<3,7 g/l	<2,8 g/l
IgG2	<0,65 g/l	<0,85 g/l	<1,00 g/l	<115 g/l
IgG3	<0,16 g/l	<0,20 g/l	<0,22 g/l	<0,24 g/l

IgG4: sänkt nivå saknar klinisk relevans.

Sjukdomspanorama/Fynd

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

Utredning

- Infektionsdagbok
- 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 "Specifik antikroppspanel utvidgad" (sker på immunologen Solna)
- Immunisering med vaccin och kontroll av antikropssvaret efter 4 veckor mot dels T-cellsberoende antigen som pneumokocker (icke-konjungerat pneumokockvaccin) dels mot T-cellsberoende antigen som tetanus/difteri, H.influenzae eller pneumokocker (konjungerat pneumokockvaccin). För pneumokocker råder det inte internationell konsensus om vad normalt svar är men de flesta anser att de som uppnår en titer på >1,0 mg/l och dessutom minst en tvåfaldig ökning efter en vaccination mot >70 % av serotyperna bedöms ha ett helt normalt svar. Man brukar undersöka svaret mot minst 7 serotyper.
- Komplementanalys. (Funktionell analys av klassiska, alternativa och den mannanbindande lektinvägen. För val av metoder se under Utredning i avsnittet om Komplementdefekter)
- Lungfunktion (dynamisk och statisk spirometri, samt diffusionskapacitet och om tillgång: inertgasutsköljning)
- Röntgen pulm, CT sinus

Analys av antikropssvaret mot H. influenzae och 3 pneumokockantigen görs vid flera universitetssjukhus i Sverige. I Lund planeras en utvidgad pneumokockanalys att snart tas i bruk. Önskas mer utförligt svar i dagsläget (2017) angående fler pneumokocktyper kan serum sändas till Seruminstitutet i Köpenhamn eller Institutet för hälsa och välfärd i Helsingfors.

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
- Underliggande tecken på lungsjukdom/lungskada stärker behandlingsindikationen

I övrigt efter individuell bedömning. Se avsnittet 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 av 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 lungfunktionskada 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 (FEV₁ <50 %) och positivt terapi svar 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

Med kontrollerat behandlingsuppehåll menas att patienten följs med infektionsdagbok och regelbundna kontroller, samt att man dokumenterar alla infektioner med 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)
- Utvärdering av infektionsfrekvens och eventuellt nyttillkomna symtom som tecken på autoimmunitet och organkomplikationer
- Som sekundärmått följs s-IgG mätt som dalvärde (AI)

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 som tecken på autoimmunitet och organkomplikationer
- Som sekundärmått följs s-IgG mätt som dalvärde (AI)

IgG-SUBKLASSBRIST UTAN IMMUNGLOBULINBEHANDLING

MED SYMTOM

1–3 års intervall beroende på den kliniska bilden

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

UTAN SYMTOM

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

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 avsnittet Differentialdiagnoser

IgA-SÄNKNING, ICD-10: D80.6

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

Sjukdomspanorama/Fynd

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

Utredning

- Infektionsdagbok
- 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)
- B12 och folat
- TSH och tyroxin (T4)
- s-anti-transglutaminas antikroppar IgG

EFTER INDIVIDUELL BEDÖMNING

- Screening för subclassspecifik antikroppsbrist
- Screening för komplementbrist (klassiska och alternativa vägen)
- Spirometri

Vid luftvägsinfektion

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

Vid tarmsymtom

- Faeces-PCR för analys av tarmpatogena bakterier, ev. faecesodling
- Faeces-PCR för analys av protozoer
- Faecesmikroskopi (cystor och maskägg)
- Vid misstanke om Giardia och negativ PCR i faeces 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 avsnittet 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-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

Hyper-IgM-syndromet (HIGM)

Definition

ICD-10: D80.5

Incidens: minst 1:500 000 nyfödda

Hyper-IgM-syndromet (HIGM) utgör en heterogen grupp av immunbristsjukdomar som beror på defekt immunglobulinklassbyte (class switch recombination, CSR) från IgM-till IgG-, IgA- och IgE-produktion, vilket leder till lågt s-IgG och s-IgA med normala eller höga 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, autosomt recessiv nedärvning
- B-cellsdefekter med autosomt recessiv nedärvning
 - AID
 - AID C-terminal
 - UNG
 - NFkB
 - MSH6
 - PMS2

SÄKER DIAGNOS

- Patient med upprepade bakteriella, och/eller opportunistiska infektioner, lågt s-IgG och s-IgA, med normalt eller högt 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, MSH6 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-telangiectasia och Nijmegen breakage syndrome kan ibland ge en HIGM-liknande bild
- Kongenitalt rubellasyndrom har i enstaka fall visat HIGM-liknande bild
- Andra orsaker till immunglobulinbrist, se avsnittet Differentialdiagnoser vid IgG- och/eller IgA-brist

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 intellektuell funktionsnedsättning 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 diarre
 - Leverbiopsi vid leversjukdom alternativt patologiska levervärden
- Erbjudna 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 avsnittet 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- och 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 intermittent 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

Värdera infektionsfrekvens och eventuella symptom/tecken på komplikationer/organskada sedan föregående kontroll.

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

Specifik antikroppsbrist

Definition

ICD-10: D80.8

Prevalens okänd, uppskattas till 1:10 000

- 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 2-faldig ökning efter vaccination eller serumnivå <1.0 µg/ml per antigen. Under 2 års ålder avråds från testning
 - Vid 5 års ålder eller äldre. <70 % av testade antigen med 2-faldig ökning efter vaccination eller serumnivå <1.0 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 avsnittet Differentialdiagnoser

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
- 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)
- 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)
- Komplementanalys. (Funktionell analys av klassiska, alternativa och den mannanbindande lektinvägen. För val av metoder se under Utredning i avsnittet om Komplementdefekter)
- Screening för "Specifik antikroppspanel utvidgad" (sker på Klinisk immunologi, Karolinska Universitetssjukhuset Solna)
- Immunisering med vaccin och kontroll av antikropps-svaret efter 4 veckor mot dels T-cellsberoende antigen som pneumokocker (icke-konjugerat pneumokockvaccin) dels mot T-cellsberoende antigen som tetanus/difteri, *H. influenzae* eller pneumokocker (konjugerat pneumokockvaccin). För pneumokocker råder det inte internationell konsensus om vad normalt svar är men de flesta anser att alla som uppnår en titer på >1,0 mg/l och dessutom minst en tvåfaldig ökning efter en vaccination mot >70 % av serotyperna bedöms ha ett helt normalt svar. Man brukar undersöka svaret mot minst 7 serotyper

Analys av antikropps-svaret mot *H. influenzae* och 3 pneumokockantigen görs vid flera universitetssjukhus i Sverige. I Lund planeras en utvidgad pneumokockanalys att snart tas i bruk. Önskas mer utförligt svar i dagsläget (2017) angående fler pneumokocktyper kan serum sändas till Seruminstitutet i Köpenhamn eller Institutet för hälsa och välfärd i Helsingfors.

EFTER INDIVIDUELL BEDÖMNING

- Lungfunktion (dynamisk och statisk spirometri, samt diffusionskapacitet och inertgasutsköljning där det finns tillgång till)
- 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 4 veckor. Beställ antikropps-kontroll 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 antikropps-kontroll 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 otillräckligt svar vid specifik immunisering enligt ovan
- I övrigt efter individuell bedömning. Se avsnittet 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 av 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 18 månader. Därefter görs ett uppehåll i behandlingen för att utvärdera effekten. Uppehållet bör vara minst 6 månader, helst 18 månader
- Patienten skall föra infektionsdagbok. Bakteriella infektioner skall verifieras
- Patienter med gravt nedsatt lungfunktion ($FEV_1 < 50\%$) och positivt terapi svar 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 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)
- Som sekundärmått följs s-IgG mätt som dalvärde (**AI**)
- Utvärdering av infektionsfrekvens och eventuellt nyttkomna symtom som tecken på autoimmunitet och organ-komplikationer

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)
- Som sekundärmått följs s-IgG mätt som dalvärde (**AI**)
- Utvärdering av infektionsfrekvens och eventuellt nyttkomna symtom som tecken på autoimmunitet och organ-komplikationer

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.

Aktiverat PI3K δ -syndrom (APDS/PASLI)

Definition

ICD-10: D81.8

OMIM 602839

Incidens: Okänd

APDS: *activated PI3K δ syndrome*.

PASLI: *p110 δ -activating mutation causing senescent T cells, lymphadenopathy and immunodeficiency*.

Aktiverat PI3K δ -syndrom beror på en konstant aktivering av en intracellulär signaleringsväg som startar med olika fosfatylinositolkinaser och som är viktig både för T- och B-cellernas funktion.

- Orsakas av aktiverande mutationer i någon av generna som kodar för de två subenheterna p110 δ (*PIK3CD*) och p85 α (*PIK3R1*) som tillsammans bildar fosfatylinositol-3-fosfat delta komplexet (PI3K δ)
- Autosomt dominant nedärvning
- Delas i vissa sammanhang in i APDS1 orsakat av mutationer i *PIK3CD* och APDS2 orsakat av mutationer i *PIK3R1*. Den kliniska och immunologiska bilden vid APDS1 och APDS2 är snarlika

SÄKER DIAGNOS

Påvisande av aktiverande mutationer i heterozygot uppsättning i *PIK3CD* (p110 δ) eller *PIK3R1* (p85 α).

Differentialdiagnos

Andra tillstånd med hypogammaglobulinemi och/eller påverkad T-cellsfunktion kan utgöra differentialdiagnoser som till exempel:

- Hyper-IgM-syndrom
- Kombinerade immundefekter
- Hyper-IgE-syndrom orsakad av mutation i *PGM3*-genen
- CVID
- Andra monogena former av hypogammaglobulinemi
- Transient hypogammaglobulinemi

Sjukdomspanorama/Fynd

Den kliniska bilden domineras av ökad frekvens och omfattning av infektioner orsakade av bakterier och virus, samt sekundära effekter av infektionerna

- Tidig debut av återkommande och långdragna bakteriella infektioner i luftvägar, öron och bihålor, framför allt orsakade av *Streptococcus pneumoniae* och *Haemophilus influenzae*
- Bronkiektasier sekundärt till återkommande luftvägsinfektioner
- Hörselnedsättning sekundärt till återkommande öroninfektioner

- Återkommande, persisterande och/eller svåra virusinfektioner, framför allt orsakade av EBV, CMV, VZV och HSV
- Virusorsakade vårtor (HPV) och/eller mollusker
- Kronisk benign lymfadenopati och/eller splenomegali
- Ökad risk för lymfom
- Ökad förekomst av autoimmuna sjukdomar, framför allt autoimmuna cytopenier (neutropeni, trombocytopeni och hemolytisk anemi), men även organ-specifik autoimmunitet som till exempel tyreoidit, glomerulonefrit och juvenil artrit
- Autoimmun enteropati
- Intellectuell funktionsnedsättning
- Autism
- Kortvuxenhet och mikrocefali har rapporterats vid APDS2

Typiska fynd vid analys av lymfocytpopulationer:

- Lågt antal CD4+ T-celler
- Låg andel naiva och RTE CD4+ T-celler
- Ökad andel CD8+ effektor/effektorminnes T-celler
- Omvänd CD4+/CD8+-kvot
- Lågt eller normalt antal B-celler
- Ökad andel transitionella B-celler
- Låg andel klassbytt minnes B-celler
- Normalt antal NK-celler

Typiska fynd vid analys av immunglobuliner:

- Lågt eller normalt s-IgG
- IgG-subklassbrist (särskilt IgG2)
- Förhöjt s-IgM
- Lågt eller normalt s-IgA

Övriga fynd:

- Dåligt svar på pneumokockvaccination

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-IgG subklasser (IgG1, IgG2, IgG3 och IgG4)
- Analys av specifika antikroppar mot vaccinationsantigen
- Screening för komplementdefekt
- Utvidgad analys av lymfocytpopulationer
- DNA-analys (riktad genetisk analys eller helgenomsekvensering)

ÖVRIGA UNDERSÖKNINGAR

Efter individuell bedömning och beroende på symtom:

- Lungfunktion (dynamisk och statisk spirometri, diffusionskapacitet samt om möjligt inertgasutsköljning)
- CT-lungor
- Bronkoskopi och BAL vid konisk lungsjukdom
- Genetisk vägledning

Behandling

Substitution med immunglobulin. Dos initialt 100 mg/kg kroppsvikt/vecka. 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 s-IgG minskar risken för bakteriella infektioner. Se avsnittet om immunglobulinbehandling för mer information.

PROVTAGNING INFÖR IMMUNGLOBULINBEHANDLING

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

ÖVRIG BEHANDLING:

- Adekvat antibiotikabehandling vid infektioner
- Vid behov förebyggande långtidsbehandling med lämpligt antibiotikum
- Andningsvård vid kronisk lungskada
- Levande vacciner är kontraindicerade
- Sirolimus kan i vissa fall övervägas efter individuell bedömning
- Hematopoetisk stamcellstransplantation efter individuell bedömning

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
- Utvidgad analys av lymfocytpopulationer

Vart 3:e år, om inte kliniskt motiverat tidigare

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

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-cellernas och ibland B-cellernas eller NK-cellernas 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
 - Komplet 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 lågt 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 anlagsbärardiagnostik 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

- Isolera barnet för att minska infektionsrisken
- 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"

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
- PASLI
- PGM3-defekt

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"

DOCK8-brist

(Dedicator of cytokinesis 8-deficiency)

Definition

ICD-10: D82.4W

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

DOCK8-defekt inkluderas ofta bland hyper-IgE-syndromen, men sjukdomen saknar de symptom utanför immunsystemet som ses vid den vanligaste formen av hyper-IgE-syndrom 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: autosomt dominant och autosomt recessivt hyper-IgE-syndrom
- Kombinerade T- och B-cellsdefekter

Sjukdomspanorama/Fynd

- Svåra persisterande hudinfektioner orsakade av virus framförallt HSV, VZV, HPV och MCV (molluscum contagiosumvirus) 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 avsnittet 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 växelvis mellan hemortens barnklinik och regionkliniken, d.v.s. regelbundna kontroller på regionkliniken, livslångt, med samtidig tydlig förankring på hemortens barnklinik/ vuxenklinik för "vardagsvården"

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
- Blödningbenägenheten 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 hösnuva
- 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
- DNA-analys bekräftar diagnosen

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 års ålder (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"

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, telangiectasier och varierande grad av immundefekt
- Ärftligheten är autosomt 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
- Intellektuell funktionsnedsättning hör inte till bilden
- Telangiectasier 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 vanligt förekommande, 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 alkyliserande 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

22q11-deletionssyndromet (DiGeorges syndrom)

Definition

ICD-10: Q93.5

OMIM: 188400

Incidens: 30:100 000 nyfödda

- Mikrodeletionssyndrom med varierande klinisk bild och svårighetsgrad. Diverse missbildningar, immundefekt, tal- och språksvårigheter, inlärningssvårigheter samt neuropsykiatriska problem kan ingå
- Orsak: 22q11.2-deletion
- Ärtförligheten är autosomt dominant men cirka 90 % orsakas av en ny mutation
- Andra benämningar som används är DiGeorges syndrom (DG5) och velocardiofacial syndrom. Om 22q11 deletion föreligger rekommenderas att använda benämningen 22q11-deletionssyndrom
- Benämningen DiGeorge syndrom rekommenderas att användas för patienter med klinisk bild förenlig med 22q11-deletionssyndrom men som saknar 22q11 deletion och benämningen Komplet DiGeorge syndrom rekommenderas när svår immunbrist av SCID-fenotyp 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, lågt IgM, IgA-brist, IgG-subklassbrist, CVID-liknande bild kan utvecklas
- Autoimmuna sjukdomar (till exempel ITP, autoimmun hemolytisk anemi, hypotyreos, ledgångsreumatism)
- Hypokalcemi, hypoparatyroidism
- Uppfödningssvårigheter (spädbarn)
- Karakteristiska ansiktsdrag
- Försenad tal- och språkutveckling
- Velofarynxinsufficiens (öppet nasalt tal)

- Lätt försenad motorisk utveckling, lätta motoriska avvikelser
- Inlärningssvårigheter
- ADHD, autismspektrumstörning
- 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, CGH array eller FISH test

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 i referenslistan.

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; varierar mellan 1:100 000 till 1:500 000. I Sverige finns ett tiotal kända fall. Fördelningen är lika mellan män och kvinnor. Har rapporterats hos kaukasier och individer av asiatiskt och afrikanskt ursprung.

HIES är ett syndrom med återkommande infektioner (ffa bakteriella) orsakad av mutationer i *STAT3*-genen, *PGM3*-genen eller på kromosom 17q21.

- Ärftligheten är autosomt dominant vid *STAT3* mutation, autosomt recessiv vid *PGM3* mutation
- Vid HIES finns defekter i multipla organsystem (immun, kärl, skelett, tänder.m.)
- De olika mutationerna leder till nedsatt differentiering och/eller 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)
- Deducator of cytokinesis 8 (DOCK8)-brist
- Tyrosine kinase 2 (TYK2)-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:
 - Karaktäristiska dysmorfa ansiktsdrag utvecklas med tiden
 - Frakturbenägenhet
 - Tappar vanligen inte sina mjölkttänder
 - Skolios mycket vanligt
 - Dålig tillväxt

• ÖVRIGT:

- Organ/skelettabscesser
- Ökad risk för lymfom
- Kärlanomalier – aneurysm, pseudoaneurysm

• LABFYND:

- Mycket högt s-IgE vanligen >2000 kU/l
- Höga nivåer av eosinofiler
- s-IgG, s-IgA och s-IgM normala
- Avvikelser i lymfocytpopulationer med låg andel Th17-celler, Th2-övervikt och ofta lågt totalt antal T- och B-celler

OBS! Frånvaro av övriga atopitecken trots högt IgE.

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

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK25507/>

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
- Th17-celler
- DNA-analys av relevanta gener

Behandling

- Noggrann hudvård
- Antibiotikaprofylax – mot framförallt stafylokockinfektioner
- Aggressiv behandling av infektionerna. Essentiellt är att skydda lungorna. Vid behov kan immunglobulin ges. Enstaka studier har visat viss effekt av sc interferon-gamma behandling
- Ev svampprofylax
- Vid behov erbjuds kontakt med fysioterapeut, lungspecialist, dietist, kurator, psykolog, specialisttandvård, hudspecialist och/eller ortoped
- Hematopoetisk stamcellstransplantation efter individuell bedömning

Kontroller

- Hb, LPK, diff, TPK
 - Regelbunden kontroll av lungfunktionen eftersom lungkomplikationer är den vanligaste dödsorsaken
- Värdera infektionsfrekvens och eventuella symptom/tecken på komplikationer/organskada sedan föregående kontroll.

Familjär hemofagocyterande lymfohistiocytos (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 genom påvisande av sjukdomsorsakande mutation eller genom att minst 5 av 8 nedanstående kriterier uppfylls, samtidigt som sekundära former av HLH 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, spinalvätska eller lymfkörtel

Differentialdiagnos

- Olika sekundära hemofagocyterande lymfohistiocytoser (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

- Typiska symtom är långdragen "oklar" feber med hepatosplenomegali och cytopeni. Påvisande av hemofagocytos kan dröja

- 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
- 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 laboratorieavvikelse är ospecifika men storleken på avvikelserna 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

Tag omedelbar kontakt med regionklinik med särskilt kunnande om sjukdomen så snart misstanke om FHL uppkommit.

Avvakta inte svar på utredning på hemorten.

Behandling

- Induktion av remission. I Sverige sker detta idag (2017) 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

Kontroller

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

Chediak-Higashis syndrom

Definition

ICD-10: E70.3

Incidens: Uppskattas till något barn per 1 miljon nyfödda

Orsakas av autosomt 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 stora melaningranulae (men inte klumpar av melanin som vid Griscellis syndrom). Typisk bild vid belysning av polariserat ljus
- DNA analys av *LYST*

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"

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.

Autosomalt 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 av *RAB27A*

Behandling

- Antibiotikabehandling
- Ev. behandling med immunglobulin
- 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"

XLP

(X-kromosombundet lymfoproliferativt syndrom typ 1 & 2)

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 sekundär utveckling av 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 av *SH2D1A* och *XIAP*

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"

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 (2017) 9 kända gener som är involverade i interleukin-12/23- (IL-12/IL-23) beroende IFN- γ -signalering.

- Autosomalt recessiv ärftlighet vid mutation i någon av generna *IL12RB1*, *IL12B*, *IFNGR1*, *IFNGR2*, *ISG15*
- Autosomalt 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 *IKBK*G (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*, *Paracoccidiodomyces*, *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 *IKBK*G 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

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 samt bildande av regulatoriska T-celler
- 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
- 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
- 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 mineralkortikoider etc.)
- Långvaring 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

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 autosomt 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 α β +CD4-CD8- dubbelnegativa T-celler (DNT) (>1,5 % av totala antalet lymfocyter eller >2,5 % av CD3+TCR α β + 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 α β +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 immunbristcentrum
- 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 lymfkörtelstorlek
- 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/vuxenklirik för "vardagsvården"

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 (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 märgen)
- Neutropeni som del i andra sjukdomar med särskilda särdrag

- Glykogenos typ 1b. Karakteriseras av hypoglykemi, laktacidosis, hepatomegali och tillväxthämning
- Chédiak-Higashis syndrom. Partiell albinism, defekt NK-cellsfunktion, blödningsproblem och neurologiska symptom
- Griscellis syndrom typ 2. Associerat med partiell albinism, (intermittent) neutropeni och defekt funktion av cytotoxiska lymfocyter
- Leukocytadhesionsdefekter (LAD 1, 2 eller 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, utvecklingsförseening 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 p.g.a. 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 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 intermittent antibiotikabehandling i sepsisdos, ev långtidsbehandling med lämpligt antibiotikum (**AII**)
- Full vaccinationstäckning inklusive vaccination mot pneumokocker, meningokocker och varicellae

ÖVRIG BEHANDLING

- Noggrann tandhygien, samt kontroller hos specialist-tandläkare/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 generna *GSCFR* och *RUNX1* rekommenderas med tanke på risk för malignitetsutveckling)
- Överväg DEXA-scanmätning då behandling med G-CSF kan ge osteopeni/osteoporos

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 systersöner 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 manifestera sig sent.

Utförs i samarbete med erfaren specialist inom PID eller CGD.

PROVTAGNING

- Hb, LPK, diff, TPK
- SR, CRP
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- Urinsticka
- Påvisande av specifik mutation. Möjlighet till prenataldiagnostik (genom chorionvillibiopsi) finns vid känd mutation

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*

Behandling

PROFYLAX

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

AKUTBEHANDLING VID INFEKTION

- Använd företrädesvis antibiotika med god intracellulär penetration in i fagocyter efter odlings svar, 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. vid fistlar, lever- och andra abscesser och hudinfektioner. Annars finns risk för fula ärr och dålig utläkning
- Kirurgiskt dränage vid abscessbildning kan övervägas om kombinationen antibiotika och kortikosteroider inte är tillräcklig (BIII)

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

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 Tollika-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 *IKBKKG*. I 90 % av fallen föreligger ekotodermala 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 avsnittet 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 vaccin 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 $>10\text{g/l}$

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
- IPEX och IPEX-liknande sjukdom
- Dåligt inställd diabetes
- Alkoholism
- HIV
- Behandling med bredspektrumantibiotika
- Kortikosteroidbehandling

Sjukdomspanorama/Fynd

- Recidiverande svår mukokutan candidiasis från första levnadsåret
- Cerebrala aneurysm vid mutation i *STAT1*
- Autoimmunitet framför allt vid mutation i *STAT1* t.ex.:
 - Autoimmun hepatit
 - Alopecia, mycket vanlig
 - Perniciös anemi
 - Autoimmun cytopeni

- Diabetes mellitus
- Personer med mutation i *STAT1* kan utveckla en bild där autoimmunitet dominerar och i vissa fall också hypogammaglobulinemi. Sjukdomen kallas då IPEX-like

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)
- Substitution med immunoglobulin vid hypogammaglobulinemi
- Vid IPEX-like sjukdomsbild överväg hematopoietisk stamcellstransplantation
- Erbjud familjen stöd av kurator och/eller psykolog om behov finns

Kontroller

- ASAT, ALAT, LD, ALP (autoimmun hepatit, flukonazol-toxicitet)
- Värdera infektionsfrekvens och eventuella symptom och tecken på komplikationer/organskada sedan föregående kontroll

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 avsnitt omfattar sjukdomarna som orsakas av monogena mutationer i gener som kodar för olika proteiner i det medfödda immunförsvaret (att jämföras med autoimmuna sjukdomar som leder till bildandet av autoantikroppar, 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 och tecken såsom lymfadenopati, serosit, artrit/ artralgi 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 symptomfria, men kan i vissa fall också ha subklinisk inflammation med kvarstående förhöjd SAA, trots normal CRP
- Sjukdomarna ärvs autosomalt dominant eller recessivt
- Då flera av symtomen vid periodisk feber överensstämmer med symptomen vid bakteriell infektion, är många patienter missförstådda och har blivit föremål för både onödiga sjukhusvistelser och onödig antibiotikabehandling

OMIM:

- Familial Mediterranean Fever, FMF: 249100
- Tumor Necrosis Factor Alfa Receptor Associated Periodic Syndrome, TRAPS: 142680
- Mevalonate Kinase Deficiency (MKD eller 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 feber-episoder 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 behandlingssvar 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 avsnittet " PFAPA "
- 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, p.g.a 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 t.ex. periorbitala ödem, smärtsam konjunktivit, hudutslag, migrande myalgi, ibland under de rodnade hudutslagen. Sjukdomen ärvs autosomalt dominant och förekommer således ofta hos någon förälder, men tänk på att nymutation också förekommer
- MKD/HIDS (Mevalonatkinasbrist) 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, buksmärter, 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 förhöjt också vid flera andra inflammatoriska tillstånd och fyndet 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. Mevalonatkinasbrist ärvs autosomalt recessivt

- CAPS (Kryopyrinassocierat periodiskt syndrom) 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 mycket 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 i feberfritt intervall)
- 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 avsnittet 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 (t.ex. 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	MKD/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	Polyserositet 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 %	

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

Definition

ICD-10: D89.8

OMIM: Saknas

Incidens: Okänd

- 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

Differentialdiagnos

- Ärftliga monogena autoinflammatoriska sjukdomar t.ex.:
 - Familjär medelhavsfeber (FMF)
 - 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 immunbrister
- Leukemi, lymfom och vissa andra maligniteter

Sjukdomspanorama/Fynd

- Regelbundet återkommande feber med 3–4 (upp till 8) veckors intervall och duration på 3–6 dagar
- Sjukdomsdebuten är vanligtvis vid 2–5 års ålder och sjukdomen försvinner oftast spontant inom några år. Ca 10 % insjuknar efter 5 års ålder och det finns beskrivet debut i vuxen ålder
- Typiskt är att förkylningssymtom 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 fyra symtom som ingår i akronymen
- 75 % av patienterna hade även andra symtom såsom
 - gastrointestinala symptom 43 %
 - artralgi 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
- Familjär förekomst av PFAPA är ovanlig

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 avsnittet Komplementdefekter
- Infektioner som streptokocktonsillit samt urinvägsinfektion skall uteslutas

Behandling

- COX-hämmare och paracetamol är förstahandsbehandling i samband med attackerna. Det finns inga studier som stödjer profylaktisk behandling med COX-hämmare
- Kortikosteroider kan ges som engångsdos vid skov, med snabb lindring av febern. Uteblir effekten skall diagnosen ifrågasättas. Steroider rekommenderas endast när det finns specifika skäl att förkorta en attack
- Tonsillektomi är i de flesta fall 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

- Behovet av kontroller är 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 autoinflammatoriska sjukdomar av vikt för familjen

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.l.a. 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 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 (upp till ca 14 % av den skandinaviska befolkningen) 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 % av befolkningen) är förknippat med återkommande infektioner och autoimmuna symtom. Ficolin-3 brist (ca 1 % av befolkningen) 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-esterasinhibitor (C1-INH) kan orsaka sjukdomen hereditärt angioödem (HAE). Se avsnittet 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 β 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 framtagna komponenter har hittills utfallit med blandad framgång
- Vid infektion bör antibiotika insättas snabbt (AI). Eventuell långtidsprofylax med antibiotika (CIII)
- Vaccination mot kapslade bakterier minskar risken för svåra infektioner vid komplementdefekter (BII). Vid C2-brist minskar vaccination mot pneumokocker, H. influenzae och meningokocker risken för insjuknande i svåra infektioner orsakade av dessa bakterier (BII). Vaccination mot meningokocker förhindrar återinsjuknande vid komplementbrister i den alternativa aktiveringsvägen och terminala aktiveringsvägen (BII). Vid fynd av komplementdefekt hos anhörig ska även denna vaccineras. För mer information om vaccinationer, se avsnittet Vaccinationer vid immunbrist
- Vid samtidig IgG-brist överväg behandling med immunoglobulin subkutant eller intravenöst (BIII). Rekommenderad 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 eller 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 infektionsbenägenhet bör serologisk bestämning göras av specifika antikroppar mot pneumokocker, H. influenzae och meningokocker inför eventuell vaccination. Specifika antikropps nivåer bör följas årsvis för att se om patienten fortfarande har ett skydd
- Efter individuell bedömning beroende på typen av komplementdefekt och associerade sjukdomstillstånd som patienten uppvisar
- Överväg kontakt med specialist inom reumatologi, invärtesmedicin, ögonsjukdomar m.fl. för råd och behandling
- Då defekterna är hereditära bör patienten erbjudas genetisk vägledning
- Patienter utan symtom skall informeras om immunbristen
- Regelbundna återbesök vid behov

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 p.g.a 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 är 50 % för såväl flickor som pojkar
- Typ I och II orsakas av mutationer i *SERPING1*-genen. Ärtfligheten är dominant ärftlig. Nymutationer är vanliga
- 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 medelhavsländer. I vissa fall kopplad till förändring av koagulationsprotein (faktor XII). Hitintills har ingen diagnostiserats 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 erythema 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 p.g.a misstanke om akut buk
- LUFTVÄGAR: Varannan patient upplever larynxödem någon gång. Livshotande larynxödem hadetidigare hög dödlighet, ca 20–50 %. Fortfarande kan dock dödsfall inträffa på grund av komplett luftvägsobstruktion p.g.a otillräcklig behandling
- UROGENITALIA: Symtom som vid cystit eller ödem i skrotum och vulva. Sällsynt att vaginala förlossningar ger anfall
- CIRKULATION: Vid svåra attacker, främst i buken, risk för hypovolemi och svimning. Plasmaläckaget kan ge hemokoncentration och hematokrit upp mot 75 %
- AUTOIMMUNITET: 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
- ÖVRIGT: HAE ger ingen ökad infektionskänslighet trots att det är en komplementbrist. HAE ger inte heller någon känd blödnings- eller trombosbenägenhet
- BARN: kan debutera med buksmärtor och diarré mycket tidigt. Finns beskrivet redan efter 19 veckors ålder
 - Inget anfall rapporterat in utero
 - Nyfödda kan ha erythema marginatum utan anfall
 - Kolik kan vara ett missat symptom på HAE
 - Högre frekvens glutenintolerans. Diet har hjälpt
 - Tidig debut kan prediktera svårare sjukdom

Korrelation geno – fenotyp: Dålig, även inom familjen och mellan enäggstvillingar. Stor variation hos en och samma individ även över tid.

Symtomfrihet: finns hos ca 10 % av individerna med HAE och känd mutation.

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 buksmärta. 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 p.g.a att snabbt insatt behandling ger bättre behandlingseffekt (BII)
- Alla patienter bör därför erbjudas utbildning för självadministrering (BII)
- Vid frekventa eller svåra invalidiserande anfall kan C1-INH ges som profylax efter individuell behandling (AII). Denna kan ges såväl intravenöst som subkutant
- 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 och HAE hos barn. 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)
- Alla patienter (även de 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

Sekundär immunglobulinbrist och ställnings- tagande till immunglobulinbehandling

Sekundär immunglobulinbrist

Orsak: nedsatt immunglobulinproduktion eller onormala förluster av antikroppar p.g.a bakomliggande sjukdom och/eller läkemedelsbehandling.

TILLSTÅND MED NEDSATT IMMUNGLOBULINPRODUKTION

- KLL / lymfom
- Myelom
- Hematopoietisk stamcellstransplantation (HSCT)
- Organtransplantation
- Behandling med vissa läkemedel
- Tymom
- Infektion
- 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 STÄLLNINGSTAGANDE TILL IMMUNGLOBULINBEHANDLING KAN BLI AKTUELL:

- KLL / lymfom
- Myelom
- 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
- (HSCT enligt senaste Cochrane analys leder inte immunoglobulinsubstitution till någon förbättring)

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 pneumokocker 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 avsnittet 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

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 kapitel om Antibiotikabehandling vid antikroppsbrister hos vuxna

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 immunglobulinsubstitution. 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 hjärttransplantation, 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 och ända 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.

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 2 doser Bexsero (vaccin mot meningokocker typ B) 10 samt 2 veckor före operation. Menveo[®] eller Nimenrix[®] (4-valenta konjugerade meningokockvaccin mot serotyp A, C, W-135 och Y) ges minst två veckor före operation
- Om traumatisk splenektomi
- Ge samma vaccinationer såsom ovan, med start 2 veckor efter operation
- Om medfödd aspleni
- Grundvaccinationsschema samt Nimenrix enligt grundvaccinationsschema till barn från 6 veckors ålder. Bexsero ges från 2 månaders ålder enligt grundvaccinationsschema. Dessutom ges 23-valent pneumokockvaccin, Pneumovax[®] vid 2 års ålder
- Efter traumatisk eller planerad splenektomi, konstaterad aspleni eller hyposplenism
- Konjugerade vaccin rekommenderas till dem som tidigare endast fått okonjugerade vaccin. 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 antibiotikaprofylax 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 antibiotikaprofylax 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

Behandling

PROFYLAKTISK BEHANDLING

- Penicillin V 12,5 mg/kg kroppsvikt och dostillfälle, 2 dos-tillfällen 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 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
- Antibiotikaprofylax 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 (max 3g) innan transport till sjukhus

På sjukhus:

- Cefotaxim eller ceftriaxon i sepsisdos

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

Kontroller

I samband med återbesök

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

Vaccination vid splenektomi hos vuxna

- Vid oplanerad splenektomi, t.ex. p.g.a trauma, påbörjas vaccination 14 dagar efter operation. Om man bedömer risken stor att vaccination inte påbörjas i tid efter utskrivningen kan man starta redan under vårdtiden, med risk för något sämre effekt. Det är viktigast med pneumokockvaccination
- Vid planerad splenektomi ska vaccination vara avslutad senast 14 dagar före operation

PNEUMOKOCKVACCINATION

- En dos Prevenar® (0,5ml) ges intramuskulärt. (13-valent konjugerat pneumokockvaccin)
- 2 månader senare ges en dos Pneumovax® (0,5ml) intramuskulärt (23-valent polysackaridvaccin)
- Efter 5 år ges en boosterdos med Pneumovax®
- Till patienter som tidigare vaccinerats med en eller flera doser av Pneumovax® och där det har gått mer än 1 år sedan sista vaccinationstillfället ges en dos Prevenar®. Efter 5 år ges en boosterdos med Pneumovax®

MENINGOKOCKVACCINATION

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

- Två doser Menveo® eller Nimenrix® (0,5 ml) ges intramuskulärt med 2 månaders mellanrum
- En boosterdos med Menveo® eller Nimenrix® ges intramuskulärt vart 5:e år

Meningokockvaccination mot *Neisseria meningitidis* serotyp B

- Två doser med med Bexsero® (0,5 ml) ges intramuskulärt med 2 månaders mellanrum
- Behovet av boosterdos är ej fastställt, men vissa rekommenderar en boosterdos var 5:e år

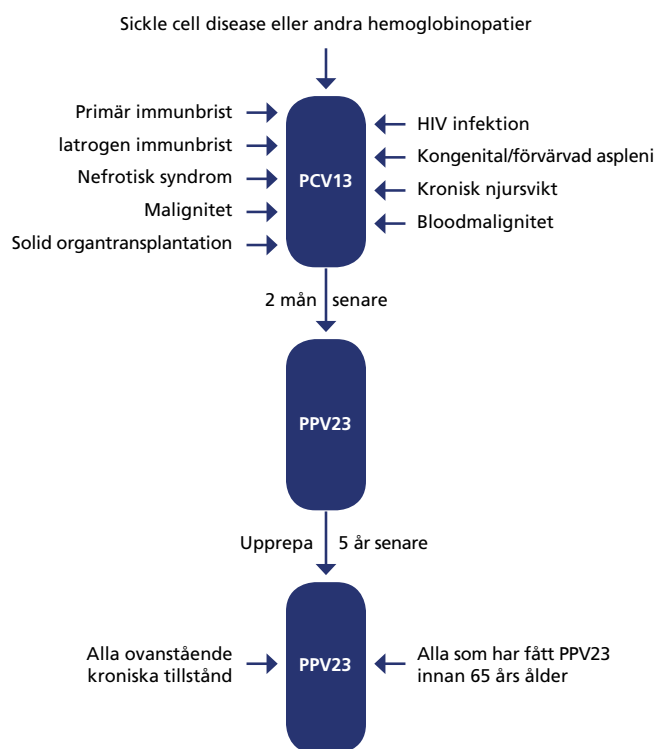
HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYP B VACCINATION

- En dos Act-HIB® (0,5ml) ges intramuskulärt till de personer som inte bedöms vara immuna (t.ex. genom tidigare vaccination eller via titerkontroll). Ges samtidigt som pneumokockvaccination
- Boosterdos rekommenderas ej

SPECIELLA FALL OCH KOMMENTARER

- Tidigare rekommendation om 2 doser Prevenar® till immunosupprimerade har utgått då det saknas studier som visar bättre skyddseffekt. Det finns dock nationella riktlinjer i andra länder som vidhåller upprepade doser av Prevenar® till immunosupprimerade på teoretisk grund och jämförelse med andra vacciner. Även ATS (American Thoracic Society) utesluter inte fördelar med upprepade doser av Prevenar® till immunosupprimerade men vill invänta studier innan rekommendationer ändras liksom vid hematologiska maligniteter. Vid kraftigt nedsatt immunförsvar kan man överväga 2 doser Prevenar® före man ger Pneumovax®

- Patienter som behandlats med rituximab (Mabthera®), alemtuzumab (Lemtrada®, MabCampath®) eller motsvarande läkemedel inom de senaste 6–12 månaderna före splenektomi har oftast nedsatt/ inget vaccinations svar och individuell bedömning bör göras. En möjlighet är att ge antibiotikapofylax efter splenektomi med t.ex. pcV (Kåvepenin® 1gx2) tills det gått ca 6–12 månader efter senaste behandlingen och därefter påbörja vaccination
- Patienter som har genomgått hematopoietisk stamcellstransplantation eller andra patienter med likvärdigt nedsatt immunförsvar ska vaccineras mot pneumokocker med 3 doser Prevenar® följt av Pneumovax®, alternativt en 4:e dos Prevenar® vid GvHD
- Patienter som splenektomerats och vaccinerats under pågående intensiv immunosuppressiv behandling som sedan har satts ut, bör sannolikt revaccineras 3–6 månader efter att behandlingen avslutats



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 kapitel om Sekundär immunglobulinbrist och ställningstagande till immunglobulinbehandling

Administrationssätt

Substitution med immunglobulin ges antingen subkutan (SCIG), intravenöst (IVIG) eller i undantagsfall intramuskulärt (IMIG). Subkutan tillförsel kan också ges tillsammans med rekombinant humant hyaluronidas, så kallad faciliterad subkutan behandling (fSCIG 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)
- 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 symptom

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/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/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/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 20–60 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/timma, 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/timma 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 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).

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, njurinsufficiens eller aktiv tuberkulos. Vid osäkerhet rekommenderas kontakt med endokrinologspecialist.

Vaccinationer vid immunbrister

Vaccination vid immunbrist

Några vanliga orsaker till vaccination av patienter med konstaterad/misstänkt immunbrist är:

- Som del i utredningen
- För att ge skydd mot infektioner som patienten kan vara särskilt mottaglig för. Gäller ofta kapselförsedda bakterier och influensa
- Inför eller efter splenektomi samt aspleni hos barn (se avsnittet Vaccination vid splenektomi)
- Efter hematopoietisk stamcellstransplantation för att återställa grundvaccinationerna och därmed ge skydd mot infektioner
- Resevaccination

För de flesta former av primär immunbrist och för patienter med ökad infektionskänslighet saknas det välkontrollerade vaccinationsstudier. Däremot finns det ett flertal studier för patienter med sekundära immunbrister (autoimmuna sjukdomar, organ- eller hematologisk stamcells-transplantation, splenektomi) och med patienter med komplementbrist.

Resultaten från dessa studier/vaccinationsprogram har sammanställts härmed som förslag till vaccination av patienter med immunbrist.

Allmänna regler för vaccination vid immunbrist

VACCINATION MED AVDÖDADE OCH SUBENHETS-VACCIN (TABELL 1)

Kan i princip ges till alla, om ingen kontraindikation föreligger mot någon av de ingående komponenterna

- IgA-brist
- IgG-subklassbrist
- Infektionskänslig utan påvisad immunbrist
- Komplementdefekter
- CGD
- CVID
- XLA

Vid allvarlig T- och B-cells defekt föreligger ofta uteblivet/nedsatt vaccinationssvar. Detta gäller t.ex. hos patienter med CVID och XLA. Enstaka av dessa patienter kan ha viss antikropsproduktion och få ett vaccinationssvar. En T-cellsmedierad effekt av vaccinet har diskuterats, men det är oklart om den finns. Patienter som står på regelbunden immunglobulinsubstitution betraktas som skyddade mot många av den patogener vi vaccinerar emot som tetanus difteri, polio, morbilli, rubella, parotit och varicella.

Specialfall:

- Influensavaccination. Vid ny säsongsinfluensastam så finns inte antikroppar mot denna i de immunglobulinpreparatet som för tillfället används. Vissa förordar därför vaccination även till patienter med CVID och XLA för att möjligtvis få ett T-cellsförmedlat svar mot influensa. Det finns studier som talar för och andra som talar emot denna effekt. Man vill framför allt undvika sekundära bakteriella infektioner med pneumokocker och meningokocker. Det handlar således inte att dessa patienter är mera benägna att få en svår influensa i sig. Influensavaccination kan därför rekommenderas för de med CVID och XLA, men man måste informera om att skyddseffekten är tveksam

VACCINATION MED LEVANDE VACCIN (TABELL 2)

WARNING: Levande vaccin får ej ges till patienter med:

- T-cellsdefekter
- CGD, gäller endast för tuberkulos (BCG) och oralt tyfoid vaccin. Levande attenuerade virusvacciner kan ges, t.ex. MPR och varicellavaccin
- XLA
- CVID efter individuell bedömning

OBS! Immunglobulinbehandling kan hämma effekten av levande vaccin. Vid vaccination med levande vaccin ges detta om möjligt först 3 månader efter den senaste immunglobulintillförseln.

VACCINATION VID ORGAN- OCH HEMATOLOGISK STAMCELLSTRANSPLANTATION

Hänvisas till respektive transplantationscentrums vaccinationsprogram.

VACCINATIONER SOM KAN ÖVERVÄGAS VID ÖKAD INFEKTIONSKÄNSLIGHET

- Pneumokockvaccin
 - 1 dos konjugerat pneumokockvaccin (Prevenar®: 13 serotyper av pneumokocker) följt av 1 dos polysackaridvaccin med 23 serotyper (PPV23) 2 månader senare
- Influensavaccin (avdödat)
 - Kan ges varje år inför säsong (minskar risken för sekundär bakteriell infektion med t.ex. pneumokocker och meningokocker)
- H. influenzae typ B-vaccin, (ActHib®): Skyddar mot kapselförsedda Hemophilus influenzae typ B, men är inte verksamt mot okapslade H. influenzae. Om patienten är grundvaccinerad i barndomen behövs ingen ytterligare vaccination
- Meningokockvaccin
 - konjugerat vaccin innehåller serotyp A, C, W135 och Y (Menveo® godkänt från 2 år, Nimenrix® från 1 år). Två doser ges med 2 månaders mellanrum
 - Mot Neisseria meningitidis serotyp B finns Bexsero® och Trumenba®. Två doser ges med 2 månaders mellanrum

* Godkänt av EMA 23 mars 2017, tillhandahålls ej i Sverige april 2017.

TABELL1: 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: avdödade/subenhetsvacciner
Kolera och turistdiarré (Dukoral) tas po
Tyfoid (inaktiverat vaccin, injektionsform) Typherix, Typhim-Vi
Japansk B-encefalit (Ixario)
Rabies

TABELL 2: Levande försvagade vacciner
Morbilli – parotit – rubella (MPR)
Varicella
Varicella-Zoster vaccin (Zostavac)
Rotavirus vaccin
Tuberkulos (BCG)
Gula febern (Stamatil)
Oralt tyfoidvaccin(Vivotif)
Oralt poliovaccin (OPV). Tillhandahålles inte i Sverige
Vissa nasala influensavacciner (endast Fluenz Tetra godkänt av EMA)

RESEVACCINER

De vanligaste resevaccinerna är mot hepatit A, hepatit B, tyfoid, turistdiarree/kolera, Japansk B-encefalit och gula febern.

- Hepatit A-vaccin är avdödat och kan i princip ges till alla om det inte finns några kontraindikationer t.ex. allergi. Är man tveksam om patienten svarar på vaccination och om man har tid före avresa kan man kontrollera antikroppssvaret serologiskt. Till immunsupprimerade där man misstänker att patienten inte svarar eller får ett nedsatt antikroppssvar efter vaccination ges specifikt immunglobulin mot Hepatit A t.ex. (Beriglobin 2ml i.m. (0,02ml/kg kroppsvikt) så nära avresa som möjligt. Patienter som står på regelbunden immunglobulinsubstitution (50-100mg/kg kroppsvikt och vecka) bedöms vara skyddade mot hepatit A

- Hepatit B-vaccin är avdödat och kan i princip ges till alla om det inte finns några kontraindikationer t.ex. allergi. Vid tveksamhet om antikroppssvar och där det är viktigt att veta om man svarar på vaccination tas serumprov för anti-HBs. Skyddande antikropps nivå är (anti-HBs >10 mIE/ml). Om patienten inte svarat på vaccination kan man grundvaccinera på nytt (3 doser) med dubbeldos (40 µg) av sedvanligt hepatit B-vaccin (alternativt kombinationsvaccin i dubbel dos t.ex. Twinrix (hepatit A och B). Man kan även ge hepatit B-vaccinet Fendrix (speciellt adjuvans)
- Avdödat tyfoidvaccin skyddar mot *Salmonella typhi* ges i första hand till patienter med nedsatt immunförsvar (T-cellsdefekt eller neutrofil-defekt)
- Levande försvagat tyfoidvaccin (Vivotif) ges inte vid nedsatt immunförsvar (T-cellsdefekter fagocytdefekt). Inget skydd med immunglobulinsubstitution kan förväntas mot tyfoid
- Ducoral, vaccin mot kolera innehåller hela avdödade *V. cholerae* O1-bakterier och koleratoxinets rekombinanta icke-toxiska B-subenheten (CTB). Vaccinet inducerar antitoxin IgA-svar i tarmen som sannolikt är skyddande. Oklart vilket skydd vaccinet ger vid total IgA-brist. Immunglobulinsubstitution kan inte förväntas ge något skydd
- Vaccin mot japansk B-encefalit är avdödat (Ixario). Immunglobulinsubstitution förväntas inte ge något skydd. Patient med nedsatt immunförsvar avråds från att resa till (hög)endemiska områden
- Gula febervaccin (Stamaril) är levande försvagat vaccin och får ej ges till patienter med gravt nedsatt immunförsvar (t.ex. T-cellsdefekter, XLA, CVID)

UNDERSÖKNING AV VACCINATIONSSVAR VID IMMUNBRISTUTREDNING

Förslag

- Antikroppssvar i serum mot tidigare vaccinationer/sjukdomar (IgG-antikroppar), t.ex. morbilli, tetanus, difteri, HiB, pneumokocker
- Antikroppssvar efter boosterdos vid vaccination mot t.ex. tetanus, difteri, HiB(T-cellsberoende proteinvacciner)
- Antikroppssvar efter vaccination med pneumokockvaccin PPV23 (T-cellsberoende polysackaridvaccin)
- Vaccination med antigen som patienten inte tidigare vaccinerats mot eller haft sjukdom av t.ex. TBE, rabies, eventuellt hepatit A och B. Även vaccination mot tyfoid (avdödat vaccin) kan göras med ett polysackaridvaccin (T-cellsberoende) förutsatt att det finns metod att mäta antikroppsvaret med

Antibiotikabehandling vid antikroppsbrister hos vuxna

Patienter med hypogammaglobulinemi – 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 styrs 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 x1. 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 2017)

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
- Autosomala former av SCID
- Hyper-IgM-syndromet
- 18p-deletionssyndromet
- 18q-deletionssyndromet
- 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

ÖVERGRIPANDE

1. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol*. 2015 ;35:696-726
2. Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W, Ailal F, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL et al: The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *Journal of clinical immunology* 2015. Nov;35(8):727-38 *Finns även som app*

VARNINGSTECKEN FÖR PRIMÄR IMMUNBRIST HOS BARN OCH VUXNA

1. Arkwright PD, Gennery AR. Ten warning signs of primary immunodeficiency: a new paradigm is needed for the 21st century. *Ann N Y Acad Sci*. 2011 Nov;1238:7-14.
2. Carneiro-Sampaio M, Jacob CM, Leone CR. A proposal of warning signs for primary immunodeficiencies in the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011 May;22(3):345-6.
3. Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Franco JL, Espinosa-Rosales FJ, Leiva LE, King A, Porras O, Bezrodnik L, Oleastro M, Sorensen RU, Condino-Neto A. Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice. *J Clin Immunol*. 2014 Jan;34(1):10-22.
4. Modell V, Quinn J, Ginsberg G, Gladue R, Orange J, Modell F. Modeling strategy to identify patients with primary immunodeficiency utilizing risk management and outcome measurement. *Immunol Res*. 2017 Feb 21.
5. O'Sullivan MD, Cant AJ. The 10 warning signs: a time for a change? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012 Dec;12(6):588-94.
6. The Jeffrey Modell Foundation, Ten warning signs, <http://www.info4pi.org/library/educational-materials/10-warning-signs>
7. Subbarayan A, Colarusso G, Hughes SM, Gennery AR, Slatter M, Cant AJ, Arkwright PD. Clinical features that identify children with primary immunodeficiency diseases. *Pediatrics*. 2011 May;127(5):810-6.

X-KROMOSOMBUNDEN AGAMMAGLOBULINEMI (BRUTONS SJUKDOM, XLA)

1. Abrahamsen TG, Sandersen H, Bustnes A. Home therapy with subcutaneous immunoglobulin infusions in children with congenital immunodeficiencies. *Pediatrics* 1996;98:1127-31.
2. Broides A, Yang W, Conley ME. Genotype/phenotype correlations in X-linked agammaglobulinemia. *Clin Immunol* 2006;118:195-200.
3. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952;9:722-727.
4. 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.
5. Conley ME, Howard V. Clinical findings leading to the diagnosis of X-linked agammaglobulinemia. *Pediatrics* 2002;141:566-71.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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)

1. Ardeniz Ö, Cunningham-Rundles C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2009;133:198-207.
2. Berger M. Principles of and advances in immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:413-37.
3. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:38-59.
4. Chapel H, Lucas M, Lee M, et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood* 2008;112:277-86.
5. Eijkhout HW, van Der Meer JW, Kallenberg CG, et al. The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin 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.
6. Giovannetti A, Pierdominici M, Mazzetta F, et al. Unravelling the complexity of T cell abnormalities in common variable immunodeficiency. *J Immunol* 2007;178:3932-43.
7. Mouillot G, Carmagnat M, Gérard L, et al. B-cell and T-cell phenotypes in CVID patients correlate with the clinical phenotype of the disease. *J Clin Immunol*. 2010;30:746-55.
8. 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.
9. 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.
10. 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.

IgG-SUBKLASSBRIST

1. Abdou NI, Greenwell CA, Mehta R, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin for immunoglobulin 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 immunoglobulin subclass deficiency: response to intravenous immunoglobulin therapy. *Clin Exp Immunol* 2010;159:344-350.
3. Barton JC, Bertoli LF, Barton JC, Acton RT. Selective subnormal IgG3 in 121 adult index patients with frequent or severe bacterial respiratory tract infections. *Cell Immunol*. 2016 Jan;299:50-7
4. Barton JC, Bertoli LF, Barton JC, Acton RT. Selective Subnormal IgG1 in 54 Adult Index Patients with Frequent or Severe Bacterial Respiratory Tract Infections. *J Immunol Res*. 2016;2016:1405950
5. 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.
6. 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.
7. Kim JH, Park S, Hwang YI, Jang SH, Jung KS, Sim YS, Kim CH, Kim C, Kim DG. Immunoglobulin G Subclass Deficiencies in Adult Patients with Chronic Airway Diseases. *J Korean Med Sci*. 2016 Oct;31(10):1560-5.
8. Kutukculer N, Neslihan Eder K, Ozlem D, et al. Increases in serum immunoglobulins to age-related normal levels in children with IgA and/or IgG subclass deficiency. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:167-173.
9. Morell A. Clinical relevance of IgG subclass deficiencies. *Ann Biol Clin (Paris)* 1994;52:49-52.
10. Olinder-Nielsen AM, Granert C, Forsberg P, et al. Immunoglobulin 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.
11. Ozkan H, Atlihan F, Genel F, Targan S, Gunvar T. IgA and/or IgG subclass deficiency in children with recurrent respiratory infections and its relationship with chronic pulmonary damage. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005, 15(1):69-74.
12. Schatorjé EJ, de Jong E, van Hout RW, García Vivas Y, de Vries E The Challenge of Immunoglobulin-G Subclass Deficiency and Specific Polysaccharide Antibody Deficiency--a Dutch Pediatric Cohort Study. *J Clin Immunol*. 2016 Feb;36(2):141-8.
13. Siber GR, Schur PH, Aisenberg AC, Weitzman SA, Schiffman G: Correlation between serum IgG-2 concentrations and the antibody response to bacterial polysaccharide antigens. *N Engl J Med* 1980, 303(4):178-182.

IgA-BRIST

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, Razvi S, Cunningham-Rundles C. IgA deficiency: Clinical correlates and responses to pneumococcal vaccine. *Clin Immunol* 2004;111:93-7.
4. Ferreira A, Garcia Rodriguez MC, Lopez-Trascasa M, et al. Anti-IgA antibodies in selective IgA-deficiency and in primary immunodeficient patients treated with immunoglobulin. *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. Jacob CM, Pastorino AC, Fahl K, et al. Autoimmunity in IgA deficiency: revisiting the role of IgA as a silent housekeeper. *J Clin Immunol* 2008;28 Suppl 1:S56-61.
7. Koistinen J. Selective IgA deficiency in blood donors. *Vox Sang* 1975;29:192.
8. Laschinger C, Shepherd FA, Naylor DH. Anti-IgA-mediated transfusion reactions in Canada. *Can Med Assoc J* 1984;130:141-144.
9. 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.
10. Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol* 2010;30:10-16.

HYPER-IgM-SYNDROMET (HIGM)

1. Abrahamsen TG, Sandersen H, Bustnes A. Home therapy with subcutaneous immunoglobulin infusions in children with congenital immunodeficiencies. *Pediatrics* 1996;98:1127-31.
2. Davies EG, Thrasher AJ. Update on the hyper immunoglobulin M syndromes. *Br J Haematol*. 2010;149:167-80.
3. de la Morena MT. Clinical Phenotypes of Hyper-IgM Syndromes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:1023-1036.
4. de la Morena MT, Leonard D, Torgerson TR et al. Long-term outcomes of 176 patients with X-linked hyper-IgM syndrome treated with or without hematopoietic cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:1282-1292.
5. Filipovich A. Hematopoietic cell transplantation for correction of primary immunodeficiencies. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42 Suppl 1:S49-S52.
6. Jesus AA, Duarte AJ, Oliveira JB. Autoimmunity in hyper-IgM syndrome. *J Clin Immunol*. 2008;28 Suppl 1:S62-6.
7. 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

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. Coexistence 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. Orange JS, Ballou M, Stiehm ER et al. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: a working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:S1–24
7. Paris K, Sorensen R. Assessment and clinical interpretations of polysaccharide antibody responses. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:462–4
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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

AKTIVERAT PI3K δ -SYNDROM (APDS/PASLI)

1. Angulo I, Vadas O, Garçon F, et al. Phosphoinositide 3-kinase δ gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage. *Science*. 2013 ;342:866-71.
2. Coulter TI, Chandra A, Bacon CM, et al Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome: A large patient cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 ;139:597-606.e4
3. Crank MC, Grossman JK, Moir S, et al. Mutations in PIK3CD can cause hyper IgM syndrome (HIGM) associated with increased cancer susceptibility. *J Clin Immunol*. 2014;34:272-6.
4. Deau MC, Heurtier L, Frange P, et al. A human immunodeficiency caused by mutations in the PIK3R1 gene. *J Clin Invest*. 2014;124:3923-8.
5. Elgizouli M, Lowe DM, Speckmann C, et al. Activating PI3K δ mutations in a cohort of 669 patients with primary immunodeficiency. *Clin Exp Immunol*. 2016 ;183:221-9.
6. Lucas CL, Chandra A, Nejentsev S, et al. PI3K δ and primary immunodeficiencies. *Nat Rev Immunol*. 2016;16:702-714.
7. Lucas CL, Kuehn HS, Zhao F, et al. Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI(3)K catalytic subunit p110 δ result in T cell senescence and human immunodeficiency. *Nat Immunol*. 2014 ;15:88-97.
8. Takeda AJ, Zhang Y, Dornan GL, et al. Novel PIK3CD mutations affecting N-terminal residues of p110 δ cause APDS1 in humans. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Apr 13. pii: S0091-6749(17)30587-0.

SVÅR KOMBINERAD IMMUNBRIST (SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCY, SCID)

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. 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.
3. 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.
4. Buckley RH. Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. *Annu Rev Immunol* 2004;22:625-55.
5. 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.
6. Dorsey MJ, Dvorak CC, Cowan MJ, Puck JM. Treatment of infants identified as having severe combined immunodeficiency by means of newborn screening. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:733-742.
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-identical 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

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. 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.
3. 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].
4. Fischer A, de Saint Basile G, Le Deist F. CD3 deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5:491-5.
5. Kato T, Crestani E, Kamae C, et al. RAG1 Deficiency May Present Clinically as Selective IgA Deficiency. *J Clin Immunol*. 2015, e-head publication.
6. Markert ML. Purine nucleoside phosphorylase deficiency. *Immunodef Rev*. 1991;3:45-81.
7. Roifman CM, Somech R, Kavadas F, et al. Defining combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:177-83.
8. 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)

1. Aydin SE, Kilic SS, Aytekin C, et al. DOCK8 deficiency: clinical and immunological phenotype and treatment options - a review of 136 patients. *J Clin Immunol*. 2015;35:189-98
2. Cuellar-Rodríguez J, Freeman AF, Grossman J, et al. Matched Related and Unrelated Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation for DOCK8 Deficiency. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:1037-45
3. Engelhardt KR, Gertz ME, Keles S, et al. The extended clinical phenotype of 64 patients with dedicator of cytokinesis 8 deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:402-12
4. Farmand S, Sundin M. Hyper-IgE syndromes: recent advances in pathogenesis, diagnostics and clinical care. *Curr Opin Hematol*. 2015;22:12-22
5. Purcell C, Cant A, Irvine AD. DOCK8 primary immunodeficiency syndrome. *Lancet*. 2015;386:982

WISKOTT-ALDRICH'S SYNDROM (WAS)

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. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Filipovich AH, Stone JV, Toman 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Schurman SH, Candotti F. Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:446-453.
13. 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.
14. 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)

1. Chun HH, Gatti RA. Ataxia-telangiectasia, an evolving phenotype. *DNA Repair* 2004;3:1187-1196.
2. Crawford TO, Skolasky RL, Fernandez R, et al. Survival probability in ataxia telangiectasia. *Arch Dis Child* 2006;91:610-611.
3. Delia D, Chessa L. ATM and the DNA damage response. *EMBO reports* 2006;7:154-160.
4. 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.
5. Hoche F, Seidel K, Theis M, et al. Neurodegeneration in ataxia telangiectasia: what is new? What is evident? *Neuropediatrics* 2012;43:119-29.807..
6. 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.
7. Lavin MF. Ataxia-telangiectasia: from a rare disorder to a paradigm for cell signalling and cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008;9:759-769.
8. Lähdesmäki A, Arinbjarnarson K, Arvidsson J, et al. Ataxia-telangiectasia kartlagd i Sverige. *Läkartidningen* 2000;97:4461-4467.
9. McKinnon PJ. ATM and the molecular pathogenesis of ataxia telangiectasia. *Annu Rev Pathol* 2012;7:303-21.
10. 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.
11. 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.
12. van Os NJ, Haaxma CA, van der Flier M, et al. Ataxia-telangiectasia: recommendations for multidisciplinary treatment. *Dev Med Child Neurol*. 2017 Mar 20. doi: 10.1111/dmcn.13424. [Epub ahead of print] Review

22Q11-DELETIONSSYNDROMET (DIGEORGES SYNDROM)

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. Derfalvi B, Maurer K, McDonald McGinn DM et al. B cell development in chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Clin Immunol* 2016;163:1-9.
4. Fun WL, Butcher NJ, Costain G et al. Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med* 2015;17:599-609
5. Gennery AR. Immunological aspects of 22q11.2 deletion syndrome. *Cell Mol Life Sci* 2012;69:17-27.
6. Habel A, Herriot R, Kumararatne D et al. Towards a safety net for management of 22q11.2 deletion syndrome: guidelines for our times. *Eur J Pediatr* 2014;173:757-65
7. Klingberg G, Oskarsdóttir S, Lingström P et al. 22q11DS-ett ovanligt vanligt syndrom. *Tandläkartidningen* årg 99 nr 7. 2007:54-9.
8. Lingman Framme J, Borte S, von Döbeln U et al. Retrospective analysis of TREC based newborn screening results and clinical phenotypes in infants with the 22q11 deletion syndrome. *J Clin Immunol* 2014;34:514-9
9. Maggadóttir 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.
10. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B et al. 22q11.2 Deletion Syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2015 Nov 19;1:15071
11. 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.
12. 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.

HYPER-IgE-SYNDROMET (HIES MED MUTATION I STAT3, HIES MED MUTATION I PGM3)

1. 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.
2. Borges WG, Hensley T, Carey JC, et al. The face of Job. *J Pediatr* 1998; 133:303.
3. Erlewyn-Lajeunesse MD. Hyperimmunoglobulin-E syndrome with recurrent infection: a review of current opinion and treatment. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11:133.
4. Freeman AF, Kleiner DE, Nadiminti H, et al. Causes of death in hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:1234.
5. Heimall J, Freeman A, Holland SM. Pathogenesis of hyper IgE syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010; 38:32.
6. Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ, et al. STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *N Engl J Med* 2007; 357:1608.
7. Leonard GD, Posadas E, Herrmann PC, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in Job's syndrome: a case report and literature review. *Leuk Lymphoma* 2004; 45:2521.
8. Milner JD, Brechley 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, Chandesaris MO, Freitag 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. Petrak BA, Augustine NH, Hill HR. Recombinant human interferon gamma treatment of patients with Job's syndrome of hyperimmunoglobulin E and recurrent infections. *Clin Res* 1994; 42:1A.
13. Pien GC, Orange JS. Evaluation and clinical interpretation of hypergammaglobulinemia E: differentiating atopy from immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100:392.
14. Renner ED, Puck JM, Holland SM, et al. Autosomal recessive hyperimmunoglobulin E syndrome: a distinct disease entity. *J Pediatr* 2004; 144:93.
15. 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.
16. 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.
17. van de Veerdonk FL, Marijnissen RJ, Marijnissen R, et al. Milder clinical hyperimmunoglobulin E syndrome phenotype is associated with partial interleukin-17 deficiency. *Clin Exp Immunol* 2010; 159:57.
18. 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
19. Yavuz H, Chee R. A review on the vascular features of the hyperimmunoglobulin E syndrome. *Clin Exp Immunol* 2010; 159:238

FAMILJÄR HEMOFAGOCYTERANDE LYMFHISTIOCYTOS (FHL)

1. Baker KS, Filipovich AH, Gross TG, et al. Unrelated donor hematopoietic cell transplantation for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:175-180.
2. 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.
3. Deiva K, Mahlaoui N, Beaudonnet F, et al. CNS involvement at the onset of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Neurology* 2012 10;78:1150-6.
4. Dhamankar M, Dessain SK. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a syndrome with diverse etiologies and treatment options. *Clin Adv Hematol Oncol* 2012;10:262-5.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Horne A, Janka G, Maarten Egeler R, et al. Haematopoietic stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2005;129:622-630.
10. 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.
11. Pagel J, Beutel K, Lehmborg 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.
12. Ramachandran S, Zaidi F, Aggarwal A, Gera R. Recent advances in diagnostic and therapeutic guidelines for primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood Cells Mol Dis*. 2016;64:53-57
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-HIGASHI SYNDROM

1. Antunes H, Pereira A, Cunha I. Chediak-Higashi syndrome: pathognomonic feature. *Lancet*. 2013;382:1514.
2. 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)

1. Al-Ahmari A, Al-Ghonaïm 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. Griscelli C, Durandy A, Guy-Grand D, et al. "A syndrome associating partial albinism and immunodeficiency". *Am. J. Med.* 1978; 65 : 691–702.
3. 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.
4. 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.

XLP (X-KROMOSOMBUNDET LYMFOPROLIFERATIV SYNDROM TYP 1 & 2)

1. Chandrakasan S, Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Pediatr*. 2013 ;163:1253-9.
2. Latour S, Aguilar C. XIAP deficiency syndrome in humans. *Semin Cell Dev Biol*. 2015 Feb 7, e-head
3. 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)

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)

1. Abramson J, Husebye ES. Autoimmune regulator and self-tolerance - molecular and clinical aspects. *Immunol Rev.* 2016 May;271(1):127-40.
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. *J Clin Immunol.* 2015 Jul;35(5):463-78.
5. 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.
6. 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)

1. 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.
2. 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.
3. Holzelova E, Vonarbourg C, Stolzenberg MC, et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome with somatic Fas mutations. *N Engl J Med* 2004;351:1409-18.
4. Klemann C, Esquivel M, Magerus-Chatinet A, et al. Evolution of disease activity and biomarkers on and off rapamycin in 28 patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Haematologica.* 2017;102:e52-e56.
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)

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 etiologies 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 Hooff 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 JJ 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)

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 Transplan* 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.
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.
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 $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ BRIST

1. Deguine J, Barton GM. MyD88: a central player in innate immune signaling. *F1000Prime Rep*. 2014 Nov 4;6:97. 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. 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.
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. Review.

KRONISK MUKOKUTAN CANDIDIASIS

1. Engelhardt KR1, Grimbacher B. Mendelian traits causing susceptibility to mucocutaneous fungal infections in human subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:294-305.
2. 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
3. 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.
4. Puel A, Cypowyj 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.
5. 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)

1. Almeida de Jesus A, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations. *Clin Immunol*. 2013 Jun;147:155-74.
2. Jesus AA, Goldbach-Mansky R. IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes. *Annu Rev Med*. 2014;65:223-44.
3. 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.
4. Padeh S, Gerstein M, Berkun Y. Colchicine is a safe drug in children with familial Mediterranean fever. *J Pediatr* 2012; 162:1142-1146.
5. Silvia Federici, Marco Gattorno. A practical approach to the diagnosis of autoinflammatory diseases in childhood. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2014;28:263-276.
6. 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)

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 Otorhinolaryng* 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

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. Brodzki N, Skattum L, Bai X, 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.
3. Fasano MB, Hamosh A, Winkelstein JA. Recurrent systemic bacterial infections in homozygous C2 deficiency. *Pediatr Allergy Immunol* 1990;1:46-9.
4. Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev* 1991;4:359-95.
5. Fijen CA, Kuijper EJ, Drogari-Apiranthou 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.
6. Fijen CA, van den Bogaard R, Schipper M, et al. Properdin deficiency: molecular basis and disease association. *Mol Immunol* 1999;36:863-7.
7. 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.
8. 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.
9. Mollnes TE, Jokiranta TS, Truedsson L, et al. Complement analysis in the 21st century. *Mol Immunol* 2007;44:3838-49.
10. 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.
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, Senisius JC. Clinical manifestations of mannanbinding lectin deficiency. *Mol Immunol* 2005;43:86-96.

HEREDITÄRT, FÖRVÄRVAT OCH ACE-INDUCERAT ANGIOÖDEM (HAE, AAE OCH ACEIAE)

1. Agostoni A, Ayyören-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. Andersen MF, Longhurst HJ, Rasmussen ER, Bygum A. How not to be misled by disorders mimicking angioedema: a review of pseudoangioedema. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;169(3):163-70.
3. Björkander J, Bygum A, Nielsen EW. Hereditärt angioödem – svår sjukdom med nya terapialternativ. *Läkartidningen* 2012;109:99-103.
4. Bork K, Meng C, 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, Ayyören 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. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy* 2016
12. Longhurst HJ, Farkas H, Craig T, et al. HAE international home therapy consensus document. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;22.
13. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, et al. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor. *N Engl J Med*. 2017 Mar 23;376(12):1131-1140.
14. Nielsen EW, Johansen HT, Holt J, et al. C1 inhibitor and diagnosis of hereditary angioedema in newborns. *Pediatr Res* 1994;35:184-7.
15. 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.
16. Zanichelli A, Azin GM, Wu MA, et al. Diagnosis, course, and management of angioedema in patients with acquired C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Mar 8. p: S2213-2198(17)
17. 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.
18. Zuraw BL. Hereditary Angioedema. *N Engl J Med* 2008;359:1027-36.

SEKUNDÄR IMMUNGLOBULINBRIST OCH STÄLLNINGSTAGANDE TILL IMMUNGLOBULINBEHANDLING

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 SJ, 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

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-Oncology 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. Hellenbrand W, Koch J, Harder T et al. Background Paper for the update of meningococcal vaccination recommendations in Germany: use of the serogroup B vaccine in persons at increased risk for meningococcal disease. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2015;58:1314-43.
6. 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.
7. 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

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. Folkhälsomyndigheten. Rekommendationer om pneumokockvaccination till riskgrupper september 2016.
6. Mirsaeidi M, Schraufnagel DE. Pneumococcal vaccines: understanding centers for disease control and prevention recommendations. *Ann Am Thorac Soc*. 2014 Jul;11(6):980-5
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Staehelin C, Hirzel C, Hauser C, Furrer H. Vaccinations for immunocompromised hosts – focussing on patients after a hematological stem cell or organ transplantation, with HIV or with functional or anatomical asplenia. *Ther Umsch*. 2016;73(5):281-9
12. Stanford E, Print F, Falconer M et al. Immune response to pneumococcal conjugate vaccination in asplenic individuals. *Hum Vaccin*. 2009; 5: 85-91.
13. Tsigrelis C, Ljungman P. Vaccinations in patients with hematological malignancies. *Blood Rev*. 2016 Mar;30(2):139-47

BEHANDLING MED IMMUNGLOBULIN VID IMMUNBRIST

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

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. Martineau A R, Jolliffe D A, Hooper R L et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356:i6583
5. 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.
6. 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.