

Riktlinjer

för utredning, diagnostik och behandling av
medfödda immunologiska sjukdomar

SLIPI

Förord

Inborn Errors of Immunity (IEI) som tidigare kallades för primära immunbristsjukdomar (PID) kan visa sig som ökad infektionskänslighet, autoimmunitet, autoinflammation, allergi, lymfoproliferation och/eller malignitet.

Dessa sjukdomar är inte så sällsynta som vi tidigare trott. De kan lätt förbises bland patienter som söker för infektioner eller andra symtom som kan uppkomma vid immunbrist. För närvarande finns sjukdomsorsakande varianter beskrivna i mer än 500 gener. Orsakerna till IEI kan vara en underfunktion (Loss-of-Function, LoF) eller överfunktion (Gain-of-Function, GoF) av någon av de komponenter som ingår i vårt immunsystem.

De riktlinjer Du nu läser har utarbetats av en arbetsgrupp inom SLIPI (Sveriges läkares intresseförening för primär immunbrist). Syftet är att sprida kunskap och ge ökad kännedom om immunbristsjukdomar då många läkare sällan överväger immunbrist som differentialdiagnos. Riktlinjerna ger förutsättningar för en likartad vård över hela landet. Arbetsgruppen består av läkare med speciellt intresse för primära immunbristsjukdomar. I gruppen finns både barnläkare och olika specialister verksamma inom vuxenmedicin.

Riktlinjerna skall ses som rekommendationer om vad som 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.

Vi vill också informera om det nationella kvalitetsregistret för immunbristsjukdomar, PIDCare (www.pidcare.se). Detta register är skapat för att ge patienterna möjlighet till korrekt och likvärdig behandling i Sverige oavsett bostadsort.

Nicholas Brodzki

Ordförande SLIPI

Innehåll

Varningstecken för IEI hos barn.....	4
Varningstecken för IEI hos vuxna	5
1 Kombinerade immunbrister	
Svår kombinerad immunbrist (SCID)	6
Kombinerade immunbrister (CID)	10
DOCK8-brist	13
Hyper-IgM-syndromen (HIGM).....	16
2 Kombinerade immunbrister som del av syndrom	
Wiskott-Aldrichs syndrom (WAS)	21
Ataxia telangiectasia (AT)	24
22q11-deletionssyndromet	27
Autosomal dominant Hyper-IgE-syndrom (AD-HIES)	31
3 Antikroppsbrister	
X-kromosombunden agammaglobulinemi (XLA).....	35
Variabel immunbrist (CVID).....	39
GLILD.....	46
Aktiverat PI3K δ -syndrom (APDS/PASLI)	49
IgG-subklassbrist.....	53
IgA-brist	58
Specifik antikroppsbrist	61
4 Primära immunbrister med immundysreglering	
Famjär hemofagocyterande lymfocytos (FHL).....	64
Chédiak Higashi syndrom (CHS)	67
Grisellis syndrom typ 2.....	69
Autoimmun polyendokrinopati, candidiasis, ektoderm dysplasi (APECED)	71
Autoimmunt lymfoproliferativt syndrom (ALPS).....	74
X-kromosombundet lymfoproliferativt syndrom (XLP1 och XLP2).....	77
5 Granulocytdefekter	
Svår medfödd neutropeni (SCN).....	80
Kronisk granulomatös sjukdom (CGD).....	84
6 Defekter i det med medfödda immunsystemet	
Immundefekt med ökad känslighet för mykobakterier (MSMD)	88
Kronisk mukokutan candidiasis (CMCC)	90
IRAK4- och MyD88-brist	93
7 Autoinflammatoriska sjukdomar	
Autoinflammatoriska sjukdomar	96
PFAPA.....	102

8 Komplementdefekter

Defekter i komplementsystemet	106
Hereditärt och förvärvat angioödem (HAE, AAE)	112

9 Benmargssvikt

Fanconis anemi	118
----------------------	-----

Övrigt

Sekundär immunglobulinbrist och ställningstagande till immunglobulinbehandling	122
Splenektomi och aspleni hos barn	127
Vaccination vid splenektomi hos vuxna	132
Behandling med immunglobulin vid immunbrist	134
Vaccinationer vid immunbrist	138
Antibiotikabehandling vid antikroppsbrister hos vuxna	143
Andra orsaker till IgG- och/eller IgA-brist	146
Laboratorieutredning av immunbrist	147
Pneumokockantikroppsanalys	152
Författarlista	153

Varningstecken för IEI hos barn

Stämmer ett eller flera av följande varningstecken in och andra vanliga orsaker uteslutits, bör utredning övervägas:

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

Steg 1

FÖRSLAG TILL PRIMÄR UTREDNING OM ETT ELLER FLERA VARNINGSTECKEN FÖRELIGGER

- Hb, LPK, diff och TPK
- Immunglobulinkvantifiering: IgG, IgA, IgM
- Komplementfunktionsanalys
- Dokumentation av infektionsfrekvens (via t.ex. PIDCare) – Infektionsdagbok
- Tillväxtkurva

Steg 2

Kontakta specialist inom området

Varningstecken för IEI hos vuxna

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

- 1) ≥ 2 svåra bakteriella infektioner, såsom osteomyelit, meningit, sepsis eller mjukdelsinfektioner
- 2) ≥ 2 verifierade sinuiter och/eller pneumonier under en period av 2 år, liksom utveckling av bronkiektasier
- 3) ≥ 4 antibiotikakrävande, helst odlingsverifierade luftvägsinfektioner per år under 2 år, exempelvis otitis media, bronkit etc.
OBS! Inte alltid feber och CRP-stegring men ofta uttalad generell orkeslöshet
- 4) Dålig eller utebliven effekt vid behandling med antibiotika och/eller snabba recidiv
- 5) Infektioner med ovanlig lokalisation och/eller orsakade av ovanliga agens
- 6) Förekomst av autoimmunitet med/utan infektionsproblematik
- 7) Autoinflammatoriska sjukdomar, dvs återkommande episoder av generaliserad inflammation, där ingen infektiös, malign eller autoimmun orsak kan identifieras
- 8) Känd IEI i familjen

Steg 1

FÖRSLAG TILL PRIMÄR UTREDNING OM ETT ELLER FLERA VARNINGSTECKEN FÖRELIGGER

- Hb, LPK, diff och TPK
- Immunglobulinkvantifiering: IgG, IgA, IgM, samt IgG subklasser
- Komplementfunktionsanalys
- Dokumentation av infektionsfrekvens (via t.ex. PIDCare) – Infektionsdagbok

Steg 2

Kontakta specialist inom området

Svår kombinerad immunbrist (SCID)

(Severe Combined Immunodeficiency)

ICD-10: D81

OMIM 400300, 102700, 602450, 611291, 600802

Incidens: cirka 2:100 000 nyfödda

Definition

- 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
 - Sjukdomsorsakande varianter i gener som påverkar T-cellernas och ibland B- och NK-cellernas utveckling och funktion
 - Sjukdomsorsakande varianter i gener som leder till störd tymusfunktion eller avsaknad av tymus och därmed indirekt defekt T-cells-utveckling

Praktisk indelning för de i Sverige vanligaste (idag 2024) formerna av SCID

- T-, B+, NK±
 - XSCID (sjukdomsorsakande variant i *IL2RG*-genen för den gemensamma gammakedjan i vissa cytokinreceptorer)
 - JAK3-defekt (sjukdomsorsakande varianter i *JAK3*-genen)
 - IL7RA-defekt (sjukdomsorsakande varianter i genen för alfakedjan i IL7:s receptor)
- T-, B-, NK+
- RAG1/2-defekt inklusive abortiva former som Omenns syndrom och leaky SCID
- Artemis-defekt (sjukdomsorsakande varianter i *DCLRE1C*)
- Metabola former
 - ADA (adenosindeaminas) -brist
 - PNP (purinnukleosidfosforylas)-brist
- Retikulär dysgenesi. Sjukdomsorsakande variant i genen *AK2*, som kodar för ett mitokondriellt enzym och ger avsaknad av både lymfocyter och myeloida celler samt sensorisk hörselnedsättning
- Ovanliga tillstånd inkluderande bl.a. defekter i T-cells-receptorns aktivering och intracellulära signaldefekter

Atymi kan ge SCID-fenotyp

- Komplet DiGeorges syndrom (heterogent syndrom inkluderande CHARGE-association, 22q11-deletions syndrom m.fl.)
- Human nude SCID (sjukdomsorsakande variant i *FOXN1*)

Differentialdiagnos

- HIV
- Olika kombinerade immundefekter [MHC klass II-defekt ("Bare lymphocyte syndrome type 2"), ZAP-70-defekt m.fl.]
- X-kromosombundet hyper-IgM-syndrom (CD40-ligand- defekt) som ofta debuterar kring 6 månaders ålder med interstitiell pneumonit orsakad av virus eller *P. jiroveci*

Sjukdomspanorama/Fynd

SCID ingår sedan augusti 2019 i det neonatala screeningprogrammet. Bakgrunden till screenings införande är den nära hundra procentiga överlevnaden och bot om en stamcellstransplantation genomförs innan 3 månaders ålder. I PKU-provet mäts antalet TREC (T cell receptor excision circles) som ett indirekt mått på antalet nybildade T-celler. Om lågt värde kontaktas ansvarig barnimmunolog i Göteborg, Lund eller Stockholm beroende på barnets hemvist. Föräldrarna och vårdgivare på hemorten meddelas och utredning för att bekräfta eller utesluta svår T-cellsdefekt görs omgående. TREC-svaret har en hög andel falskt avvikande svar där vanligaste orsaken är uttalad prematuritet. Se också:

www.karolinska.se/for-vardgivare/karolinska-universitetslaboratoriet/centrum-for-medfodda-metabola-sjukdomar/pku-laboratoriet/

Screeningen kommer inte att identifiera alla former av SCID, varför man bör vara observant på följande symtom:

- Debut första levnadsåren. 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 jirovecii 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

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

- Viktigaste screeningstestet är lågt totalantal lymfocyter i perifert blod, $<2 \times 10^9 /l$
- Immunfenotypning - utvidgad panel av T- och B-celler
 - Vid SCID är antalet CD3+ celler vanligtvis $<0,3 \times 10^9 /l$
- Analys av T-cellsfunktion
 - Vid SCID är vanligtvis T-cellsproliferationen $< 10\%$ jämfört med kontroller efter stimulering med PHA
- TREC
- DNA-baserad analys för att finna sjukdomsorsakande variant(er) i gener som kan orsaka SCID. OBS! Alla former av SCID är ännu inte definierade molekylärgenetiskt

Behandling

- Isolera barnet för att minska infektionsrisken
- Eventuellt avbrytande av amning
- Profylax med trimetoprim-sulfa, flukonazol och immunglobuliner
- Kontraindikation: Levande vaccin
- ENDAST filtrerade, bestrålade och CMV-negativa blodprodukter
- Hematopoietisk stamcellstransplantation inom 4–6 veckor efter diagnos
- Genterapi
- Tymustransplantation – vid primär tymussjukdom
- Erbjud genetisk vägledning till familjen och anlagsbärardiagnostik till vuxna kvinnliga släktingar vid den X-kromosombundna formen
- 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/vuxen- klinik för “vardagsvården”

Referenser

- 1) 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;
- 2) 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;
- 3) Buckley RH. **Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution.** *Annu Rev Immunol* 2004
- 4) Chan B, Wara D, Bastian J, et al. **Long-term efficacy of enzyme replacement therapy for adenosine deaminase (ADA)-deficient SCID.** *Clin Immunol* 2005
- 5) 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.
- 6) Dvorak CC, Haddad E, Heimall J, et al. **The diagnosis of severe combined immunodeficiency: Implementation of the PIDTC 2022 Definitions.** *J Allergy Clin Immunol.* 2023
- 7) Fischer A. **Gene therapy for inborn errors of immunity: past, present and future.** *Nat Rev Immunol.* 2022.
- 8) Fox TA, Booth C. **Gene therapy for primary immunodeficiencies.** *Br J Haematol.* 2020
- 9) Grunebaum E, Booth C, Cuvelier GDE, Loves R, Aiuti A, Kohn DB **Updated management guidelines for adenosine deaminase deficiency.** *Allergy Clin Immunol Pract.* 2023

- 10) Göngrich C, Ekwall O, Sundin M, Brodzski N et al: **First Year of TREC-Based National SCID Screening in Sweden** *Int J Neonatal Screen*. 2021
- 11) Hossny E, Condino-Neto A, Hammarström L, Walter JE. **Screening for Primary Immunodeficiency Disorders (PIDDs) in Neonates.***Front Immunol*. 2020
- 12) Jabado N, Le Deist F, et al. **Bone marrow transplantation from genetically HLA non-identical donors in children with fatal inherited disorders excluding severe combined immune-deficiencies: use of two monoclonal antibodies to prevent graft rejection.** *Pediatrics* 1996
- 13) 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
- 14) Müller SM, Ege M, Pottharst A, et al. **Transplacentally acquired maternal T lymphocytes in severe combined immunodeficiency: A study of 121 patients.** *Blood* 20.
- 15) 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;
- 16) 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
- 17) Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. : **Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee.** *J Clin Immunol*. 2022
- 18) 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
- 19) Villa A, Santagata S, Bozzi F, et al. **Partial V(D)J recombination activity leads to Omenn syndrome.** *Cell* 1998

Kombinerade immunbrister (CID)

ICD-10: D81.8

Incidens: Okänd

Definition

Kombinerade immunbrister (Combined immunodeficiency, CID) är en 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 immunbrist (SCID) och dels hypomorfa sjukdomsorsakande varianter 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 till enbart granulomatösa förändringar i huden eller till och med som selektiv IgA-brist.

Hypomorfa sjukdomsalstrande varianter i gener som annars ger SCID

- RAG1/2 brist (*RAG1/2*)
- Artemisdefekt (*DCLRE1C*)
- Adenosindeaminasbrist (*ADA*)
- CD3 γ -brist (*CD3G*)

Exempel på monogena kombinerade immunbrister (muterad gen)

- Purinnukleosidfosorylasbrist (*PNP*)
- Hyper-IgM-syndrom med CD40-ligand- eller CD40-defekt (*CD40LG, CD40*)
- Ikarosbrist (*IKZF1*)
- CD8-brist (*CD8A*)
- ZAP70-brist (*ZAP70*)
- MHC klass I-brist (*TAP1, TAP2, TAPBP, B2M*)
- MHC klass II-brist (*CIITA, RFXANK, RFX5, RFXAP*)
- DOCK8-brist (*DOCK8*), se särskilt kapitel
- PGM3-defekt (*PGM3*)
- CARD11-brist (*CARD11*)
- PI3K δ -syndrom (*PIK3CD*), se särskilt kapitel
- BACH2-brist (*BACH2*)
- LRBA-brist (*LRBA*)
- CARMIL2-brist (*CARMIL2*)

Differentialdiagnos

- SCID
- CVID

Sjukdomspanorama/Fynd

Mycket varierande, även inom familjer med samma genetiska variant

- Virusinfektioner
- Bakteriella infektioner
- Infektioner med *Pneumocystis jiroveci*
- Autoimmunitet (t.ex. autoimmun hemolytisk anemi vid PNP- brist)
- Ökad malignitetsrisk
- Pyoderma gangrenosum vid MHC klass I-brist
- Neurologiska symptom vid PNP-brist
- Olika hudmanifestationer (rodnad, eksem, utslag, granulom)

Utredning

Görs i samråd med specialist inom PID.

PROVTAGNING

- Hb, LPK, diff, TPK
- SR, CRP
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- s-kreatinin
- IgG, IgA, IgM
- Immunfenotypning - utvidgad panel av T- och B-celler
- T- och B-cellsfunktion
- Analys av antikroppar mot smittämnen patienten vaccinerats mot eller varit infekterad med t.ex. pneumokocker, hemofilus, tetanus och polio
- Helgenomsekvensering (WGS) eller specifik DNA-analys

Behandling

Detta är en brett definierad sjukdomsgrupp med stor variation avseende etiologi, klinisk presentation och behandling. För vissa kombinerade immunbrister finns specifik behandling. Nedan följer mer generella behandlingar som kan övervägas.

- Profylax med trimetoprim-sulfa och flukonazol
- Immunglobulinsubstitution
- Vaccination: se kapitel om vaccinationer
- 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"

Referenser

- 1) Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A et al. **Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee.** *J Clin Immunol.* 2022
- 2) Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG et al **The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity.** *J Clin Immunol.* 2022
- 3) 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
- 4) 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
- 5) Buchbinder D, Baker R, Lee YN, et al. **Identification of Patients with RAG mutations Previously Diagnosed with CVID.** *J Clin Immunol.* 2014
- 6) Fischer A, de Saint Basile G, Le Deist F. **CD3 deficiencies.** *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005
- 7) Kato T, Crestani E, Kamae C, et al. **RAG1 Deficiency May Present Clinically as Selective IgA Deficiency.** *J Clin Immunol.* 2015
- 8) Markert ML. **Purine nucleoside phosphorylase deficiency.** *Immunodefic Rev.* 1991
- 9) Roifman CM, Somech R, Kavadas F, et al. **Defining combined immunodeficiency.** *J Allergy Clin Immunol.* 2012
- 10) 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
- 11) Kuehn HS, Nunes-Santos CJ, Rosenzweig SD. **IKAROS-Associated Diseases in 2020: Genotypes, Phenotypes, and Outcomes in Primary Immune Deficiency/Inborn Errors of Immunity.** *J Clin Immunol.* 2021
- 12) Morris EC. **Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults with primary immunodeficiency.** *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020

DOCK8-brist

(Dedicator of cytokinesis 8-deficiency)

ICD-10: D82.4W

OMIM: 611432

Incidens: Okänd, sannolikt underdiagnostiserad

Definition

Orsakas av autosomt recessivt ärftliga sjukdomsorsakande varianter i *DOCK8*-genen.

DOCK8-defekt inkluderades tidigare 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 sjukdomsorsakande genvarianter defekt cytoskelett och aktinaktivering, vilket anses leda till mekaniska skador på grund av minskad plasticitet av lymfocyterna då de passerar genom t.ex. huden.

Differentialdiagnos

- Om högt IgE: autosomt dominant och autosomt recessivt hyper-IgE-syndrom
- Andra kombinerade T- och B-cellsdefekter

Sjukdomspanorama/Fynd

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

Utredning

Görs i samråd med specialist inom IEI.

PROVTAGNING

- Hb, LPK, diff, TPK
- SR, CRP
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- s-kreatinin
- IgG, IgA, IgM
- s-IgE
- Immunfenotypning - utvidgad panel av T- och B-celler
- T-cellsfunktion
- Analys av antikroppar mot smittämnen patienten vaccinerats mot eller varit infekterad med t.ex. pneumokocker, hemofilus, tetanus och polio
- Helgenomsekvensering (WGS) eller specifik DNA-analys

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 IgG värden, gärna 10 g/l som dalvärde. Höga serumkoncentrationer av IgG minskar risken för bakteriella infektioner
- Infektionsprofylax (trimetoprim-sulfa + flukonazol)
- Symtomatisk behandling mot atopi, t.ex. omalizumab kan övervägas
- Hematopoietisk stamcellstransplantation

ÖVRIG BEHANDLING

- Vid kronisk lungskada följs de råd som gäller för andningsvård vid cystisk fibros med dränage och intermittent antibiotikabehandling i sepsisdos
- Interferon α -2b
- Vaccination: se kapitel om vaccination
- Vid behov kontakt med fysioterapeut, dietist och/eller kurator

Kontroller

6 månader, 12 månader och därefter som årlig kontroll

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

Referenser

- 1) Aydin SE, Freeman AF, Al-Herz W et al, Hematopoietic **Stem Cell Transplantation as Treatment for Patients with DOCK8 Deficiency**. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019
- 2) Haskologlu S, Kostel Bal S, Islamoglu C et al **Clinical, immunological features and follow up of 20 patients with dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) deficiency**. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020
- 3) 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
- 4) Cuellar-Rodriguez J, Freeman AF, Grossman J, et al. **Matched Related and Unrelated Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation for DOCK8 Deficiency**. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015
- 5) 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
- 6) Farmand S, Sundin M. **Hyper-IgE syndromes: recent advances in pathogenesis, diagnostics and clinical care**. *Curr Opin Hematol*. 2015
- 7) Purcell C, Cant A, Irvine AD. **DOCK8 primary immunodeficiency syndrome**. *Lancet*. 2015
- 8) Kim D, Uner A, Saglam A, Chadburn A, Crane GM. **Peripheral eosinophilia in primary immunodeficiencies of actin dysregulation: A case series of Wiskott-Aldrich syndrome, CARMIL2 and DOCK8 deficiency and review of the literature**. *Ann Diagn Pathol*. 2019
- 9) Su HC. **Insights into the pathogenesis of allergic disease from dedicator of cytokinesis 8 deficiency**. *Curr Opin Immunol* 2023.

Hyper-IgM-syndromen (HIGM)

(Class-switch syndromes)

ICD-10: D80.5

Incidens: minst 1:500 000 nyfödda

OMIM 308230, 605258, 606843, 608106, 608184

Definition

Hyper-IgM-syndromen (HIGM) består av 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 IgG och IgA med normala eller höga IgM nivåer. Sjukdomarna ärvs X-kromosombundet eller autosomt recessivt.

PRAKTISK INDELNING

- Kombinerade T- och B-cellsdefekter
 - CD40-liganddefekt (CD40L/CD154), X-kromosombunden form, utgör cirka 70 % av alla HIGM
 - CD40-defekt, autosomt recessiv nedärvning
- B-cellsdefekter med autosomt recessiv nedärvning i gener som kodar för
 - AID, AID C-terminal, UNG, NFkB, Msh6, PMS2 m.fl.

SÄKER DIAGNOS

Patient med upprepade bakteriella, och/eller opportunistiska infektioner, lågt IgG och IgA, med normalt eller högt IgM samt dessutom ett av följande

- Manlig patient med påvisad sjukdomsorsakande variant i *CD40L* genen
- Manlig eller kvinnlig patient med sjukdomsorsakande variant i någon av generna som kodar för AID, CD40, AID C-terminal, UNG, NFkB, MSH6 eller PMS2

TROLIG DIAGNOS

IgG och IgA kraftigt sänkta, med normalt eller högt 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)
- SCID och CID
- CVID
- Transient hypogammaglobulinemia of infancy

- Autosomt recessiva former av hypogammaglobulinemi såsom:

- Defekt immunglobulinmolekyl μ -kedja (Sjukdomsorsakande variant i *IGHM*-genen)
- λ -brist (Sjukdomsorsakande variant i *IGLL1*-genen)
- BLNK (B-cell linker protein)-defekt
- TAC1 (transmembranaktivator och CAML-interaktör)-defekt
- CD19-defekt
- Vissa DNA-reparationssjukdomar såsom ataxia-telangiektasia, Nijmegen breakage syndrome och INO80 kan ibland visa en 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 före 1 års ålder
- Ökad risk för infektion med bakterier, virus, parasiter och svamp
- Upprepade och långdragna bakteriella infektioner i lungor, 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, t.ex. 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, associerad med neutropeni
- Avsaknad eller låg nivå av specifika IgG-antikroppar mot vaccinationsantigen eller efter genomgången infektion

Vid CD40L och CD40-defekt även opportunistiska infektioner och andra sjukdomar såsom:

- Pneumoni med *Pneumocystis jiroveci* (debutsymtom hos 40 %)
- 40 % har neutropeni vid diagnos, 60–70 % utvecklar det över tid
- Ökad förekomst av opportunistiska infektioner orsakade av *Toxoplasma*, kryptokocker, *Histoplasma sp*, atypiska mykobakterier, *Leishmaniasis*, *Candida sp*, *Bartonella*, *Aspergillus sp*
- Kronisk kryptosporidios med persisterande diarré och dålig tillväxt. Med tiden utvecklar alla komplikationer såsom kolangiopati, kronisk hepatit och levercirrhos
- Kroniska viroser med herpesvirusgruppen och parvovirus
- Ökad förekomst av autoimmuna sjukdomar såsom seronegativ artrit, IBD, ITP, hemolytisk anemi, tyroideasjukdom, autoimmun hepatit och nefrit
- Osteopeni med spontanfrakturer
- Maligniteter

Vid AID-defekt ses generaliserad lymfadenopati och autoimmunitet

Utredning

Görs i samråd med specialist inom PID.

PROVTAGNING

- Hb, LPK, diff, TPK
- SR, CRP
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- s-kreatinin
- IgG, IgA, IgM
- Immunfenotypning - utvidgad panel av T- och B-celler samt CD40 och CD40L
- Analys av antikroppar mot smittämnen patienten vaccinerats mot eller varit infekterad med t.ex. pneumokocker, hemofilus, tetanus och polio
- Helgenomsekvensering (WGS) eller specifik DNA-analys
- Vid encefalit
 - MR hjärna
 - Likvoranalys inkluderande bakteriell odling eller PCR avseende tänkbara bakterier och PCR för neurotrofa virus framför allt herpesgruppen, JC/BK-virus, astrovirus och enterovirus

ÖVRIGA UNDERSÖKNINGAR

Efter individuell bedömning och beroende på symtom

- Lungfunktion, dynamisk och statisk spirometri samt diffusions-kapacitet och om möjligt även inertgasutsköljning
- CT buk eller MR är indicerat vid leverförstoring, kolangit, eller patologiska levervärden
- Lungröntgen och sinus-CT
- Bronkoskopi och BAL vid kronisk lungsjukdom som inte svarar på antibiotika eller vid misstänkt infektion med *Pneumocystis jiroveci*
- Endoskopi med biopsi vid kronisk diarré
- Leverbiopsi vid leversjukdom alternativt patologiska levervärden

Erbjuda genetisk vägledning och anlagsbärardiagnostik, inklusive till vuxna kvinnliga släktingar

Behandling

SUBSTITUTION MED IMMUNGLOBULIN

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 IgG värden, >10 g/l som dalvärde. Höga serumkoncentrationer av IgG minskar risken för bakteriella infektioner. Eventuellt utgör höga IgG också profylax mot encefalit. Se avsnittet om immunglobulinbehandling för mer information

INFÖR IMMUNGLOBULINBEHANDLING

- HBsAg och PCR avseende HIV och HCV

ÖVRIG BEHANDLING

- Adekvat antimikrobiell behandling, ofta med längre behandlingstider än vad som är brukligt
- PCP-profylax med trimetoprim-sulfa vid CD40L- och CD40-defekt
- G-CSF behandling vid neutropeni eftersom immunglobulinsubstitution vanligtvis inte normaliserar neutropeni
- Vid kronisk lungskada följs de råd som gäller för andningsvård vid cystisk fibros med dränage och intermittent antibiotikabehandling i sepsisdos
- Vid autoimmunitet kan immunsupprimerande behandling bli aktuell
- Kontraindikation: levande vaccin vid CD40L- och CD40-defekt
- 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 bör HSCT övervägas.
- Vid svår klinisk bild (t.ex.leversjukdom) kan HSCT och organtransplantation övervägas

Kontroller

6 månader

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

Värdera infektionsfrekvens (via t.ex. PIDCare) och eventuella symptom/ tecken på komplikationer/organskada sedan föregående kontroll.

12 månader och därefter som årlig kontroll vid CD40L och CD40 defekt

- Prover som vid 6 månader
- Ultraljud för att förebygga allvarlig lever och gallvägssjukdom
- PCR för kryptosporidios i faeces

Vart 3:e år, om inte kliniskt motiverat tidigare

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

Referenser

- 1) Yazdani R, Fekrvand S, Shahkarami S et al. **The hyper IgM syndromes: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and management.** *Clin Immunol.* 2019
- 2) EA Leven, P Maffucci, H.D. Ochs et al. **Hyper IgM Syndrome: a Report from the USIDNET Registry** *J. Clin. Immunol.*, 2016
- 3) França TT, Barreiros LA, Al-Ramadi BK, Ochs HD, Cabral-Marques O, Condino-Neto A. **CD40 ligand deficiency: treatment strategies and novel therapeutic perspectives.** *Expert Rev Clin Immunol.* 2019
- 4) N. Hadzic, A. Pagliuca, M. Rela et al. **Correction of the hyper-IgM syndrome after liver and bone marrow transplantation** *New Engl J Med* 2000
- 5) Davies EG, Thrasher AJ. **Update on the hyper immunoglobulin M syndromes.** *Br J Haematol.* 2010
- 6) de la Morena MT. **Clinical Phenotypes of Hyper-IgM Syndromes.** *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016
- 7) 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
- 8) Filipovich A. **Hematopoietic cell transplantation for correction of primary immunodeficiencies.** *Bone Marrow Transplant.* 2008
- 9) Jesus AA, Duarte AJ, Oliveira JB. **Autoimmunity in hyper-IgM syndrome.** *J Clin Immunol.* 2008

Wiskott-Aldrichs syndrome (WAS)

ICD-10: D82.0 OMIM: 301000

Incidens: cirka 0,3:100 000 nyfödda

Definition

- Defekt funktion av WASp (Wiskott Aldrich Syndrome protein) som påverkar cytoskelettets funktion i hematopoetiska celler via polymerisering av aktin
- Orsakas av sjukdomsorsakande varianter i *WASP*-genen
- X-kromosombunden recessiv ärftlighet
- Mycket sällan är orsaken sjukdomsorsakande varianter 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 sjukdomsorsakande variant i *WASP*. Sjukdomen kallas då ofta 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 är det 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, gäller även för de som har XLT
- Från tonåren hög frekvens av autoimmunitet till exempel hematologisk autoimmunitet som kan förvärra trombocytopenin. Detta gäller även för de som har XLT
- I typiska fall högt/mycket högt IgE, högt IgA, normalt IgG (IgG2 sänkt), måttligt sänkt IgM

Utredning

- IgG, IgA, IgM
- s-IgE
- IgG-subklasser (IgG1, IgG2, IgG3 och IgG4)
- Immunfenotypning - utvidgad panel av T- och B-celler
 - Resultaten av lymfocytpopulationer och T-cellsfunktion är ofta normala under första levnadsåret
- T-cellsfunktion
- WASp uttryck
- Helgenomsekvensering (WGS) eller specifik DNA-analys

Behandling

- Immunglobulinsubstitution vid behov – se kapitel om Immunglobulinsubstitution
- Vaccination – se vaccinationskapitel
- Endast filtrerade, bestrålade och CMV-negativa blodprodukter
- Hematopoietisk stamcellstransplantation

ÖVRIG BEHANDLING

- Erbjud familjen stöd av kurator och/eller psykolog om behov finns
- Erbjud genetisk vägledning till familjen och anlagsbärardiagnostik 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/vuxen- klinik för "vardagsvården"

Referenser

- 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
- 2) 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
- 3) 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.
- 4) Fischer A. **Gene therapy for inborn errors of immunity: past, present and future.** *Nat Rev Immunol.* 2023

- 5) Filipovich AH, Stone JV, Tomany SC, et al. **Impact of donor type on outcome of bone marrow transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome: collaborative study of the International Bone Marrow Transplant Registry and the National Marrow Donor Program.** *Blood* 2001.
- 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
- 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
- 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
- 9) Lorenzi R, Brickell PM, Katz DR, et al. **Wiskott-Aldrich syndrome protein is necessary for efficient IgG-mediated phagocytosis.** *Blood* 2000
- 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
- 11) Rai R, Romito M, Rivers E, Turchiano G et al **Targeted gene correction of human hematopoietic stem cells for the treatment of Wiskott - Aldrich Syndrome.** *Nat Commun.* 2020
- 12) Savoy DN, Billadeau DD, Leibson PJ. **Cutting edge: WIP, a binding partner for Wiskott-Aldrich syndrome protein cooperates with Vav in the regulation of T cell activation.** *J Immunol* 2000
- 13) Schurman SH, Candotti F. **Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome.** *Curr Opin Rheumatol* 2003
- 14) Shcherbina A, Rosen FS, Remold-O'Donnell E. **WASP levels in platelets and lymphocytes of Wiskott-Aldrich syndrome protein correlate with cell dysfunction.** *J Immunol* 1999
- 15) Shin CR, Kim MO, Li D, et al. **Outcomes following hematopoietic cell transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome.** *Bone Marrow Transplant.* 2012
- 16) Vieira RC, Pinho LG, Westerberg LS. **Understanding immunoactinopathies: A decade of research on WAS gene defects.** *Pediatr Allergy Immunol.* 2023

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 och telangiektasier samt därtill varierande grad av immundefekt
- Ärftligheten är autosomalt recessiv
- Orsaken är sjukdomsorsakande variant i *ATM* som kodar för ATM-kinas. ATM-kinas har en central roll i cellens olika mekanismer för att reparera skadat DNA
- Ingår i DNA instabilitet disorders tillsammans med bland annat Nijmegen breakage syndrome, AT-like syndrome, Blooms syndrom och RIDDLE-syndromet
- I vissa populationer är AT vanligare på grund av konsangvinitet t.ex. Turkiet

Differentialdiagnos

Ataxier av annan genes

Sjukdomspanorama/Fynd

- Fortskridande ataxi inklusive okulomotorisk apraxi från 1–2 års ålder, vilken gör att de flesta barn är rullstolsburna från 10-årsåldern/tidiga tonåren. Intellectuell funktionsnedsättning hör inte till bilden
- Telangiektasier utvecklas från 1–2 års ålder eller några år senare. Dessa finns framför allt i kornea, på kinder, öronloben, halsens utsida och övre delen av bröstkorgen. Telangiektasier kan vara mycket diskreta och då finnas endast i mediala ögonvrån
- Fortskridande immundefekt med symtom i form av framför allt bakteriella luftvägsinfektioner
- IgA-brist, lågt IgG2 och ibland mer omfattande immunologiska avvikelser. Graden av immundefekt varierar
- Mycket hög risk för malignitet särskilt lymfom
- Endokrin dysfunktion är vanligt förekommande, t.ex tillväxthormonbrist och hypogonadism
- Ökad risk för diabetes
- Tidigt åldrande med gråhårighet och åldrad hud, ofta redan i tonåren
- Förhöjt α -fetoprotein
- Barn med ataxia telangiectasia kan ibland identifieras i nyföddhetscreeningen för svår kombinerad immunbrist (SCID) på grund av lågt TREC-värde, innan några symtom har utvecklats
- Vissa sällsynta varianter i *ATM* ger en mycket mild sjukdom. Prognos och sjukdomsutveckling för dessa patienter är okänd

Utredning

- IgG, IgA, IgM
- IgG-subklasser (IgG1, IgG2, IgG3 och IgG4)
- Specifika antikroppar mot vaccinationsantigen
- Immunfenotypning - utvidgad panel av T- och B-celler
- α -fetoprotein
- Helgenomsekvensering (WGS) eller specifik DNA-analys

Behandling

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

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
- Fortlöpande bedömning av infektionskänslighet, immunglobulinnivåer och T- och B-cellsnivåer för ställningstagande om och när substitution ska insättas
- Lungfunktion vid behov
- Lämpligen vårdas patienten i samarbete mellan neurolog/habilitering och immunolog

Referenser

- 1) Caputi C, Federici G, Soddu S. **Mild Neurological Phenotype Associated with Hypomorphic Variants in the Ataxia-Telangiectasia Mutated Gene.** *Mov Disord Clin Pract.* 2022
- 2) Chun HH, Gatti RA. **Ataxia-telangiectasia, an evolving phenotype.** *DNA Repair* 2004
- 3) Crawford TO, Skolasky RL, Fernandez R, et al. **Survival probability in ataxia telangiectasia.** *Arch Dis Child* 2006
- 4) Delia D, Chessa L. **ATM and the DNA damage response.** *EMBO reports* 2006
- 5) Ersoy F, Berkel AI, Sanal O, Oktay H. **Twenty-year follow-up of 160 patients with ataxia telangiectasia.** *Turk J Pediatr* 1991
- 6) Hoche F, Seidel K, Theis M, et al. **Neurodegeneration in ataxia telangiectasia: what is new? What is evident?** *Neuropediatrics* 2012

- 7) Lai C-H, Chun HH, Nahas SA, et al. **Correction of ATM gene function by aminoglycoside-induced read-through of premature termination codons.** *Proc Natl Acad Sci* 2004
- 8) Lavin MF. **Ataxia-telangiectasia: from a rare disorder to a paradigm for cell signalling and cancer.** *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008
- 9) McKinnon PJ. **ATM and the molecular pathogenesis of ataxia telangiectasia.** *Annu Rev Pathol* 2012
- 10) Swift M, Morrell D, Massey RB, Chase CL. **Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia telangiectasia.** *N Engl J Med* 1991
- 11) van Os NJ, Haaxma CA, van der Flier M, et al. **Ataxia-telangiectasia: recommendations for multidisciplinary treatment.** *Dev Med Child Neurol.* 2017
- 12) Raslan IR, de Assis Pereira Matos PCA, Boaratti Ciarlariello V et al. **Beyond Typical Ataxia Telangiectasia: How to Identify the Ataxia Telangiectasia-Like Disorders.** *Mov Disord Clin Pract.* 2020
- 13) Incecik F, Herguner OM, Mungan NO. **Clinical Features and Molecular Genetics of Autosomal Recessive Ataxia in the Turkish Population.** *J Pediatr Neurosci.* 2020

22q11-deletionssyndromet

(DiGeorges syndrom)

ICD-10: Q93.5

OMIM: 188400

Incidens: 30:100 000 nyfödda

Definition

- Mikrodeletionssyndrom med varierande klinisk bild och svårighetsgrad. Diverse missbildningar, immundefekt, hypokalcemi, tal- och språksvårigheter, inlärningssvårigheter samt neuropsykiatriska problem kan ingå
- Orsak: 22q11.2-deletion
- Ärftligheten är autosomt dominant, cirka 90 % orsakas av en ny sjukdomsorsakande variant (de novo)
- I frånvaro av 22q11-deletion används benämningen DiGeorge syndrom, för patienter med immunbrist med T-cellslymfopeni orsakad av tymusaplasi eller -hypoplasi, i kombination med hypoparathyroidism, med eller utan hjärtfel. Velocardiofacialt syndrom är ytterligare en benämning. Om 22q11-deletion föreligger rekommenderas att använda benämningen 22q11-deletionssyndrom

Differentialdiagnos

- Sjukdomsorsakande variant i genen *TBX1* kan ge liknande klinisk bild
- DiGeorges syndrom utan påvisad 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, förkylningsastma, recidiverande otiter och kronisk otit. Cirka 1 % har svår immundefekt (T- SCID fenotyp, ibland Omenn-liknande bild)
- Immunologiska avvikelser: låga T-celler, lågt antal TREC. Ibland lågt IgG, lågt IgM, IgA-brist, eller IgG-subklassbrist. CVID-liknande bild kan utvecklas
- Autoimmuna sjukdomar (till exempel ITP, autoimmun hemolytisk anemi, hypotyreoos, hypertyreoos, ledgångsreumatism)
- Hypokalcemi, hypoparatyreoidism
- Ätsvårigheter
- Karakteristiska ansiktsdrag
- Försenad tal- och språkutveckling

- Gomavvikelse (gomspalt - oftast mjuka gommen, velofarynxinsufficiens),
- Talavvikelse med öppet nasalt tal
- Lätt försenad motorisk utveckling, lätta motoriska avvikelser, hypotoni
- Inlärningssvårigheter, intellektuell funktionsnedsättning (oftast lindrig)
- ADHD, autism
- Psykiska problem/sjukdomar (till exempel ångest och schizofreni)
- Diverse missbildningar/deformiteter (njurar, rygg, fötter)
- Skolios
- Tillväxtavvikelse
- Avvikelse av tänder, emaljstörningar, ökad risk för karies
- Hörselnedsättning (oftast lätt till måttlig)
- Synfel, skelning

En andel barn med 22q11-deletionssyndrom kan identifieras via nyföddhetscreening med TREC-analys.

Utredning

- Hb, LPK, diff, TPK
- IgG, IgA, IgM
- Vid infektionskänslighet hos barn >6 år: IgG-subklasser (IgG1, IgG2, IgG3 och IgG4)
- Immunfenotypning - utvidgad panel av T- och B-celler
- Eventuellt TRECs
- Analys av antikroppar mot smittämnen patienten vaccinerats mot eller varit infekterad med t.ex. pneumokocker, hemofilus, tetanus, difteri och polio
- TSH och tyroxin (T4)
- Utredning av paratyreoideafunktion joniserat-Ca, s-Ca, s-fosfat, s-PTH, 25-OH-vitaminD
- Påvisande av 22q11-deletion med CGH array eller MLPA

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
- Överväg immunglobulinsubstitution vid låga IgG-nivåer
- 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
- Kontraindikation: levande vaccin om CD4-naiva (CD4+CD45RA) $<0.1 \times 10^9/l$ eller CD4+ $<0.4 \times 10^9/l$

VID SVÅR IMMUNBRIST (T- SCID FENOTYP)

- Profylax med trimetoprim-sulfa och flukonazol
- Immunglobulinsubstitution
- Tymustransplantation
- Vaccination: se kapitel vaccination
- ENDAST filtrerade, bestrålade och CMV-negativa blod-produkter

Kontroller

Lämpligen vårdas patienten i ett multidisciplinärt specialistteam med särskild kunskap om syndromet i samarbete med öppenvårdsläkare, habiliteringsteam och andra specialister efter enskilt behov.

Uppföljning bör ske enligt referens 1-3 i referenslistan.

Referenser

- 1) <https://www.nationelltklinisktkunskapsstod.se/globalassets/nkk/media/dokument/kunskapsstod/varprogram/22q11-deletionssyndromet.pdf>
- 2) Óskarsdóttir S, Boot E, Crowley TJ, et al. **Updated clinical practice recommendations for managing children with 22q11.2 deletion syndrome.** *Genet Med* 2023
- 3) Boot E, Óskarsdóttir S, Loo JCY, et al. **Updated clinical practice recommendations for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome** *Genet Med* 2023
- 4) Björk AH, Óskarsdóttir S, Andersson BA, Friman V. **Antibody deficiency in adults with 22q11.2 deletion syndrome.** *Am J Med Genet A* 2012
- 5) Fun WL, Butcher NJ, Costain G et al. **Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome.** *Genet Med* 2015
- 6) Gennery AR. **Immunological aspects of 22q11.2 deletion syndrome.** *Cell Mol Life Sci* 2012

- 7) 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
- 8) Klingberg G, Oskarsdottir S, Lingström P et al. **22q11DS-ett ovanligt vanligt syndrom.** *Tandläkartidningen* 2007
- 9) 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
- 10) McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B et al. **22q11.2 Deletion Syndrome.** *Nat Rev Dis Primers* 2015
- 11) Morsheimer M, Brown Whitehorn TF, Heimdall J, Sullivan KE. **The immunodeficiency of chromosome 22q11.2 deletion syndrome.** *Am J Med Genet.* 2017
- 12) Oskarsdottir S, Belfrage M, Sandstedt E et al. **Disabilities and cognition in children and adolescents with 22q11 deletion syndrome.** *Dev Med Child Neurol* 2005
- 13) Oskarsdottir S, Persson C, Eriksson BO, Fasth A. **Presenting phenotype in 100 children with the 22q11 deletion syndrome.** *Eur J Pediatr* 2005
- 14) Peter J. Mustillo¹ · Kathleen E. Sullivan² · et al **Clinical Practice Guidelines for the Immunological Management of Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome and Other Defects in Thymic Development** *Journal of Clinical Immunology* 2023

Autosomal dominant Hyper-IgE-syndrom (AD-HIES)

ICD-10: D82.4 OMIM: 147060 och 102582 om STAT3 sjukdomsorsakande variant
Incidens: mellan 1:500 000 till 1:100 000. I Sverige finns ett tiotal kända fall.

Definition

Fördelningen är lika mellan män och kvinnor och har rapporterats i alla etniska grupper.

AD-HIES är ett (primär) immunbristsyndrom som karaktäriseras av högt serum-IgE, återkommande hud och luftvägsinfektioner, samt avvikelser i bindväv och skelett. Huvudsakliga patogen är stafylokocker i hud och luftvägar och candida i slemhinnor och hud.

Orsakas av autosomalt dominant Loss-of-Function (LOF) mutation i *STAT3*-genen, på kromosom 17q21.2.

STAT3 som är ett protein i cytoplasman, är viktig för JAK-STAT signaleringsvägen som startas av multipla cytokiner, hormoner och tillväxtfaktorer, vilket förklarar defekterna i de olika organ/system som ses vid HIES.

Defekter i STAT-JAK signaleringen leder till nedsatt differentiering och/eller funktion av Th17-celler. Keratinocyter och epitelcellerna i bronkerna behöver TH17 och cytokiner för att producera antimikrobiella peptider, medan andra celler behöver endast cytokiner och denna skillnad förklarar varför stafylokockinfektionerna drabbar endast hud och luftvägar hos patienter med HIES. Onormal produktion av IL-17 från TH17 celler påverkar neutrofilernas chemotaxis samt proliferation, med minimal inflammation som följd. Detta förklarar de "kalla" abscesserna som man vanligen ser hos patienter med HIES. Den abnormala IL-17 produktionen sannolikt leder till nedsatt IFN-gammaproduktion och detta har sannolikt roll i luftvägs- samt hudsymtomen.

STAT3 har en kritisk roll vid signalering av cytokiner som t.ex IL-6 (förklarar frånvaron av inflammation, feber, CRP-höjning vid infektion), IL-11 (oförmåga att tappa mjölkttänder) och TNF (sårläkning). STAT3 spelar roll i bildandet av metalloproteaser, vilket förklarar varför STAT3 brist orsakar frakturbenägenhet, skolios, aneurysmer samt de speciella ansiktsdragen.

STAT3 defekt leder till nedsatt differentiering av TH9 celler som producerar IL-9. Låg sekretion av IL-9 kan vara förklaringen till den relative avsaknaden av allergi trots de höga IgE nivåerna man ser hos dessa patienter.

Den förhöjda IgE är mest sannolikt en associerad fynd och inte orsak till patogenesen vid HIES och det finns ingen korrelation mellan IgE nivån och sjukdomens svårighetsgrad.

Differentialdiagnos

- Andra tillstånd inom gruppen "Hyper-IgE-Syndrom": Tyrosine kinase 2 (TYK2)-brist, CARD11 -brist, DOCK8-brist, ERBIN-brist, PGM3-brist, ZNF341-brist, IL6Receptor-brist, samt IL6-Signal Transducer-brist
- Atopisk dermatit
- Wiskott-Aldrichs syndrom
- SCID (Severe combined immunodeficiency) ffa Omenn syndrom
- CGD

Sjukdomspanorama/Fynd

- HUD:
 - Redan vid några veckors ålder debut av papulopustulösa, kliande förändringar som liknar svårt eksem. Senare ses återkommande furunkler, abscesser, cellulit och lymfadenit som i vanliga fall är "kalla", dvs utan klassiska inflammationstecken. Vanligaste agens är Staphylococcus aureus och Candida albicans
 - Nageldystrofi pga kronisk candidainfektion
- LUFTVÄGAR:
 - Kroniska luftvägsinfektioner - bakteriell otit, sinuit, mastoidit, pneumoni. Obs: Infektionerna kan vara svåra trots att patienten har diskreta eller inga inflammatoriska markörer.
 - Lungkomplikationer såsom abscesser, bronkiektasier och kaviteter (pneumatocele) är vanliga och dessa kan senare i livet leda till sekundära opportunistiska infektioner inklusive mögelsvampinfektioner i lungorna
- SKELETT:
 - Karaktäristiska dysmorfa ansiktsdrag utvecklas med tiden och inte alltid tydliga före tonåren
 - Frakturbenägenhet vid minimalt trauma
 - Tappar vanligen inte sina mjölk tänder spontant
 - Skolios mycket vanligt
 - Dålig tillväxt
- ÖVRIGT:
 - Organ/skelettabscesser
 - Ökad risk för lymfom
 - Kärlnomalier – aneurysm, pseudoaneurysm

LABFYND:

- Mycket högt s-IgE vanligen >2000 kU/L
- Höga nivåer av eosinofiler
- IgG, IgA och IgM normala
- Avvikelser i lymfocytpopulationer med låg andel Th17- celler, Th2-övervikt; lågt totalt antal minnes B-celler och lågt antal central minnes T-celler
- Dåligt vaccinationssvar o/e låga IgG subklassnivåer hos en del patienter

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

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

Utredning

PROVTAGNING

- Hb, LPK, diff, TPK
- IgG, IgA, IgM
- s-IgE
- IgG-subklasser (IgG1, IgG2, IgG3 och IgG4)
- Immunfenotypning - utvidgad panel av T- och B-celler
- Th17-celler
- Helgenomsekvensering (WGS) eller specifik DNA-analys

Behandling

- Noggrann hudvård, som vid svårt eksem (använd ej calcineurininhibitor, p.o steroid eller fototerapi)
- Antibiotikaprofylax – mot framför allt stafylokockinfektioner, t.ex trimetoprim-sulfa x1
- Candidaprofylax
- Aggressiv behandling av infektionerna. Essentiellt är att skydda lungorna. Vid behov kan immunglobulin ges. Enstaka studier har visat viss effekt av subkutan interferon gamma-behandling
- Optimera kalcium och vitamin D-intag
- Vid behov erbjuds kontakt med fysioterapeut, lungspecialist, dietist, kurator, psykolog, specialisttandvård, hudspecialist och/eller ortoped
- Det finns rapporter om förbättring av hudbesvären vid användning av dupilumab
- Hematopoetisk stamcellstransplantation efter noggrann individuell bedömning
- Erbjud familjen genetisk vägledning

Kontroller

Värdera infektionsfrekvens (via t.ex. PIDCare) och eventuella symptom/tecken på komplikationer/organskada sedan föregående kontroll

- Hb, LPK, diff, TPK
- Frikostighet med hudodlingar för att optimera behandlingen
- 1-2 ggr/år kontroll av lungfunktionen eftersom lungkomplikationer är den vanligaste dödsorsaken
- Vid pneumatocele, bronkiektasier mm följs dessa med HRCT
- I vuxen ålder var 3e år undersökning för eventuella aneurysm (arteriella och cerebrala)

Referenser

- 1) Al-Shaikhly T, Ochs HD. **Hyper IgE syndromes: clinical and molecular characteristics.** *Immunol Cell Biol.* 2019
- 2) Gernez Y, Freeman AF, Holland SM, et al. **Autosomal Dominant Hyper-IgE Syndrome in the USIDNET Registry.** *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018
- 3) Gilje EA, Abbott JK. **The pulmonary effects of STAT3 deficiency.** *J Allergy Clin Immunol.* 2023
- 4) Hsu AP, Davis J, Puck JM, et al. **STAT3 Hyper IgE Syndrome.** 2010 Feb 23 [Updated 2020 Mar 26]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.
- 5) Ponsford MJ, Klocperk A, Pulvirenti F, et al **Hyper-IgE in the allergy clinic--when is it primary immunodeficiency?** *Allergy.* 2018 Nov
- 6) Ponsford MJ, Rae W, Klocperk A. **What is new in HIES? Recent insights from the interface of primary immune deficiency and atopy.** *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2018
- 7) Zhang Q, Boisson B, Béziat V, Puel A, Casanova JL. **Human hyper-IgE syndrome: singular or plural?** *Mamm Genome.* 2018
- 8) Yanagimachi M, Ohya T, Yokosuka T, et al. **The Potential and Limits of Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Treatment of Autosomal Dominant Hyper-IgE Syndrome.** *J Clin Immunol* 2016

X-kromosombunden agammaglobulinemi (XLA)

(Bruton's sjukdom)

ICD-10: D80.0A

Incidens: 1:70 000–300 000 nyfödda

Definition

SÄKER DIAGNOS

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

- Påvisad sjukdomsorsakande variant i *BTK*-genen 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
- IgG, IgA, och IgM kraftigt sänkta efter att maternellt IgG är konsumerat, IgG ofta <2 g/l och närmast total avsaknad av IgA och IgM
- Manlig släkting på mors sida med påvisad sjukdomsorsakande variant i *BTK* genen

Differentialdiagnos

- Autosomt recessiva former av agammaglobulinemi
 - Defekt μ -kedja med avsaknad av IgM (*IGHM*)
 - $\lambda 5$ -brist (*IGLL1*)
 - Ig α -brist (CD79a-brist) (*CD79A*)
 - Ig β -brist (CD79b-brist) (*CD79B*)
 - BLNK (B-cell linker protein) -defekt (*BLNK*)
 - TACI (transmembranaktivator och CAML-interaktör)-defekt (*TNFRSF13B*)
 - CD19-defekt (*CD19*)
- CVID
- Andra orsaker till immunglobulinbrist, se avsnittet Differentialdiagnoser vid IgG- och/eller IgA-brist

Sjukdomspanorama/Fynd

- Sjukdomsdebut vanligen vid 4–8 månaders ålder. Undantagsvis debut under andra levnadsåret eller senare framför allt om förstabarn och sen förskolestart
- Upprepade och långdragna bakteriella luftvägsinfektioner
- Ökad risk för allvarliga bakteriella infektioner som sepsis och meningit
- Speciella problem:
 - Återkommande/kronisk infektion 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 särskilt kronisk artrit och inflammatorisk tarmsjukdom
- 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 oftast efter att immunglobulinbehandlingen påbörjats
- Infektion med SARS-CoV-2 kan leda till svår infektion och långvarig persistens av virus

Utredning

Görs i samråd med specialist inom PID.

PROVTAGNING

- Hb, LPK, diff, TPK
- SR, CRP
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- s-kreatinin
- IgG, IgA, IgM
- Immunfenotypning - utvidgad panel av T och B celler
- Analys av antikroppar mot smittämnen patienten vaccinerats mot eller varit infekterad med t.ex. pneumokocker, haemofilus, 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
- Vid artralgi/artrit
 - Mikrobiologisk diagnostik - tänk på Ureaplasma
- Helgenomsekvensering (WGS) eller specifik DNA-analys

INFÖR IMMUNGLOBULINBEHANDLING

- 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 IgG värden, >10 g/l som dalvärde. Vid behov öka dosen till 150–200 mg/kg kroppsvikt/vecka. Höga serumkoncentrationer av IgG minskar risken för bakteriella infektioner. Eventuellt utgör höga IgG också profylax mot encefalit. 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
- Vaccination – se kapitel "Vaccination vid immunbrist"
- Behandla ev. inflammatorisk tarmsjukdom och/eller kronisk artrit
- Vid behov kontakt med fysioterapeut, dietist och/eller kurator

Kontroller

Var 6:e månad

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

Värdera infektionsfrekvens (via t.ex. PIDCare) och eventuella symptom/ tecken på komplikationer/organskada sedan föregående kontroll.

Vart 3:e år, om inte kliniskt motiverat tidigare

- Lungfunktion

Referenser

- 1) Abrahamsen TG, Sandersen H, Bustnes A. **Home therapy with subcutaneous immunoglobulin infusions in children with congenital immunodeficiencies.** *Pediatrics* 1996
- 2) Broides A, Yang W, Conley ME. **Genotype/phenotype correlations in X-linked agammaglobulinemia.** *Clin Immunol* 2006
- 3) Conley ME, Broides A, Hernandez-Trujillo V, et al. **Genetic analysis of patients with defects in early B-cell development.** *Immunol Reviews* 2005
- 4) Conley ME, Howard V. **Clinical findings leading to the diagnosis of X-linked agammaglobulinemia.** *Pediatrics* 2002.
- 5) Lougaris V, Soresina A, Baronio M et al. **Long-term follow-up of 168 patients with X-linked agammaglobulinemia reveals increased morbidity and mortality.** *J Allergy Clin Immunol.* 2020
- 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
- 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.
- 8) Ponsford MJ, Shillito BMJ, Humphreys IR et al. **COVID-19 and X-linked agammaglobulinemia (XLA) - insights from a monogenic antibody deficiency.** *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2021
- 9) Schmidt NW, Thieu VT, Mann BA, et al. **Bruton's tyrosine kinase is required for TLR-induced IL-10 production.** *Immunol* 2006
- 10) Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. : **Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee.** *J Clin Immunol.* 2022
- 11) Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, et al. **X-linked agammaglobulinemia: Report on a United States registry of 201 patients.** *Medicine* 2006.
- 12) Ziegner UH, Kobayashi RH, Cunningham-Rundles C, et al. **Progressive neurodegeneration in patients with primary immunodeficiency disease on IVIG treatment.** *Clin Immunol* 2002.

Variabel immunbrist (CVID)

Common variable immunodeficiency,
(inklusive monogena IEI med CVID-liknande fenotyp)

ICD-10: D83.0

Prevalens hos vuxna: 1:20 000

Definition

SAMTLIGA 5 KRITERIER BÖR VARA UPPFYLLDA*:

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

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

Tabell över nedre gränsvärden i serum för IgG, IgA och IgM för olika åldrar i g/l (kan variera beroende på lokalt laboratorium).

	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

Cirka 20% av CVID har en idag (2024) känd monogen IEI

Differentialdiagnos

Se under avsnitt Differentialdiagnoser vid IgG och/eller IgA-brist.

Sjukdomspanorama/Fynd

- Sjukdomsdebut oftast mellan 10 och 30 år, men även yngre och äldre kan insjukna
- Om diagnos ställs i barnåldern samt hos vuxna med svårare komplikationer är det viktigt att utreda för monogen IEI

INFEKTIONER

- Upprepade/långdragna bakteriella luftvägsinfektioner, framför allt med pneumokocker och okapslade H. influenzae samt Moraxella catarrhalis
- Kronisk infektion med okapslade H. influenzae i konjunktiva
- Ökad risk för allvarliga bakteriella infektioner som pneumoni, sepsis och meningit
- Ökad frekvens av långvariga tarminfektioner (t ex Giardia, Salmonella, Yersinia, Norovirus)
- Infektioner med olika mykoplasmaarter i luftvägar, urinvägar och leder

ICKE INFEKTIÖSA MANIFESTATIONER

- Ökad frekvens av lungsjukdom/lungskada som bronkiektasier
- Ökad förekomst av autoimmuna sjukdomar (t ex cytopenier, pernicios anemi, tyreoidesjukdomar, ledgångsreumatism, vitiligo, inflammatoriska/autoimmuna tarmsjukdomar m. fl.)
- Ökad risk för sarkoidosliknande granulomutveckling. Vanligast i lungor (GLILD – Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease) men förekommer även lymfkörtlar, lever och mjälte
- Lymfoproliferation med förstoring av mediastiala eller abdominella lymfkörtlar samt splenomegali eller lymfocytinfiltration i t ex lunga, lever, tarm eller hjärna och ibland ses även granulombildning
- Ökad risk för leversjukdom som nodulär regenerativ hyperplasi (NRH)/portosinusoidal vaskulär sjukdom som kan leda till portal hypertension samt autoimmun hepatit-liknande bild
- Viss ökad risk för malignitet (lymfom och ventrikelcancer)
- Enteropati. Diarré och malabsorption som kan bero på lymfocytär infiltration. En del patienter utvecklar celiaki-liknande bild med vilusatrofi
- Varierande antal perifera B-lymfocyter (CD19)
- Nedsatt funktion och/eller nedsatt antal av T-lymfocyter kan förekomma
- Om $CD4 < 0,2 \times 10^9/l$ överväg diagnosen Late onset combined immunodeficiency (LOCID). Detta tillstånd, där T-cellernas antal och/eller funktion är tydligt nedsatt, är allvarligare och behandlas i vissa fall med hematopoietisk stamcellstransplantation.

Utredning

- Infektionsdagbok
- Utredning i samråd med specialist inom PID

PROVTAGNING

- Hb, LPK, diff, TPK
- SR, CRP
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- s-kreatinin
- Urinsticka
- Proteinfraktioner (elfores)
- IgG, IgA, IgM
- IgG-subklasser
- Immunfenotypning - utvidgad panel av T- och B-celler
- B12 och folat
- TSH och tyroxin (T4)
- Komplementfunktionsanalys
- HBsAg och PCR avseende HIV och HCV
- Utredning av T-cellsberoende antikroppssvar - t.ex difteri/tetanus
- Utredning av T-cellsberoende antikroppssvar - t.ex pneumokocker*
- Vid behov vaccinera t ex med icke-konjugerat pneumokockvaccin (polysackaridvaccin som ger ett T-cellsberoende antikroppssvar) samt vaccin mot difteri/tetanus (T-cellsberoende antikroppssvar) därefter analysera på nytt specifika antikroppar mot vaccinationsantigen 4 veckor efter ovanstående vaccinationer.
OBS! För att möjliggöra tolkning av vaccinationssvar, ska vaccination och uppföljande provtagning ske innan start av immunglobulinbehandling.

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 (på barn > 0,35 mg/l) och dessutom minst en tvåfaldig ökning, efter en vaccination, mot >70 % av serotyperna bedöms ha ett normalt svar. Det finns ingen konsensus avseende normalt svar på difteri/tetanus-vaccin heller.

*Pneumokocker kan analyseras på Klinisk Immunologi i Lund där serologi mot 21 pneumokockserotyper finns – se under Avsnitt Pneumokockantikropsanalyser.

Rekommendationen avseende pneumokockvaccination baseras på att både få ett så gott svar som möjligt samt hjälp i diagnostiken. Därför rekommenderas för personer >18 år att först ge PCV20 (konjugerat) följt av PPV23 (icke-konjugerat) minst 8 veckor senare. Prov tas före vaccination med PCV20 samt 4-6 veckor efter PPV23. Denna vaccinationsstrategi ger möjlighet att utvärdera titerstegring avseende serotyp 2, 9V, 17F och 20 som är unika för PPV23.

VID KONSTATERAD CVID:

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

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

B-celler:

Utvidgad B-Lymfocytpanel (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:

Lymfocytpanel med 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 Treg (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 aktiverade B-celler (CD21^{low} >10 %) korrelerar med splenomegali
- Låg andel naiva CD4-celler (<10 %) korrelerar med lymfoproliferativ sjukdom och splenomegali
- Minskat andel T_{reg} korrelerar med autoimmuna cytopenier

ÖVRIGA OBLIGATORISKA UNDERSÖKNINGAR OM 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/GLILD. CT kan ersättas av lungröntgen vid milda symtom
- Lungfunktion (dynamisk och statisk spirometri, samt diffusionskapacitet och om tillgång: inertgasutsköljning)

ÖVRIGA UNDERSÖKNINGAR EFTER INDIVIDUELL BEDÖMNING

- CT sinus
- Benmärgsundersökning (i syfte att utesluta malignitet samt fråga efter antalet plasmaceller – ett mycket lågt antal stärker CVID-diagnosen)
- Helgenomsekvensering (WGS): vid symtomdebut i barndom då "monogen IEI" är överrepresenterad; vid uttalad inflammation, autoimmunitet eller lymfoproliferation; vid misstanke på ärftlighet för primär immunbrist.

Viktigt att hitta monogen "CVID" då det kan öka indikationen för hematopoietisk stamcellstransplantation

Vid luftvägsinfektion

- NPH- och/eller sputumodling (helst kvantitativ odling)
- Mykoplasmaarter (PCR)
- Överväg luftvägsblock vid behov av utvidgad diagnostik av virus

Vid tarmsymtom

- Faeces-PCR-analys för virus, bakterier och protozoer
- Faecesodling och faecesmikroskopi (cystor och maskägg)
- Vid misstanke om Giardia och negativ PCR eller faecesmikroskopi, tag biopsi från duodenum
- Clostridium difficile-cytotoxin
- Överväg koloskopi/gastroskopi
- F-kalprotectin
- Överväg alltid inflammatorisk tarmsjukdom, proteinförlorande enteropati och celiaki

Vid urinvägssymtom

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

Behandling

INDIKATION FÖR IMMUNGLOBULINBEHANDLING

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

Syftet är att reducera antalet infektioner och därmed åtföljande organskada.

REKOMMENDATIONER VID IMMUNGLOBULINBEHANDLING

- De flesta patienterna behandlas subkutant. Intravenös behandling kan övervägas i speciella fall
- Förstahandsalternativ: 100 mg per kg kroppsvikt/vecka givet antingen som subkutana infusioner (SCIG) veckovis, alternativt faciliterade subkutana infusioner (fSCIG) som ges var 3:e till 4:e vecka.
- Vid nedsatt lungfunktion eller fortsatt hög infektionsfrekvens, särskilt vid samtidigt nedsatt lungfunktion, överväg att höja dosen till 150–200 mg per kg kroppsvikt/vecka
- I sällsynta fall, vid ökade förluster av IgG, särskilt vid inflammatorisk tarmsjukdom, kan dosen behöva ökas ytterligare
- Initialt kan man ge behandlingen tätare för att snabbt höja 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 stötdoser. Se avsnittet om immunglobulinbehandling för mer information

ÖVRIG BEHANDLING

- Vid tecken på bakteriell luftvägsinfektion bör man överväga att behandla med antibiotika i tidigt skede samt ta ställning till förlängd behandlingstid, särskilt vid bronkiektasier och nedsatt lungfunktion
- Vid försämring, som misstänks bero på luftvägsinfektioner, överväg höjning av immunglobulindos
- Var uppmärksam på komplikationer med lymfoproliferation i lunga (GLILD), tarm, lever eller andra organ. I dessa fall rekommenderas alltid kontakt med specialist inom PID – se kapitel GLILD
- Vid behov kontakt med fysioterapeut, dietist, kurator, lungspecialist och/eller gastroenterolog, gärna i multidisciplinärt team

Kontroller

VID IMMUNGLOBULINBEHANDLING

6 månader

- Hb, LPK, diff, TPK
- CRP
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- s-kreatinin
- IgG, IgA, IgM
- Utvärdering av infektionsfrekvens (via t.ex. PIDCare) och eventuellt nytillkomna symtom som tecken på autoimmunitet och organkomplikationer
- Som sekundärmått följs IgG mätt som dalvärde

12 månader och därefter som årlig kontroll

- Hb, LPK, diff, TPK
- CRP
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- s-kreatinin
- IgG, IgA, IgM
- beta2-mikroglobulin, ferritin och eventuellt löslig IL2-receptor
- Utvärdering av infektionsfrekvens (via t.ex. PIDCare) och eventuellt nytillkomna symtom som tecken på autoimmunitet och organkomplikationer
- Som sekundärmått följs IgG mätt som dalvärde

EFTER INDIVIDUELL BEDÖMNING

- Lungfunktion
- Vid bronkiektasier eller misstanke på lymfoproliferation följs dessa med HRCT
- Vid stigande GT/ALP leverelastografi (Fibroscan eller liknande)

Referenser

- 1) Agarwal S, Cunningham-Rundles C. **Autoimmunity in Common Variable Immunodeficiency.** *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009
- 2) Ardeniz Ö, Cunningham-Rundles C. **Granulomatous disease in common variable immunodeficiency.** *Clin Immunol* 2009
- 3) Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, *et al.* **International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders.** *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016
- 4) Chase NM, Verbsky JW, Hintermeyer MK, *et al.* **Use of Combination Chemotherapy for Treatment of Granulomatous and Lymphocytic Interstitial Lung Disease (GLILD) in Patients with Common Variable Immunodeficiency (CVID).** *J Clin Imm* 2013;
- 5) European Society for Immunodeficiencies. **Registry Working Party Reporting website 2019.** Available from: <https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Reporting-website>.
- 6) Giovannetti A, Pierdominici M, Mazzetta F, *et al.* **Unravelling the complexity of T cell abnormalities in common variable immunodeficiency.** *J Immunol* 2007
- 7) Hurst JR, Verma N, Lowe D, *et al.* **British Lung Foundation/United Kingdom Primary Immunodeficiency Network Consensus Statement on the Definition, Diagnosis, and Management of Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease in Common Variable Immunodeficiency Disorders.** *J All and Clin Imm* 2017
- 8) Jolles S, Orange J.S, Gardulf A, *et al.* **Current treatment options with immunoglobulin G for the individualization of care in patients with primary immunodeficiency disease.** *Clin Exp Immunol.* 2015
- 9) Lamers OAC, Smits BM, Leavis HL *et al* **Treatment Strategies for GLILD in Common Variable Immunodeficiency: A Systematic Review.** *Front Immunol.* 2021
- 10) Milito, Cinzia, *et al.* **Vaccination in PADs** *Vaccines* 2021
- 11) 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.
- 12) Peng XP, Caballero-Oteyza A, Grimbacher B. **Common Variable Immunodeficiency: More Pathways than Roads to Rome.** *Annu Rev Pathol.* 2023.
- 13) Orange J. S., W. J. Grossman, R. J. Navickis and M. M. Wilkes **Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies** *Clin Immunol* 2010
- 14) Jordan S. Orange, Mark Ballow, E. Richard Stiehm, *et al*, **Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency:.** *JACI,* 2012
- 15) Quinti I, Soresina A, Spadaro G, *et al.* **Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency.** *Clin Immunol* 2007
- 16) Seidel MG, Kindle G, Gathmann B *et al.* **The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity.** *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019
- 17) van de Ven AAJM, Alfaro TM, Robinson A *et al* **Managing Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease in Common Variable Immunodeficiency Disorders: e-GLILDnet International Clinicians Survey.** *Front Immunol.* 2020
- 18) Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, *et al.* **The EUROclass trial: defining sub- groups in common variable immunodeficiency.** *Blood* 2008

GLILD

(Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease)

Incidens: förekommer hos 10-20% av patienter med CVID

Definition

GLILD är en inflammatorisk lungsjukdom framför allt hos patienter med CVID och är associerad med lymfocytinfiltrat och/eller granulom i lungorna.

GLILD och lymfoproliferation är allvarliga komplikationer. Etiologin är inte säkerställd men sjukdomen kan bero på en dysreglering av B- och T-celler. Detta leder till en abnorm lymfocytär infiltration i lungor men även andra organ som exempelvis lymfkörtlar, lever, tarm och mjälte.

Sjukdomspanorama

- Dyspné och/eller feber och/eller sjukdomskänsla
- Andra organspecifika symtom kan förekomma t ex diarréer

Initialt, möjligen under flera år, kan GLILD vara asymtomatisk

Utredning

- Löslig IL2-receptor
- Beta2-mikroglobulin, ferritin, SAA, CRP och SR
- Lungfunktion. Observera att det kan föreligga lymfocytinfiltration i lungorna trots relativt goda resultat i spirometriundersökning
- HRCT-thorax och buk – kan visa noduli, konsolideringar och ground-glass förändringar i lungorna som tecken på GLILD
- PET CT-thorax och buk - visar i vilka organ aktivitet föreligger. Diagnosen GLILD kan ställas med PET CT. Ej nödvändigt med lungbiopsi.
- Innan diagnos kan ställas måste andra tillstånd uteslutas, t ex infektion och malignitet. Vid aktiva körtlar i PET CT-undersökning ska alltid hematologisk malignitet, såsom lymfom, övervägas som differentialdiagnos
- Bronkoskopi/BAL bör göras, inkl mikrobiologi och celldifferentiering
- Vid stigande GT och ALP bör leversjukdomen NRH (nodulär regenerativ hyperplasi) /porto-sinusoidal vaskulär sjukdom övervägas. NRH är ett tillstånd, med oklar etiologi, som kan uppkomma vid GLILD och ger ökad risk för portal hypertension
- Överväg remiss till leverspecialist med önskemål om fortsatta kontroller samt ställningstagande till gastroskopi för att utesluta esofagusvaricer
- Vid misstanke på lymfocytinfiltration i specifika organ ska riktad utredning göras

Behandling

Patient med symptomgivande GLILD ska erbjudas immunsuppressiv behandling. I nuläget föreligger ingen konsensus avseende vilken typ av läkemedel som ska användas.

Sannolikt föreligger högre risk för snabbt återinsjuknande i GLILD vid monoterapi med prednisolon. Kombinationsbehandling med rituximab bör övervägas.

- 1. Prednisolon** är första behandlingssteget. Ofta krävs behandling under 12-18 månader eller längre. Om symtomen försämras och löslig IL2-receptor ökar vid dossänkning kan det vara aktuellt att höja till den dos som motsvarar den som senast höll sjukdomen under kontroll. Eftersträva en så låg dos som möjligt (<7,5 mg/dag). Viktigt att behandlande läkare följer riktlinjer för patienter med behov av långvarig prednisolonbehandling, t ex bentäthetsmätning (ställningstagande till kalcium, D-vitamin, alendronsyra mm), glukoskontroller, blodtryckskontroller och profylax med protonpumpshämmare. Nedan prednisolonschema kan användas. Grundregeln är att samma dos ges till alla vuxna patienter.

Prednisolonschema till vuxna patienter		PCP profylax
Vecka 1-2	30 mg på morgonen	+ Trimetoprim-sulfa profylax
Vecka 3-4	25 mg på morgonen	+ Trimetoprim-sulfa profylax
Vecka 5-6	20 mg på morgonen	+ Trimetoprim-sulfa profylax
3 månader	15 mg på morgonen	+ Trimetoprim-sulfa profylax
6 månader	10 mg på morgonen	Ev Trimetoprim-sulfa profylax
1 månad	5 mg på morgonen	-
1 månad	2,5 mg på morgonen	-

- 2. Rituximab** Efter 1-2 månaders behandling med prednisolon startas behandling. Viktigt att behandlande läkare följer riktlinjer inför behandling med rituximab, t.ex. screening för infektioner såsom TBC och hepatit (Obs! serologier kan vara felaktigt negativa, ta PCR), premedicinering, överväga vaccinationer och råd om preventivmedel till fertil kvinna. Efter startad rituximabbehandling måste patienten kontinuerligt observeras avseende infektioner. Nedan rituximabschema kan användas. Grundregeln är att samma dos ges till alla vuxna patienter.

Dos 1	Intervall till nästa dos	Dos 2	Intervall till nästa dos	Dos 3	Intervall till nästa dos	Ev dos 4
1000 mg	2 veckor	1000 mg	6 månader	1000 mg	6 månader	1000 mg

Kontroller

- Regelbundna kontroller av inflammationsmarkörer (löslig IL2-receptor, beta2-mikroglobulin, ferritin, SAA, CRP och SR)
- Regelbunden uppföljning av kliniskt mående
- Vid utebliven förbättring kan tillägg av t ex azathioprin eller mykofenolatmofetil ges

6 - 8 månader efter start rituximab

- Behandlingseffekt säkerställs med PETCT thorax och buk (alt HRCT)
- Lungfunktion

Referenser

1. Chase NM, Verbsky JW, Hintermeyer MK, *et al.* **Use of combination chemotherapy for treatment of granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in patients with common variable immunodeficiency (CVID).** *J Clin Immunol.* 2013
2. Hurst JR, Verma N, Lowe D, *et al.* **British Lung Foundation/United Kingdom Primary Immunodeficiency Network Consensus Statement on the Definition, Diagnosis, and Management of Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease in Common Variable Immunodeficiency Disorders.** *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017
3. Lamers OAC, Smits BM, Leavis HL, *et al.* **Treatment Strategies for GLILD in Common Variable Immunodeficiency: A Systematic Review.** *Front Immunol.* 2021
4. Smits B, Goldacker S, Seneviratne S, Malphettes M, *et al.* **The efficacy and safety of systemic corticosteroids as first line treatment for granulomatous lymphocytic interstitial lung disease.** *J Allergy Clin Immunol.* 2022
5. Verbsky JW, Hintermeyer MK, Simpson PM, *et al.* **Rituximab and antimetabolite treatment of granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease in common variable immunodeficiency.** *J Allergy Clin Immunol.* 2021

Aktiverat PI3K δ -syndrom (APDS/PASLI)

ICD-10: D81.8

OMIM 615513 (*PIK3CD*), 616005 (*PIK3R1*) 158350 (*PTEN*)

Incidens: Okänd

Definition

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 fosfatitylinositolkinaser och som är viktig både för T- och B-cellernas funktion.

- Orsakas av en aktiverande sjukdomsorsakande variant i *PIK3CD* eller en inaktiverande sjukdomsorsakande variant *PIK3R1*, vilka kodar för de två subenheterna p110 δ (*PIK3CD*) och p85 α (*PIK3R1*) som tillsammans bildar fosfatitylinositol-3-fosfat-deltakomplexet (PI3K δ). En inaktiverande sjukdomsorsakande variant i *PTEN* som kodar för fosfatase and tensin homolog kan också ge en APDS liknande immunologisk sjukdom som en del i syndromet PHTS (PTEN Hamartoma Tumour Syndrome) som bland annat innefattar solida tumörer, makrocefali, utvecklingsförsening och autism.
- Delas i vissa sammanhang in i APDS1 orsakat av varianter i *PIK3CD*, APDS2 orsakat av varianter i *PIK3R1* och APDS-L orsakat av varianter i *PTEN*.
- Alla tre typerna av APDS (APDS1, APDS2 och APDS-L) har ett autosomt dominant nedärvningsmönster.

SÄKER DIAGNOS

Påvisande av sjukdomsorsakande variant i *PIK3CD*, *PIK3R1* eller *PTEN*.

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 sjukdomsorsakande variant i *PGM3*-genen
- CVID
- Andra monogena former av hypogammaglobulinemi
- Transient hypogammaglobulinemia

Sjukdomspanorama/Fynd

Den kliniska bilden domineras av ökad frekvens och svårighetsgrad av infektioner orsakade av bakterier och virus, lymfoproliferation och autoimmunitet 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*
- 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 hepato/splenomegali
- Ökad förekomst av autoimmuna sjukdomar, framför allt autoimmuna cytopenier (neutropeni, trombocytopeni och hemolytisk anemi), men även organspecifik autoimmunitet som till exempel tyreoidit, glomerulonefrit och juvenil artrit
- Autoimmun enteropati eller kronisk diarré
- Bronkiektasier sekundärt till återkommande luftvägsinfektioner
- Hörselnedsättning sekundärt till återkommande öroninfektioner
- Intellectuell funktionsnedsättning
- Autism
- Ökad risk för lymfom (framför allt EBV-associerade)
- Kortvuxenhet och mikrocefali har rapporterats vid APDS2
- Makrocefali (APDS1 och APDS-L)

Typiska fynd vid utvidgad analys av lymfocytpopulationer:

- Lågt antal CD4+ T-celler
- Låg andel naiva och RTE CD4+ T-celler
- Ökad andel aktiverade CD8+ effektor T-celler
- Omvänd CD4+/CD8+-kvot
- Lågt antal B-celler, förvärras med tiden
- Ökad andel transitionella B-celler
- Låg andel klassbytt minnes B-celler

Typiska fynd vid analys av immunglobuliner:

- Lågt eller normalt IgG
- IgG-subklassbrist (särskilt IgG2)
- Förhöjt eller normalt IgM
- Lågt eller normalt 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
- IgG, IgA, IgM
- IgG subklasser (IgG1, IgG2, IgG3 och IgG4)
- Analys av specifika antikroppar mot vaccinationsantigen
- Komplementanalys (Funktionell analys av klassiska, alternativa och eventuellt lektinvägen)
- Utvidgad T- och B-cells lymfocytkarakterisering med flödescytometri
- Helgenomsekvensering (WGS) eller specifik DNA-analys

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 IgG värden, >10 g/l som dalvärde. Höga serumkoncentrationer av IgG minskar risken för bakteriella infektioner. Se avsnittet om immunglobulinbehandling för mer information.

ÖVRIG BEHANDLING:

- Adekvat antibiotikabehandling vid infektioner
- Vid behov förebyggande långtidsbehandling med lämpligt antibiotikum
- Andningsvård vid kronisk lungskada
- Levande vacciner är kontraindicerade
- Sirolimus efter individuell bedömning
- Behandlingsstudier med specifika PI3Kδ hämmare pågår
- Hematopoetisk stamcellstransplantation efter individuell bedömning

Kontroller

Var 6:e månad

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

Årligen

- Utvidgad T- och B-cells lymfocytkarakterisering med flödescytometri
- Lungfunktion, om möjligt med inertgasutsköljning

Referenser

- 1) Angulo I, Vadas O, Garvβon F, et al. **Phosphoinositide 3-kinase gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage.** Science. 2013
- 2) Avery DT, Kane A, Nguyen T et al. **Germline-activating mutations in PIK3CD compromise B cell development and function.** J Exp Med. 2018
- 3) Coulter TI, Chandra A, Bacon CM, et al **Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase syndrome: A large patient cohort study.** J Allergy Clin Immunol. 2017
- 4) Coulter TI, Cant AI. **The Treatment of Activated PI3Kδ Syndrome.** Front Immunol. 2018
- 5) 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
- 6) Deau MC, Heurtier L, Frange P, et al. **A human immunodeficiency caused by mutation in the PIK3R1 gene.** J Clin Invest. 2014
- 7) Elgizouli M, Lowe DM, Speckmann C, et al. **Activating PI3Kδ mutations in a cohort of 669 patients with primary immunodeficiency.** Clin Exp Immunol. 2016
- 8) Jamee M, Moniri S, Zaki-Dizaji M, et al. **Clinical, Immunological, and Genetic Features in Patients with Activated PI3K Syndrome (APDS): a Systematic Review.** Clin Rev Allergy Immunol. 2020
- 9) Lucas CL, Chandra A, Nejentsev S, et al. **PI3K and primary immunodeficiencies.** Nat Rev Immunol. 2016
- 10) Lucas CL, Kuehn HS, Zhao F, et al. **Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI(3)K catalytic subunit p110 result in T cell senescence and human immunodeficiency.** Nat Immunol. 2014
- 11) Nunes-Santos CJ, Uzel G, Rosenzweig SD. **PI3K pathway defects leading to immunodeficiency and immune dysregulation.** J Allergy Clin Immunol. 2019
- 12) Takeda AJ, Zhang Y, Dornan GL, et al. **Novel PIK3CD mutations affecting N-terminal residues of p110δ cause activated PI3Kδ syndrome (APDS) in humans.** J Allergy Clin Immunol. 2017
- 13) Rao VK, Webster S, Dalm VASH et al. **Effective "activated PI3Kdelta syndrome"-targeted therapy with the PI3Kdelta inhibitor leniolisib.** Blood. 2017

IgG-subklassbrist

ICD-10: D80.3

Uppskattad prevalens hos vuxna: 1:250–500

Definition

- Minst två låga värden av samma IgG-subklass med minst 4 veckors intervall under infektionsfri period
- Barn >4 år. En del barn kan normalisera sitt IgG-subklassvärde några år senare, varför en definitiv diagnos inte bör ställas före 10 års ålder.

Tabell

Nedre gränsvärden (kan variera beroende på lokalt laboratorium) i serum för IgG-subklasserna IgG1, IgG2 och IgG3.

	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	<1,15 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

Differentialdiagnos

Se under avsnitt Differentialdiagnoser vid IgG och/eller IgA-brist.

Sjukdomspanorama/Fynd

- Kan sakna infektionsproblem
- 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
- IgG, IgA, IgM

- IgG-subklasser
- Proteinfraktioner (elfores)
- B12 och folat
- TSH och tyroxin (T4)

Vid luftvägsinfektion

- Sputum och/eller NPH-odling

INFÖR IMMUNGLOBULINBEHANDLING

- HBsAg och PCR avseende HIV och HCV

EFTER INDIVIDUELL BEDÖMNING

- Utredning av T-cellsberoende antikroppssvar - t.ex difteri/tetanus
- Utredning av T-cellsberoende antikroppssvar - t.ex pneumokocker*
- Vid behov vaccinera t ex med icke-konjungerat pneumokockvaccin (polysackaridvaccin som ger ett T-cellsberoende antikroppssvar) samt vaccin mot difteri/tetanus (T-cellsberoende antikroppssvar) därefter analysera på nytt specifika antikroppar mot vaccinationsantigen 4 veckor efter ovanstående vaccinationer.
- Komplementanalys (Funktionell analys av klassiska, alternativa och eventuellt den mannanbindande lektinvägen)
- Lungfunktion (dynamisk och statisk spirometri, samt diffusionskapacitet och om tillgång: inertgasutsköljning)
- Röntgen pulm, CT sinus

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 (på barn > 0,35 mg/l) och dessutom minst en tvåfaldig ökning, efter en vaccination, mot >70 % av serotyperna bedöms ha ett normalt svar. Det finns ingen konsensus avseende normalt svar på difteri/tetanus-vaccin heller.

*Pneumokocker kan analyseras på Klinisk Immunologi, Universitetssjukhuset i Lund, där serologi mot 23 pneumokockserotyper finns, se kapitel Pneumokockantikropsanalyser

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

Inför eventuell immunglobulinbehandling måste behandlingsbehovet dokumenteras.

- Patienten skall föra infektionsdagbok
- ≥4 antibiotikakrävande luftvägsinfektioner årligen
- Underliggande tecken på lungsjukdom/lungskada stärker behandlingsindikationen

IMMUNGLOBULINBEHANDLING

- Rekommenderad initial dos är 100 mg per kilo kroppsvikt/vecka givet som subkutana infusioner (SCiG) alternativt faciliterade subkutana infusioner (fSCiG) som ges var 3:e till 4:e vecka
- 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
- Vid svår lungfunktionsskada och fortsatt hög bakteriell infektionsfrekvens kan immunglobulindosen behöva ökas till motsvarande 150–200 mg per kg kroppsvikt/vecka

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 terapisvar på immunglobulinbehandling kan i vissa fall vara undantagna från behandlingsuppehåll
- Vid ökad frekvens av antibiotikakrävande luftvägsinfektioner (se ovan) under behandlingsuppehållet återinsättes immunglobulinbehandlingen. 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 infektioner med luftvägsodlingar (sputum och NPH) och vid behov blodprover (CRP och LPK) och röntgen.

ÖVRIG BEHANDLING

Vid behov kontakt med fysioterapeut, lungspecialist, dietist och/eller kurator.

Kontroller

VID IMMUNGLOBULINBEHANDLING

6 månader

- Hb, LPK, diff, TPK
- CRP
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- s-kreatinin
- IgG, IgA, IgM
- Utvärdering av infektionsfrekvens (t.ex via PIDCare)
- Som sekundärmått följs IgG, mätt som dalvärde

12 månader och därefter som årlig kontroll

- Hb, LPK, diff, TPK
- CRP
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- s-kreatinin
- IgG, IgA, IgM
- Utvärdering av infektionsfrekvens (t.ex via PIDCare)
- Lungfunktion
- Som sekundärmått följs IgG mätt som dalvärde

IgG-SUBKLASSBRIST UTAN IMMUNGLOBULINBEHANDLING

MED SYMPTOM

1–3 års intervall beroende på den kliniska bilden.

- Hb, LPK, diff, TPK
- CRP
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- s-kreatinin
- Utvärdering av infektionsfrekvens (via t.ex. PIDCare)
- Lungfunktion

UTAN SYMPTOM

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

Referenser

- 1) 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
- 2) Barton JC, Bertoli LF, Barton JC, *et al.* **Selective Subnormal IgG1 in 54 Adult Index Patients with Frequent or Severe Bacterial Respiratory Tract Infections.** *J Immunol Res.* 2016
- 3) Barton JC, Barton JC, Bertoli LF *et al* **Characterization of adult patients with IgG subclass deficiency and subnormal IgG2.** *PLoS One.* 2020
- 4) Jang JH, Kim JH, Park HS. **Current Issues in the Management of IgG Subclass Deficiencies in Adults With Chronic Respiratory Diseases.** *Allergy Asthma Immunol Res.* 2023.
- 5) Jolles S, Orange J.S, Gardulf A, *et al.* **Current treatment options with IgG for the individualization of care in patients with primary immunodeficiency disease.** *Clin Exp Immunol.* 2015
- 6) Lee H, Kovacs C, Mattman A, Hollander Z *et al* **The impact of IgG subclass deficiency on the risk of mortality in hospitalized patients with COPD.** *Respir Res.* 2022.
- 7) Kidon Iancovici M, Handzel TZ, Schwartz R, *et al.* **Symptomatic hypogammaglobulinemia in infancy and childhood – clinical outcome and in vitro immune responses.** *BMC Fam Pract* 2004
- 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

- 9) Olinder-Nielsen AM, Granert C, Forsberg P, et al. **Immunglobulin prophylaxis in 350 adults with IgG subclass deficiency and recurrent respiratory tract infections: A long-term follow-up.** *Scand Infect Dis* 2007
- 10) Ozkan H, Atlihan F, Genel F, et al: **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
- 11) Perez EE, Orange JS, Bonilla F et al **Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence.** *J Allergy Clin Immunol.* 2017
- 12) Schatorjé EJ, de Jong E, van Hout R et al. **The Challenge of IgG Subclass Deficiency and Specific Polysaccharide Antibody Deficiency--a Dutch Pediatric Cohort Study.** *J Clin Immunol.* 2016
- 13) Siber GR, Schur PH, Aisenberg AC, et al: **Correlation between serum IgG-2 concentrations and the antibody response to bacterial polysaccharide antigens.** *N Engl J Med* 1980.
- 14) European Society for Immunodeficiencies. **Registry Working Party Reporting website 2019.** Available from: <https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Reporting-website>.

IgA-brist

ICD-10: D80.2

Prevalens hos vuxna: 1:600

Definition

- IgA <0,07 g/l och normal nivå av IgM och normal eller förhöjd nivå av IgG
- Ålder >4 år
- Exklusionskriterier, se avsnittet Differentialdiagnoser

En del barn kan normalisera sitt IgA några år senare, varför en definitiv diagnos inte bör ställas före 12 års ålder

IgA-SÄNKNING

ICD-10: D80.6

- IgA mellan 0,07 g/l och nedre referensområdet för laboratoriet
- Ålder >4 års ålder
- Exklusionskriterier, se avsnittet Differentialdiagnoser

IgA sänkning saknar känd klinisk betydelse

Sjukdomspanorama/Fynd

- De flesta individer med IgA-brist mår bra och saknar symptom
- 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
- IgG, IgA, IgM
- IgG-subklasser
- B12 och folat
- TSH och tyroxin (T4)
- s-anti-transglutaminas antikroppar av IgG typ

EFTER INDIVIDUELL BEDÖMNING

- Screening för subklassspecifik antikroppsbrist
- Komplementanalys (Funktionell analys av klassiska, alternativa och eventuellt den mannanbindande lektinvägen)
- 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 att utreda för inflammatorisk tarmsjukdom eller 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 stödjer detta). För behandlingsstrategi, dosering och kontroller se avsnittet om IgG-subklassbrist

ÖVRIGT

Risken för en allvarlig reaktion efter transfusion med blod eller plasma till en patient med IgA-brist är mycket låg. Därför bedöms det inte vara nödvändigt att mäta anti-IgA antikroppar rutinmässigt hos patienter med IgA-brist. Om detta ändå analyseras av det kliniskt immunologiska laboratoriet och svaras ut rutinmässigt, vilket sker på en del ställen idag, rekommenderar vi att uppgifterna journalförs och att patienten får en kortfattad muntlig information om den mycket låga risken för problem vid transfusioner

Kontroller

VID SYM TOM

1–3 års intervall beroende på den kliniska bilden

- Hb, LPK, diff, TPK
- CRP
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- s-kreatinin

- IgG, IgA, IgM
- IgG-subklasser
- B12 och folat
- TSH och tyroxin (T4)
- Utvärdering av infektionsfrekvens (via t.ex. PIDCare)
- Tank på övriga autoimmuna tillstånd, såsom SLE, celiaki

UTAN SYMPTOM

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

REFERENSER

1. Abolhassani H, Gharib B, Shahinpour S, et al. **Autoimmunity in patients with selective IgA deficiency.** J Invest Allergol Clin Immunol 2015;
2. Aghamohammadi A, Mohammadi J, Parvaneh N, et al. **Progression of selective IgA deficiency to common variable immunodeficiency.** Int Arch Allergy Immunol 2008
3. Aghamohammadi A, Cheraghi T, Gharagozlou M, et al. **IgA deficiency: correlation between clinical and immunological phenotypes.** J Clin Immunol 2009
4. Edwards E, Razvi S, Cunningham-Rundles C. **IgA deficiency: Clinical correlates and responses to pneumococcal vaccine.** Clin Immunol 2004
5. 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
6. Jorgensen GH, Gardulf A, Sigurdsson MI, et al. **Clinical symptoms in adults with selective IgA deficiency: a case-control study.** J Clin Immunol 2013
7. Ludvigsson JF, Neovius M, Ye W, Hammarström L. **IgA deficiency and risk of cancer: a population-based matched cohort study.** J Clin Immunol 2015
8. McGowan KE, Lyon ME, Butzner JD. **Celiac disease and IgA deficiency: Complications of serological testing approaches encountered in the clinic.** Clin Chemistry 2008
9. Stiehm ER. **The four most common pediatric immunodeficiencies.** J Immunotoxicol 2008
10. Wang N, Shen N, Vyse TJ, et al. **Selective IgA deficiency in autoimmune diseases.** Mol Med 2011
11. Yel L. **Selective IgA deficiency.** J Clin Immunol 2010

Specifik antikroppsbrist

ICD-10: D80.8

Prevalens okänd, uppskattas till 1:10 000

Bland barn > 2 år utredda för återkommande infektioner har 5-10% har specifik antikroppsbrist.

Bland vuxna, vid kronisk rinosinuit: 12-40 %; vid kronisk pneumoni: 8%.

Definition

Nedsatt antikroppssvar mot polysackaridantigen, t.ex. *Streptococcus pneumoniae* eller *Haemophilus influenzae* typ B, trots normalt s-IgG och s-IgG-subklasser samt normalt svar mot proteinantigen (konjugerade vacciner).

För *Streptococcus pneumoniae*:

Förväntad nivå av serotypspecifika IgG-antikroppar mot pneumokocker efter vaccination har angivits ligga kring 1-1,3 mg/L eller högre vid normalt fungerande immunsvaret. Nivåer över 0,35 mg/L anses generellt ge skydd mot invasiv pneumokockinfektion, men högre nivåer behövs för otit, sinuit eller annan lokaliserad pneumokockinfektion.

- Under 2 års ålder avråds från testning (yngre barn svarar inte på polysackaridantigen)
- Mellan 2–5 års ålder: < 50 % av testade antigen visar skyddande nivå (se ovan) efter vaccination med polysackarid-vaccin
- Mellan 6 och 65 års ålder: <70 % av testade antigen visar skyddande nivåer (se ovan) efter vaccination med polysackarid-vaccin
- Över 65 års ålder finns inga bra studier för vad som är skyddande nivå, sannolikt lägre nivåer och något sämre svar kan vara fortfarande vara normalt

Obs! För optimal diagnostik bör patienten först vaccineras med okonjugerat pneumokockvaccin. Om patienten har fått konjugerat vaccin först, kan man utvärdera svaret efter vaccination mot de antigen som inte ingår i det konjugerade vaccinet

För *Haemophilus influenzae* typ B:

IgG-antikroppar över 1 mg/L ger långsiktigt skydd mot invasiv infektion. Korttidsskydd kan uppnås vid nivåer över 0,15 mg/L.

- 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 mg/L troligen långvarig immunitet för kapselförsedd H. influenzae typ B. Observera att de flesta bronkiter hos immunbristpatienter orsakas av icke kapslade H.influenzae och att vaccination med konjugerat Hib-vaccin inte skyddar dessa individer.
- Patienter med specifik antikroppsbrist förväntas svara normalt på konjugerade vacciner.

Sjukdomspanorama/Fynd

- Svåra o/e kroniska luftvägsinfektioner så som otit, sinuit, pneumoni
- Infektioner med kapslade bakterier (pneumokocker, haemophilus och meningokocker) är vanliga
- Ofta samsjuklighet i form av bronkiektasier, astma/allergi och interstitiell lungsjukdom.
- Autoimmunitet o/e bindvävssjukdomar kan i enstaka fall förekomma samtidigt

Utredning

- Infektionsdagbok
- Utredning i samråd med specialist inom PID

PROVTAGNING

- Hb, LPK, diff, TPK
- SR, CRP
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- s-kreatinin
- IgG, IgA, IgM
- IgG-subklasser
- Analys av antikroppar mot smittämnen patienten vaccinerats mot eller varit infekterad med t.ex. pneumokocker, H. influenzae, tetanus och polio
- Fraktionerade proteiner
- B12 och folat
- TSH och tyroxin (T4)
- Komplementanalys. (Funktionell analys av klassiska, alternativa och lektinvägen. För val av metoder se under Utredning i avsnittet om Komplementdefekter)
- Vaccinera t ex med icke-konjugerat pneumokockvaccin (polysackaridvaccin som ger ett T-cellsberoende antikroppssvar) därefter analysera på nytt specifika antikroppar mot vaccinationsantigen 4 veckor efter ovanstående vaccinationer.

*Pneumokocker kan analyseras på Klinisk Immunologi, Universitetssjukhuset i Lund, där serologi mot 23 pneumokockserotyper finns – se under rubriken ”Pneumokockantikropsanalyser”

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 första hand sputumodling tas

Var liberal med antibiotika och anpassa behandlingen efter resistensmönstret

Vid påvisat nedsatt immunsvär mot *S. pneumoniae* vaccinera patienten först med konjugerat pneumokockvaccin. Immunsväret kan kontrolleras efter 4 veckor.

Vid fortsatt hög infektionsfrekvens som säkerställs vid odling, kan profylaktisk antibiotikabehandling eller immunglobulinbehandling bli aktuellt.

Vid påvisat nedsatt svar mot *H. influenzae* typ B vaccineras med det konjugerade vaccinet och immunsväret kontrolleras efter 3–4 veckor. Immunsväret 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

Referenser

- 1) Ballou M, Paris K, de la Morena M. **Should Antibiotic Prophylaxis Be Routinely Used in Patients with Antibody-Mediated Primary Immunodeficiency?** J A C I Pract 2018
- 2) Daly TM, Hill HR. **Use and clinical interpretation of pneumococcal antibody measurements in the evaluation of humoral immune function.** Clin Vacc Immunol 2015
- 3) Estrada J, Najera M, Pounds N, et al. **Clinical and Serologic Response to the 23-valent Polysaccharide Pneumococcal Vaccine in Children and Teens with Recurrent Upper Respiratory Tract Infections and Selective Antibody Deficiency.** Pediatr Infect Dis J 2016
- 4) Joud Hajjar, Nguyen AL, Constantine G, et al. **Prophylactic Antibiotics Versus Immunoglobulin Replacement in Specific Antibody Deficiency.** J Clin Immunol 2020
- 5) Keswani A, Dunn NM, Manzur A, et al. **The Clinical Significance of Specific Antibody Deficiency (SAD) Severity in Chronic Rhinosinusitis (CRS).** J A C I Pract 2017
- 6) Kitcharoensakkul M, Kau AL, Bacharier LB, et al. **Using only a subset of pneumococcal serotypes is reliable for the diagnosis of specific antibody deficiency in children: A proof-of-concept study.** Pediatr Allergy Immunol 2019
- 7) 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
- 8) Perez E, Bonilla FA, Orange JS, Ballou M. **Specific Antibody Deficiency: Controversies in Diagnosis and Management.** Front Immunol 2017
- 9) Shin JJ, Liauw D, Siddiqui S, et al. **Immunological and Clinical Phenotyping in Primary Antibody Deficiencies: a Growing Disease Spectrum.** J Clin Immunol 2020
- 10) Smits BM, Kleine Budde I, de Vries E, et al. **Immunoglobulin Replacement Therapy Versus Antibiotic Prophylaxis as Treatment for Incomplete Primary Antibody Deficiency.** J Clin Immunol 2021
- 11) Song CH, Estevez D, Chernikova D, et al. **Low Baseline Pneumococcal Antibody Titers Predict Specific Antibody Deficiency, Increased Upper Respiratory Infections, and Allergy Sensitization.** Allergy Rhinol 2020
- 12) Stabler S, Lamblin C, Gaillard S et al, **High Frequency of Specific Polysaccharide Antibody Deficiency in Adults With Unexplained, Recurrent and/or Severe Infections With Encapsulated Bacteria.** Clin Infect Dis. 2023

Familjär hemofagocyterande lymfohistiocytos (FHL)

ICD-10: D76.1

OMIM 267700 (*FHL1*), 603553 (*FHL2*), 608898 (*FHL3*), 603552 (*FHL4*), 613101 (*FHL5*)

Incidens: 1:50000 nyfödda barn

Definition

Hemofagocyterande lymfohistiocytos är en grupp av sjukdomar som kännetecknas av defekt produktion av cytotoxiska granula i T-lymfocyter och NK-celler, vilket leder till defekt apoptos och hyperinflammation. Tillståndet drivs av ett cytokinpåslag, en "cytokinstorm", där bland annat IFN-gamma, TNF-alfa samt IL-2 är viktiga komponenter. Cytokinstormen leder i sin tur till en generell akut och mycket intensiv inflammatorisk reaktion med påverkan på många olika organ, t. ex benmärg, lever, mjälte, lungor och CNS.

Sjukdomen definieras genom påvisande av sjukdomsorsakande genvariation eller genom att minst 5 av 8 nedanstående kriterier uppfylls:

- 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

SÄKER DIAGNOS

Påvisande av sjukdomsorsakande varianter i homozygot eller compound heterozygot uppsättning i följande gener:

- 9q21.3-q22 (okänd)
- *PRF1* (perforin)
- *UNC13D* (UNC13D)
- *STX11* (syntacxin 11)
- *STXBP2* (syntaxin binding protein 2)

Differentialdiagnos

- Sekundär hemofagocyterande lymfocytos (HLH), vilket kan vara associerat till malignitet, infektion, andra primära immunbrister och autoimmuna sjukdomar. Särskilt vanligt är sekundär HLH vid systemisk form av JIA och sjukdomen kallas då oftast makrofagaktiverande syndrom (MAS).
- Visceral leishmaniasis
- Lysosomalt surt lipasbrist (OMIM 278000)

Sjukdomspanorama/Fynd

- Typiska symtom är långdragen oklar feber med hepatosplenomegali och cytopeni. Hemofagocytos kan vara svårt att fastställa.
- Sjukdomen debuterar oftast under första levnadsåret och cirka 10 % debuterar redan neonatalt. Sen debut förekommer och oklara symtom som kan inge misstanke om annan primär immunbrist kan föregå insjuknande i FHL med flera år.
- Ferritin är en värdefull och lättanalyserad markör vid FHL. I kriterierna ingår ferritin >500 µg/l, men oftast är ferritin mycket högre och kan nå värden över 100 000 µg/l. Ett värde över 10 000 anses ha en mycket hög sensitivitet och specificitet för FLH.
- Höga nivåer av löslig IL2-receptor.
- T-lymfocyter och NK-celler uppvisar nedsatt cytotoxicitet.
- Inget av de kliniska fynden eller laboratorieavvikelserna är specifika för FHL, men den sammantagna kliniska bilden och kombinationen av avvikelser i laboratoriesvar ger diagnosen.
- Inflammation i CNS kan förekomma vid diagnos men kan också utvecklas övertid. En stor andel av patienterna drabbas av CNS engagemang (cirka 30-70%).

Utredning

- Allmänna blodprover: Blodstatus, B-celler, SR, CRP, fullständigt leverstatus, kreatinin, elektrolyter, triglycerider, fibrinogen och ferritin.
- Löslig IL2-receptor.
- T-lymfocyt- och NK-cells cytotoxicitet
- Benmärgsundersökning.
- DNA-analys med helgenomsekvensering

Tag omedelbar kontakt med regionklinik med särskilt kunnande om sjukdomen så snart misstanke om FHL uppkommit. Avvakta inte svar på utredning på hemorten då detta kan fördröja insättning av behandling.

Behandling

- För bot krävs hematopoietisk stamcellstransplantation, snarast efter att remission uppnåtts. I vissa fall kan en transplantation genomföras utan att remission uppnåtts.
- Utan behandling och hematopoietisk stamcellstransplantation är FHL en dödlig sjukdom.

- I Sverige används primärt ett internationellt behandlingsprotokoll, HLH-94. Induktionsterapi, med cytostatika (etoposid) i kombination med dexametason samt vid CNS-engagemang tillägg av intratekala injektioner med metotrexat o/e JAK inhibitorer
- Viktigt är att vid uppföljningen särskilt observera risk för CNS-skador efter hyperinflammation som engagerat CNS.

Kontroller

Efter stamcellstransplantationen är patienterna i behov av initialt täta kontroller som efterhand oftast kan glesas ut till årliga kontroller. Särskilda komplikationer att beakta efter stamcellstransplantation är akut och kronisk graft-versus-host disease samt risk för rejektion.

Referenser

1. Bode SF, Ammann S, Al-Herz W, et al; **Inborn Errors Working Party of the EBMT. The syndrome of hemophagocytic lymphohistiocytosis in primary immunodeficiencies: implications for differential diagnosis and pathogenesis.** *Haematologica*. 2015
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
3. Canna SW, Marsh RA. **Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis.** *Blood*. 2020
4. Henter J-I, Horne AC, Aricó M, et al. **HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis.** *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124-131.
5. 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.
6. Horne AC, Wickström R, Jordan MB, et al. **How to treat involvement of the central nervous system in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis.** *Curr Treat Options Neurol*. 2017 Jan;19(1):3.
7. Merli P, Quintarelli C, Strocchio L, Locatelli F. **The role of interferon-gamma and its signaling pathway in pediatric hematological disorders.** *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68:e28900.
8. Pagel J, Beutel K, Lehmsberg 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
9. 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

Chédiak Higashis syndrom (CHS)

ICD-10: E70.3

OMIM 214500 (CHS)

Incidens: uppskattad till 1:1 000 000 nyfödda barn

Definition

Chédiak Higashis syndrom orsakas av sjukdomsorsakande varianter i *LYST* och är en autosomt recessiv nedärvd sjukdom. Patognomnt för CHS är förekomst av stora lysosomer och abnorma granula i flera olika typer av celler.

Sjukdomsorsakande varianter i *LYST* orsakar en mikrotubulipolymeriseringsdefekt, vilket påverkar bildning av fagosomer och granula i flera olika typer av celler. Detta leder bland annat till infektionskänslighet, okulokutan albinism samt lymfoproliferation med hyperinflammation och hemofagocytos (vilket i litteraturen benämns som "accelererad fas").

SÄKER DIAGNOS

Påvisande av sjukdomsorsakande varianter i homozygot eller compound heterozygot uppsättning i *LYST*.

Differentialdiagnos

- Griscellis syndrom typ 2 (OMIM 607624)
- Hermansky Pudlaks syndrom typ 3 (OMIM 614072)

Sjukdomspanorama/Fynd

- Partiell okulokutan albinism med silverfärgat hår, fotofobi och solkänslighet.
- Infektionskänslighet, vanligtvis bakteriella infektioner.
- Progredierande perifer neuropati och neurodegeneration.
- Neutropeni
- 85% utvecklar accelererad fas med pancytopeni, feber, hepatosplenomegali och hemofagocytos i lever, mjälte och lymfkörtlar orsakat av okontrollerad aktivering av T-lymfocyter och makrofager.
- Ökad risk för malignitet (lymfom)

Utredning

- Blodprover: Blodstatus, B-celler, SR, CRP, fullständigt leverstatus, krea, elektrolyter.
- Immunologisk utredning: IgG, IgA, IgM, lymfocytpopulationer.
- Benmärgsundersökning: Stora inklusionskroppar (lysosomer) i de myeloida cellerna.
- Undersökning av hår visar jämn distribution av stora melaningranula (men inte klumpar av melanin som vid Griscellis syndrom).
- DNA-sekvensering av *LYST*.

Behandling

- Symptomatisk behandling med antibiotika av infektioner och regelbundna vaccinationer är viktig för att förhindra sekundära komplikationer.
- Den enda behandling som botar de hematologiska och immunologiska defekterna är hematopoietisk stamcellstransplantation, men det förhindrar inte de progredierande neurologiska symptom som kännetecknar sjukdomen.
- Hematopoietisk stamcellstransplantation bör genomföras så snart diagnosen är fastställd, helst innan patienten utvecklar en accelererad fas.
- Behandling av "accelererad fas" är densamma som vid familjär hemofagocyterande lymfocytos.

Kontroller

Efter stamcellstransplantation är patienterna i behov av initialt täta kontroller som efterhand oftast kan glesas ut till årliga kontroller. Särskilda komplikationer att beakta efter stamcellstransplantation är akut och kronisk graft-versus-host disease samt risk för avstötning.

Referenser

1. Antunes H, Pereira A, Cunha I. **Chediak-Higashi syndrome: pathognomonic feature.** *Lancet.* 2013;382:1514.
2. Introne W, Boissy RE, Gahl WA. **Clinical, molecular, and cell biological aspects of Chediak-Higashi syndrome.** *Mol Genet Metab.* 1999 Oct;68(2):283-303.
3. Kaplan J, De Domenico I, Ward DM. **Chediak-Higashi syndrome.** *Curr Opin Hematol.* 2008 Jan. 15(1):22-9.
4. Liang JS, Lu MY, Tsai MJ, Lin DT, Lin KH. **Bone marrow transplantation from an HLA-matched unrelated donor for treatment of Chediak-Higashi syndrome.** *J Formos Med Assoc.* 2000 Jun. 99(6):499-502.
5. Maaloul I, Telmoudi J, Chabchoub I, Ayadi L, Kamoun TH, Boudawara T, et al. **Chediak-Higashi syndrome presenting in accelerated phase: A case report and literature review.** *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2015.
6. 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.
7. Wang Z, Liang Y, Xu Z. **Silvery Gray Hair: A Clue to Diagnosing Chédiak-Higashi Syndrome.** *J Pediatr.* 2019 Jun. 209:255-255.

Griscellis syndrom typ 2

ICD-10: E70.3

OMIM 607624 (GS2)

Incidens: uppskattad till cirka 1:1 000 000 nyfödda barn

Definition

- Griscellis syndrom typ 2 orsakas av sjukdomsorsakande varianter i *RAB27A* och är en autosomalt recessiv nedärvd sjukdom
- Det finns tre former av Griscellis syndrom: typ 1, 2 och 3, men endast GS2 uppvisar immunologisk dysreglering
- *RAB27A* kodar för Rab27A som tillsammans med två andra proteiner transporterar melanosomerna ut till melanocyternas periferi. Vid sjukdomsorsakande variant i *RAB27A* ackumuleras melanosomer i melanocyterna, vilket förklarar den partiella albinismen. Tillsammans med andra proteiner är Rab27A också nödvändig för transport av de cytolytiska granula i cytotoxiska T-celler, vilket förklarar immundysreglering och hemofagocytos

SÄKER DIAGNOS

Påvisande av sjukdomsorsakande varianter i homozygot eller compound heterozygot uppsättning i *RAB27A*.

Differentialdiagnos

- Chédiak-Higashis syndrom
- Hermansky Pudlaks syndrom typ 3

Sjukdomspanorama/Fynd

- Partiell albinism med silvergrått hår, men det finns också de som saknar albinism
- Infektionskänslighet med framför allt pyogena infektioner
- Cytopeni (neutropeni, trombocytopeni)
- Hepatosplenomegali
- Hypogammaglobulinemi
- Hemofagocyterande syndrom med hyperinflammation orsakad av okontrollerad aktivering av T-lymfocyter och makrofager
- T-lymfocyter med minskad cytotoxicitet
- Neurologiska symptom i form av neurodegeneration (sannolikt sekundärt till hyperinflammation), kramper och spasticitet. Neurologiska symptom förekommer framför allt vid Griscellis syndrom typ 1, men finns beskrivet även vid Griscellis syndrom typ 2

Utredning

- Allmänna blodprover: Blodstatus, B-celler, SR, CRP, fullständigt leverstatus, kreatinin, elektrolyter
- Immunologisk utredning: IgG, IgA, IgM
- Immunfenotypning - utvidgad panel av T- och B-celler
- Benmärgsundersökning
- Undersökning av hår visar ojämnt distribuerade klumpar av melanin. Typisk bild vid belysning av polariserat ljus DNA-sekvensering av *RAB27A*

Behandling

- Den enda botande behandlingen är hematopoietisk stamcellstransplantation
- Hematopoietisk stamcellstransplantation bör genomföras så snart diagnosen är fastställd
- Behandling av hemofagocytos är densamma som vid familjär hemofagocyterande lymfohistiocytos

Kontroller

Efter stamcellstransplantationen är patienterna i behov av initialt täta kontroller som efterhand oftast kan glesas ut till årliga kontroller. Särskilda komplikationer att beakta efter stamcellstransplantation är akut och kronisk graft-versus-host disease samt risk för rejektion.

Referenser

1. Al-Ahmari A, Al-Ghoniaim A, Al-Mansoori M, et al. **Hematopoietic SCT in children with Griscelli syndrome: a single-center experience.** Bone Marrow Transplant. 2010;45:1294-9.
2. Griscelli C, Durandy A, Guy-Grand D, et al. **“A syndrome associating partial albinism and immunodeficiency”.** Am. J. Med. 1978; 65:691–702. 3
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.
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.
5. Russ A, Mack J, Green-Murphy A, et al. **Griscelli Type 2 Syndrome and Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Sisters With the Same mutation but Different Presentations.** J Pediatr Hematol Oncol 2019 Aug;41(6):473-477.
6. Woodward KE, Shah RM, Benseler S, Wei XC, et al. **Considering immunologic and genetic evaluation for HLH in neuroinflammation: A case of Griscelli syndrome type 2 with neurological symptoms and a lack of albinism.** Pediatr Blood Cancer 2020 Aug;67(8):e28312.

Autoimmun polyendokrinopati, candidiasis, ektodermal dysplasi (APECED)

(Autoimmunt polyendokrint syndrom typ 1/APS1)

ICD-10: E31.0 OMIM: 240300

Incidens: cirka 2–3:1000 000 nyfödda,

Prevalens i Finland 4:100 000

Definition

Orsaken är sjukdomsorsakande variant 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

Ärftligheten är huvudsakligen autosomt recessiv. Enstaka familjer med mildare varianter av APECED med dominant ärftlighetsgång är beskrivna.

SÄKER DIAGNOS

- Två av följande tre: mukokutan candidiasis, hypoparatyreoidism och Addisons sjukdom
eller
- Ett av de tre ovanstående fynden om syskon har säker diagnos
eller
- Påvisade bialleliska sjukdomsalstrande varianter i AIRE

MÖJLIG DIAGNOS

- Ett av mukokutan candidiasis, hypoparatyreoidism eller Addisons sjukdom och åtminstone ett av symtomen kronisk diarré, keratit, urtikarialikande utslag med feber, svår förstoppning, autoimmun hepatit, vitiligo, alopeci eller emaljhypoplasi
- Något av huvudsymtomen plus påvisande av autoantikroppar mot typ I interferoner
- Något av huvudsymtomen och påvisande av autoantikroppar 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

- Personer med APECED utvecklar i genomsnitt 8-10 komponenter i syndromet. Förloppet och antalet manifestationer varierar mycket – också inom samma familj.
- Den klassiska kliniska triaden som ses hos 70% av patienterna någon gång under livet är:
 - Autoimmun hypoparatyreoidism med debut under barndomen eller tidigt i vuxen ålder
 - Autoimmun Addisons sjukdom
 - Kronisk mukokutan candidiasis, men inte invasiva candidainfektioner
- Utöver denna triad förekommer i varierande grad bland annat följande symtom: autoimmun hepatit, autoimmun pneumonit, malabsorption, kroniska diarréer, svår förstoppning, pernicios anemi, alopeci, vitiligo, primär hypogonadism, emaljhypoplasier, nageldystrofier och andra hudförändringar, urtikarialikande utslag med samtidig feber, tyreoidit, celiaki, typ 1 diabetes och aspleni
- Sjukdomen kompliceras ofta med bronkiektasier, fulminant autoimmun hepatit, interstitiell nefrit samt ökad förekomst av oral och esofageal cancer
- Många olika autoantikroppar kan påvisas, inte bara mot endokrina organ utan också mot många cytokiner

OBS! Patienter med APECED har stor risk att utveckla livshotande sjukdom vid infektion med SARS-Cov2 pga IFN typ1-autoantikroppar

Utredning

- Påvisande av olika autoantikroppar i serum, särskilt autoantikroppar mot typ 1 interferoner (α , ω) som finns hos i princip alla patienter med APECED
- Påvisande av candida i odling från hud och slemhinnor
- Riktade utredningar av organfunktioner utifrån symtombild
- Utvidgad T- och B-cells lymfocytkaraktisering med flödescytometri
- Helgenomsekvensering alternativt riktad DNA-analys av *AIRE*

Behandling

- Symtomatisk substitutionsbehandling av hormonbrister (kalcium, vitamin D, kortiko- och mineralkortikoider etc.)
- Långvarig peroral behandling med azolpreparat för candidainfektioner
- Immunmodulerande behandling tex ruxolitinib vid enterit, autoimmun hepatit, pneumonit, interstitiell nefrit etc.
- Inför operation tänk på att kontrollera kalcium och binjurefunktion
- Erbjud familjen stöd av kurator och/eller psykolog om behov finns
- Årlig vaccination mot influensa och SARS-CoV2

OBS! Ska inte få vaccin mot gula feber, däremot går bra att vaccinera mot varicella och mässling.

Kontroller

- Hb, LPK, diff, TPK
- ASAT, ALAT, LD och ALP
- s-kreatinin, calcium, fosfat, PTH
- Kompletterande prover, kliniska kontroller och andra typer av undersökningar 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. Beroende på manifestationer behövs ofta samverkan med till exempel gastroenterolog, lungspecialist, nefrolog och tandläkare

Referenser

- 1) Abramson J, Husebye ES. **Autoimmune regulator and self-tolerance - molecular and clinical aspects.** Immunol Rev. 2016
- 2) Bastard P, Rosen LB, Zhang Q et al. **Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19** Science 2020
- 3) Constantine GM, Lionakis MS. **Lessons from primary immunodeficiencies: Autoimmune regulator and autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy.** Immunol Rev. 2019
- 4) Ferré EMN, Schmitt MM, Lionakis MS. **Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy.** Front Pediatr. 2021
- 5) Ferre EM, Rose SR, Rosenzweig SD et al. **Redefined clinical features and diagnostic criteria in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy.** JCI Insight. 2016.
- 6) Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R, Kämpe O. **Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I.** J Intern Med 2009
- 7) Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O. **Autoimmune Polyendocrine Syndromes.** N Engl J Med. 2018
- 8) 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
- 9) Kisand K, Peterson P. **Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy.** J Clin Immunol. 2015
- 10) Kisand K, Peterson P. **Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy: known and novel aspects of the syndrome.** Ann N Y Acad Sci 2011
- 11) Lévy R, Escudier A, Bastard P et al. **Ruxolitinib Rescues Multiorgan Clinical Autoimmunity in Patients with APS-1.** J Clin Immunol. 2023
- 12) Oftedal BE, Hellesø A, Erichsen MM et al. **Dominant mutations in the Autoimmune Regulator AIRE Are Associated with Common Organ-Specific Autoimmune Diseases.** Immunity. 2015
- 13) Oikonomou V, Smith G, Constantine GM et al. **The Role of Interferon-gamma in Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1,** NEJM 2024
- 14) 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

Autoimmunt lymfoproliferativt syndrom (ALPS)

ICD-10: D72.8, D89.8

OMIM: 134638, 601762, 601763, 602457, 601859

Incidens: Ca 2-3 per 100 000 nyfödda

Definition

ALPS orsakas av defekt apoptos av lymfocyter, vilket medför lymfoproliferation och autoimmunitet.

I majoriteten av fallen orsakas ALPS av sjukdomsorsakande variant i genen *TNFRSF6* (medfödd eller förvärvad) som kodar för FAS, medan sjukdomsorsakande variant i generna *TNFRSF10* (kodar för FAS-ligand), *FADD*, *CASP8* och *CASP10* är mer sällsynta.

Även om ärftligheten oftast är autosomalt dominant finns sannolikt modifierande faktorer eller somatisk mutation i den andra allelen. I samma familj kan det finnas personer med samma variant av genen som inte har några symptom alls och de som har svår sjukdom.

Diagnostiska kriterier för ALPS (1–3 ska vara uppfyllda)

1.	Typiska symptom Kronisk lymfadenopati ± splenomegali ± autoimmun cytopeni ± lymfom
2.	Sjukdomsorsakande variant i någon av generna <i>FAS</i> , <i>FASLG</i> , <i>FADD</i> , <i>CASP8</i> el <i>CASP10</i>
3.	Tecken på defekt FAS-signalering (≥1 av A, B, C) A. Förhöjda biomarkörer i) Förhöjd sFAS-ligand och kobalamin (>1500 ng/l) eller DNT* >6% ii) Förhöjt kobalamin och IL-10 (>20 pg/ml) eller DNT* >6% iii) DNT* >10% B. Avvikande fynd vid test av FAS-medierad apoptos C. Ärftlighet för ALPS

*DNT dubbelnegativa T-celler (CD3+TCR $\alpha\beta$ +CD4-CD8-). Andel DNT beräknas som % av CD3+TCR $\alpha\beta$ +. En korrekt beräkning förutsätter ett normalt eller förhöjt lymfocytantal och att immunsuppression ej påbörjats enligt rubrik Behandling nedan.

Observera: Om genetisk analys utfaller negativt trots att klinisk bild och biomarkörer stämmer med ALPS rekommenderas sekvensering med ett större djup för att påvisa somatiska mutationer.

Differentialdiagnos

- Splenomegali av annan orsak till exempel malignitet och infektioner
- Autoimmuna cytopenier av annan orsak
- Andra immunbristsjukdomar såsom CVID och CID (tex CTLA-4 defekt, LRBA-defekt, STAT-3 GOF) kan ge lymfoproliferation och autoimmunitet och därmed kan de i tidigt skede likna ALPS, även om de inte brukar ge upphov till lika kraftigt förhöjda biomarkörer. Det är viktigt att skilja dessa tillstånd från ALPS, eftersom de på sikt kan ge allvarlig organpåverkan såsom inflammatorisk lungsjukdom, vilket inte är typiskt för ALPS.
- Ras associated lymphoproliferative disorder (RALD) orsakas av somatiska gain-of-function sjukdomsorsakande varianter i generna *KRAS* och *NRAS*. Monocytos är ett karaktäristiskt fynd.

Sjukdomspanorama/Fynd

- Medianålder vid symtomdebut är cirka 3 år med spridning från 0 till >30 år
- Nästan 100% utvecklar splenomegali och/eller 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, artrit och tarminflammation
- Ökad risk för B-cells malignitet och Non-Hodgkin lymfom
- Specifik antikroppsbrist och nedsatt svar på vaccinationer förekommer
- Hos vuxna ses ofta spontan förbättring av lymfadenopati men däremot inte av de autoimmuna fenomenen
- Kliniska tecken på ALPS kan saknas hos familjemedlemmar till personer med klinisk sjukdom trots att denna har samma sjukdomsorsakande variant

Utredning

Vid misstanke om ALPS ska kontakt tas med regionalt immunbristcentrum

PROVTAGNING

- Analys av dubbelnegativa T-celler. OBS att detta måste göras på TCR $\alpha\beta$ +celler, inte på hela T-cellspopulationen, då gamma/delta+ T-celler konstitutionellt är dubbelnegativa.
- IL-10 och kobalamin är enkla test som ofta är till god hjälp diagnostiskt
- Helgenomsekvensering, samt vid behov helexomsekvensering för att uppnå ett större djup vilket kan möjliggöra identifiering av somatiska genvarianter

Behandling

- Symtomatisk med filtrerade, bestrålade och CMV-negativa blodprodukter
- Sirolimus har ofta en dramatisk effekt på splenomegali, lymfkörtelförstoring och autoimmun cytopeni.
- I andra hand väljs mykofenolatmofetil, vilket sällan påverkar splenomegalin, men cytopenierna kan påverkas gynnsamt.
- I tredje hand kan kortikosteroider prövas och splenektomi kan också vara aktuellt.
- Autoimmuna sjukdomsmanifestationer såsom artrit och tarminflammation kan kräva att ovanstående läkemedel kombineras med exempelvis anti-TNF.
- I svåra fall hematopoietisk stamcellstransplantation.
- Erbjud familjen stöd av kurator och/eller psykolog om behov finns.
- Genetisk rådgivning.

Kontroller

- Hb, Lpk, diff, TPK
- Utifrån klinik, utredning av autoimmunitet, till exempel Coombs test (DAT/IAT).
- Följ mjält- och lymfkörtelstorlek
- Uppmärksamhet på eventuell lymfomutveckling

För de 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 barnk/vuxenklinik för vardagsvården.

Referenser

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
2. Fisher GH, Rosenberg FJ, Straus SE, et al. **Dominant interfering Fas gene mutation impairs apoptosis in a human autoimmune lymphoproliferative syndrome.** Cell, 1995
3. Holzelova E, Vonarbourg C, Stolzenberg MC, et al. **Autoimmune lymphoproliferative syndrome with somatic Fas mutations.** N Engl J Med 2004
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
5. Magerus A, Rensing-Ehl A, Rao VK, et al. **Autoimmune lymphoproliferative immunodeficiencies (ALPIDs): A proposed approach to redefining ALPS and other lymphoproliferative immune disorders.** J Allergy Clin Immunol. 2024
6. 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
7. Rao VK, Oliveira JB. **How I treat autoimmune lymphoproliferative syndrome.** Blood 2011
8. 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
9. 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

X-kromosombundet lymfoproliferativt syndrom (XLP1 och XLP2)

ICD-10: D82.3

OMIM 308240 (XLP1) och 300635 (XLP2)

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

Definition

XLP typ 1 orsakas av en sjukdomsorsakande variant i *SH2D1A* som kodar för SAP (SLAM-associerat protein). SAP är ett adaptorprotein nödvändigt för utveckling av cytotoxiska T-lymfocyter och NKT-celler och immunsystemets förmåga att bekämpa Epstein-Barr virus (EBV).

XLP typ 2 orsakas av en sjukdomsorsakande variant i *XIAP* 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.

XLP1 och XLP2 är X-bundet recessiva sjukdomar, vilket betyder att det i första hand drabbar pojkar. I ovanliga fall kan flickor med heterozygot sjukdomsorsakande variant uppvisa symptom om skev X-inaktivering föreligger.

SÄKER DIAGNOS

Påvisande av sjukdomsalstrande varianter i *SH2D1A* och *XIAP* hos i första hand pojkar.

Differentialdiagnos

- Alla former av IEI där hypogammaglobulinemi förekommer
- Annan IEI med sekundär utveckling av hemofagocyterande syndrom

Sjukdomspanorama/Fynd

XLP1

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

XLP2

- Utlöses oftast efter en EBV-infektion (60 % av fallen) eller herpesinfektion (t.ex. HHV6 och CMV); insjuknande i hemofagiskt syndrom
- Att även andra herpesvirus och i vissa fall utan dokumenterad infektion kan utlösa hemofagocytos; insjuknande sker ofta redan vid någon månads ålder
- Inflammatorisk tarmsjukdom, vanligen svår och terapieresistent
- Recidiverande splenomegali ofta associerad med feber. Anses kunna vara subklinisk form av hemofagocytos
- Hepatit

Utredning

- Fullständig blodstatus
- SR, CRP,
- Leverstatus
- Kreatinin och elektrolyter
- S-IgG, IgA, IgM
- Immunfenotypning - utvidgad panel av T- och B-celler
- Benmärgsundersökning.
- Utredning som vid familjär hemofagocyterande lymfocytos (FHL)
- DNA-sekvensering 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 stamcellstransplantation är patienterna i behov av initialt täta kontroller som efterhand oftast kan glesas ut till årliga kontroller. Särskilda komplikationer att beakta efter stamcellstransplantation är akut och kronisk graft-versus-host disease samt risk för rejektion.

Referenser

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
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.
4. Zhang K, Wakefield E, Marsh R. **Lymphoproliferative Disease, X-Linked.** [Updated 2016 Jun 30]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.

Svår medfödd neutropeni (SCN)

(Severe Congenital Neutropenia)

ICD-10: D70.9B

Incidens: 1 per 250 000 nyfödda

Definition

SÄKER DIAGNOS

Svår neutropeni (neutrofila $<0,5 \times 10^9/l$) samt påvisad sjukdomsorsakande variant i en av följande gener:

- *ELANE* OMIM 130130, 202700
- *HAX1* (= Kostmanns sjukdom), OMIM 605998, 610738
- *G6PC3* OMIM 611045, 612541
- *GFI1* OMIM 600871
- *WAS* (gain-of-function sjukdomsorsakande variant) OMIM 300299
- *CSF3R* (medfödd biallelisk sjukdomsorsakande varianter) OMIM 138971, 617014
- *JAGN1* OMIM 616022
- *VPS45* OMIM 615285
- *SRPRA* OMIM 182180
- *SPR19* OMIM 182175

TROLIG DIAGNOS

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

Differentialdiagnos

- 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 med duration 3–6 dagar. Neutrofila granulocyter sjunker ner till $0,1 \times 10^9/l$, däremellan normal eller subnormala värden. Fler än 90 % har sjukdomsorsakande variant i *ELANE*
- Kronisk idiopatisk neutropeni. Neutropenier som inte är kongenitala, immunologiska eller neoplastiska. Heterogen grupp med okänd etiologi
- Neutropeni vid annan immunbrist såsom immunglobulinbrist, hyper-IgM-syndromet, svår kombinerad immundefekt (retikulär dysgenesi eller som del av maternell engraftment med graft-versus-host-sjukdom vid andra former av SCID), WHIM-syndrom (karaktiseras av vårtor -Warts, Hypogammaglobulinemi, Infektioner och Myelokatexis - retention av mogna granulocyter i benmärgen) och GATA2 defekt

- 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 symtom
 - 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 3. 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, utvecklingsförstoring och ofta typiskt utseende
 - Barths syndrom. Karakteriseras av dilaterad kardiomyopati, muskelhypotoni och karnitinbrist
 - Pearsons syndrom. Karakteriseras bl.a av exokrin pankreasdysfunktion, kortvuxenhet, anemi
 - Cartilage hair hypoplasia. Karakteriseras av kortvuxenhet p.g.a. kondrodysplasi, tunt krusigt hår,
 - Fanconis anemi. Karakteriseras av benmärgssvikt med anemi, skelettanomali i radius och tummar

Sjukdomspanorama/Fynd

- Sjukdomsdebut vanligen första levnadsveckorna/-månaderna med svåra bakteriella infektioner som oftalit med sepsis
- Bakteriella infektioner (otit, pneumoni, tonsillit, sepsis eller osteomyelit) utgånga 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 monocytarna är drabbade som vid aplastisk anemi och iatrogen neutropeni efter cytostatikabehandling.

Utredning

Görs i samråd med specialist inom PID.

PROVTAGNING

- 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 t.ex monosomi 7 eller trisomi 21)
- IgG, IgA och IgM (SCN går ofta med förhöjda IgG- nivåer)
- Neutrofilspecifika antikroppar
- DNA-baserad diagnostik - myeloid genpanel

Behandling

- Substitution med humant rekombinant G-CSF (filgrastim eller lenograstim) i dos 5 µg/kg eller högre subkutant 1 gång per dag. Om 20 µg/kg eller mer krävs, delas dygnsdosen på två injektionstillfällen
- 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
- Full vaccinationstäckning inklusive vaccination mot pneumokocker, meningokocker och varicellae

ÖVRIG BEHANDLING

- Noggrann tandhygien, samt kontroller hos specialisttandläkare och 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 neutrofila mellan 1 och 1,5 (2) ×10⁹/l, vilket oftast räcker för skydd mot infektioner. OBS att lägre neutrofila 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) sjukdomsorsakande variant i generna *GSCFR* och *RUNX1* rekommenderas med tanke på risk för malignitetsutveckling
- Överväg DEXA-scanmätning då behandling med G-CSF kan ge osteopeni/osteoporos

Referenser

- 1) Bohn G, Welte K, Klein C. **Severe congenital neutropenia: new genes explain an old disease.** *Curr Opin Rheumatol* 2007
- 2) Boztug K, Järvinen PM, Salzer E, et al **JAGN1 deficiency causes aberrant myeloid cell homeostasis and congenital neutropenia.** *Nat Genet.* 2014
- 3) Boztug K and Klein G. **Genetic etiologies of severe congenital neutropenia.** *Curr Opinion Pediatr* 2011
- 4) Bux J. **Human neutrophil alloantigens.** *Vox Sang* 2008
- 5) Carlsson G, Van't Hooft I, Melin M, et al. **Central nervous system involvement in severe congenital neutropenia: neurological and neuropsychological abnormalities associated with specific HAX1 mutations.** *J Intern Med* 2008
- 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
- 7) Carlsson G, Winiarski J, Ljungman P, et al. **Hematopoietic stem cell transplantation in severe congenital neutropenia.** *Pediatr Blood Cancer* 2011
- 8) Dale DC, Bolyard AA, Schwinzer BG, et al. **The Severe Chronic Neutropenia International Registry: 10-year follow-up report.** *Support Cancer Ther* 2006
- 9) Dale DC, Person RE, Bolyard AA, et al. **Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia.** *Blood* 2000
- 10) Dobrewa W, Bielska M, Bąbol-Pokora K, Janczar S, Młynarski W. **Congenital neutropenia: From lab bench to clinic bedside and back.** *Mutat Res Rev Mutat Res .* 2024
- 11) Klein C, Grudzien M, Appaswamy G, et al. **HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease).** *Nat Genet* 2007
- 12) Monika I. Linder, Yoko Mizoguchi, Sebastian Hesse et al. **Human genetic defects in SRP19 and SRPRA cause severe congenital neutropenia with distinctive proteome changes** *Blood* 2023
- 13) Rosenberg PS, Alter BP, Link DC, et al. **Neutrophil elastase mutations and risk of leukaemia in severe congenital neutropenia.** *Br J Haematol* 2008
- 14) Triot A, Järvinen PM, Arostegui JI et al. **Inherited biallelic CSF3R mutations in severe congenital neutropenia.** *Blood.* 2014 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

Kronisk granulomatös sjukdom (CGD)

(Chronic granulomatous disease,)

ICD-10: D84.8

OMIM : 306400 CGDX; 233700 CGD1; 233710 CGD2; 613960 CGD3; 233690 CGD4

Incidens: cirka 1 : 100 000 nyfödda

Definition

X-kromosombunden CGD: Defekt i komponenten NOX2 (även kallad gp91^{phox}) av NADPH-oxidaset i fagocyter med sjukdomsorsakande variant i *NOX2* (kallas också *CYBB*)

Autosomt recessiv CGD: Defekt i en av komponenterna p47^{phox} (gen *NCF1*), p67^{phox} (gen *NCF2*), p22^{phox} (*CYBA*), p40^{phox} (*NCF4*) eller *CYBC1* (*CYBC1*) i NADPH-oxidaset i fagocyter

SÄKER DIAGNOS

Patient, oavsett kön, med utebliven eller nedsatt produktion av syreradikaler (ROS) i aktiverade neutrofiler samt ett av följande:

- Sjukdomsorsakande variant(er) i en av generna *NOX2*, *CYBA*, *NCF1*, *NCF4*, *NCF2* eller *CYBC1*
- Frånvaro av mRNA för en av ovan nämnda gener
- Maternella kusiner, morbröder eller systersöner till patient med X-kromosombunden CGD med avsaknad av ROS (reactive oxygen species)-produktion.

SANNOLIK DIAGNOS

Patient, oavsett kön, med utebliven eller nedsatt produktion av syreradikaler (ROS) i aktiverade neutrofiler samt ett eller fler av följande:

- Djupa infektioner såsom leverabscess, perianalabscess, lungabscess, adenit eller osteomyelit orsakad av *Staph. aureus*, *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacia*, *Nocardia*, candida- eller aspergillusarter
- Granulombildning i luftvägar, gastrointestinalt ffa i colon eller urogenitalt
- "Failure to thrive", hepatosplenomegali och/eller lymfadenopati
- Inkonklusiv genetik

Differentialdiagnos

- Leukocytadhesionsdefektsyndromen (LAD 1–3)
- RAC2 defekt
- Granulomatösa tillstånd, t.ex. Crohns sjukdom, tuberkulos, sarkoidos, Blaus syndrom
- Hyper-IgE-syndrom
- MSMD (Mendelian susceptibility to mycobacterial disease)

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 symtomdebut och även högre mortalitet
- Symtomdebut sker ofta under de första levnadsåren vid X-kromosombunden sjukdom. Senare symtomdebut förekommer oftare 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 lokalisationer och hud
- Infektioner med katalaspositiva bakterier, framför allt Staph. aureus, Serratia marcescens, gram-negativa tarmbakterier, Burkholderia cepacia, Nocardia sp, Chromobacterium violaceum och Francisella philomiragia. Svampinfektioner med i första hand aspergillus men även candida. Många andra mindre vanliga mikrobiologiska agens förekommer också
- Steril inflammation med granulombildning förekommer också, framför allt i inre organ såsom GI-kanal, lungor, urogenitalorgan och ögon.
- Crohn-liknande inflammation i tarmen, framför allt i kolon, med granulombildning och perianal fistelbildning. GI-symtom omfattar också buksmärta, icke infektiös diarré, orala afte, illamående, kräkningar och failure to thrive.
- Sekundär HLH (eller makrofagaktiverande syndrom) kan ibland utgöra en livshotande komplikation vid CGD
- Individuer med defekter i p40^{phox} (NCF4), har en mildare form av CGD som vanligtvis manifesterar med hudinfektioner med S. aureus samt hyperinflammation i t.ex. tarm, men de saknar de invasiva infektioner som annars är vanliga vid CGD

Speciella problem:

- Infektioner med Burkholderia cepacia komplexet som ofta är multiresistenta och svårödlade. Infektioner med aspergillusarter kan vara livshotande. Leverabscess med S. aureus. "Mulch pneumonitis" efter inhalation av nedbrutna organiska ämnen i aerosolform hos tidigare friska individer.
- Kvinnliga bärare av X-bunden CGD har ökad risk för autoimmuna sjukdomar såsom SLE, diskoid lupus, GI symtom och andra hudsymtom. Det förekommer också i denna grupp s.k. skev Lyonisering, med mer eller mindre utvecklad CGD-fenotyp

Utredning

Utförs i samarbete med erfaren specialist inom PID eller CGD.

PROVTAGNING

- Hb, LPK, diff, TPK
- SR, CRP
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- Helgenomsekvensering alternativt riktad analys

ROS-produktion undersöks med granulocytfunktionstest. Vid sjukdomsorsakande variant i någon av NOX2, CYBA, NCF1, NCF2 eller CYBC1 är ROS-produktionen vanligtvis helt utslagen, medan den är normal eller måttligt nedsatt vid NCF4 defekt.

EFTER INDIVIDUELL BEDÖMNING OCH BEROENDE PÅ SYMTOM

- Lungfunktion
- Lungröntgen, HRCT/MR lungor
- CT/MR/ultraljud inre organ
- Antikropps nivåer mot *Aspergillus fumigatus*

Undersök samtliga syskon då CGD ibland kan manifesteras sig sent.

Behandling

PROFYLAX

- Kontinuerlig profylax med trimetoprim-sulfa och itraconazol som oral lösning då den har bättre upptag. Posaconazol utgör alternativ om itraconazol ej fungerar
- Överväg profylax med gammainterferon

AKUTBEHANDLING VID INFEKTION

- Vid lokala infektioner, utför alltid aggressiv mikrobiologisk diagnostik (t.ex. biopsier och exempelvis BAL för bakterier, mykobakterier och svamp). Diagnostik riktad mot *Aspergillus* är viktigt.
- Starta snarast lämpliga empiriska antibiotika med täckning för både Gram-positiva och Gram-negativa bakterier. Inledningsvis blir det därmed oftast flera antibiotika. Med tanke på de ovanliga agens som kan förekomma, rekommenderas kontakt med specialist inom området och även mikrobiologiskt lab
- Använd företrädesvis antibiotika med god intracellulär penetration in i fagocyter efter odlings svar, exempelvis trimetoprim-sulfa, klindamycin, ciprofloxacin, rifampicin. Vid CGD krävs ofta mycket längre behandlingstider än normalt. Undvik penicilliner som har dålig penetrationsförmåga.
- *Aspergillus* infektion behandlas i första hand med vorikonazol (undvik kombination med rifampicin) alternativt isavuconazole, posaconazol eller ambisome
- Överväg granulocyttransfusioner under steroidskydd vid terapieresistenta och svåra infektioner
- Vid många infektioner bör antibiotika kombineras med kortikosteroider - 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

ÖVRIG BEHANDLING

- Hematopoietisk stamcellstransplantation (HSCT) vid X-kromosombunden sjukdom och autosomal CGD utförs helst så tidigt som möjligt. Den IBD-liknande sjukdom som förekommer vid CGD läker ut efter HSCT.
- Steroidbehandling är ofta aktuell vid inflammation i tarm, lunga och andra organ, speciellt vid leverabscess. Den ska ges i kombination med adekvat antibiotikaskydd
- TNF-alfa blockad skall EJ GES vid CGD kolit
- Erbjud familjen stöd av kurator/psykolog

Patienter med CGD skall EJ GES BCG-vaccin men kan få alla andra vacciner

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 infektioner.

Referenser

- 1) van den Berg JM, van Koppen E, Ahlin A, et al. **Chronic granulomatous disease: the European experience.** *PLoS ONE*. 2009
- 2) Hsin-Hui Yu, Yao-Hsu Yang 1 , Bor-Luen Chiang. **Chronis Granulomatous Disease: a Comprehensive Review** *Clin Rev Allergy Immunol* 2021
- 3) Justiz-Vaillant AA, Williams-Persad AF, Arozarena-Fundora R, **Chronic Granulomatous Disease (CGD): Commonly Associated Pathogens, Diagnosis and Treatment.** *Microorganisms*. 2023
- 4) Blumental S, Mouy R, Mahlaoui N, et al. **Invasive mold infections in chronic granulomatous disease: a 25-year retrospective survey.** *Clin Infectious Dis*. 2011
- 5) Bode SF, Ammann S, Al-Herz W, et al. **The syndrome of hemophagocytic lymphohistiocytosis in primary immunodeficiencies: implications for differential diagnosis and pathogenesis.** *Haematologica*. 2015
- 6) Battersby AC, Braggins H, Pearce MS et al. **Inflammatory and autoimmune manifestations in X linked carriers of chronic granulomatous disease in the United Kingdom.** *J Allergy Clin Immunol* 2017
- 7) LaBere B, Gutierrez MJ, Wright H et al. **Chronic Granulomatous Disease With Inflammatory Bowel Disease: Clinical Presentation, Treatment, and Outcomes From the USIDNET Registry.** *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022
- 8) Margolis DM, Melnick DA, Alling DW, Gallin JI. **Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in the management of chronic granulomatous disease.** *J Infect Dis*. 1990
- 9) Marciano BE, Zerbe CS, Falcone EL et al. **X-linked carriers of chronic granulomatous disease: illness, lyonization and stability.** *J Allergy Clin Immunol* 2017.
- 10) Gallin JI, Alling DW, Malech HL, et al. **Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease.** *N Engl J Med*. 2003
- 11) Marciano BE, Wesley R, De Carlo ES, et al. **Long-term interferon-gamma therapy for patients with chronic granulomatous disease.** *Clin Infect Dis*. 2004.
- 12) Leiding JW, Freeman AF, Marciano BE, et al. **Corticosteroid therapy for liver abscess in chronic granulomatous disease.** *Clin Infect Dis*. 2012.
- 13) Arnadottir GA, Norddahl GL, Gudmundsdottir S et al. **A homozygous loss-of-function mutation leading to CYBC1 deficiency causes chronic granulomatous disease.** *Nat Commun*. 2018
- 14) Annemarie van de Geer, Alejandro Nieto-Patlán, Douglas B Kuhns. **Inherited p40phox deficiency differs from classic chronic granulomatous disease.** *J Clin Invest* 2018
- 15) Chiesa R, Wang J, Blok HJ et al. **Hematopoietic cell transplantation in chronic granulomatous disease: a study of 712 children and adults.** *Blood*. 2020
- 16) Gungör T, Chiesa R. **Cellular Therapies in Chronic Granulomatous Disease** *Frontiers in Pediatrics*. 2020

Immundefekt med ökad känslighet för mykobakterier (MSMD)

(Mendelian susceptibility to mycobacterial disease)

ICD-10: D82.8

Incidens: Okänd

Definition

Tillstånd med defekter med nedsatt IFN- γ -medierad immunitet. Orsaken är sjukdomsorsakande varianter i en av idag (2024) 9 kända gener som är involverade i interleukin-12/23- (IL-12/IL-23) beroende IFN- γ -signalering.

- Autosomt recessiv ärftlighet vid sjukdomsorsakande variant i någon av generna *IL12RB1*, *IL12B*, *IFNGR1*, *IFNGR2*, *ISG15*
- Autosomt dominant ärftlighet vid sjukdomsorsakande variant i någon av generna *STAT1*, *IRF8*
- X-kromosombunden ärftlighet kan i sällsynta fall förekomma vid vissa speciella sjukdomsorsakande varianter i *CYBB* och *IKBKG* (kodar för NEMO)

Sjukdomspanorama/Fynd

- MSMD är oftast, men inte alltid, symtomatisk
- Sjukdomsorsakande varianterna kan ge både partiell och komplett defekt av IFN- γ -medierad immunitet
- Kännetecknas av selektivt ökad mottaglighet för mykobakterieinfektioner inklusive atypiska mykobakterier samt BCG-stammen
- Ökad risk för infektion med *Salmonella* och *Candida albicans* samt något ökad risk även för intracellulära mikrober (*Nocardia*, *Paracoccidioidomyces*, *Histoplasma* och *Leishmania*) som kräver liknande immunologiskt försvar som mykobakterier
- Kompletta brister av IFN- γ R1 och IFN- γ R2 är associerade med allvarliga mykobakteriella sjukdomar med en tidig debut
- Partiella brister av IFN- γ R1, IFN- γ R2, och STAT-1, liksom kompletta IL-12p40- och IL-12R β 1-brister, är förknippade med en senare debut och en bättre prognos
- Sjukdomsorsakande varianter i *IKBKG* ger ökad risk för infektioner i varierande grad och endast vissa sjukdomsorsakande varianter är förenade med specifik känslighet för mykobakterier
- Sjukdomsorsakande varianter i *CYBB* ger X-kromosombunden CGD, men vissa sjukdomsorsakande varianter 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 vägledning

Behandling

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

ÖVRIG BEHANDLING

- Erbjud familjen stöd

PROFYLAX

- BCG-vaccination är kontraindicerat
- Eventuellt profylaktisk antibiotikabehandling för utsatta patienter

Kontroller

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

Referenser

- 1) Al-Muhsen S, Casanova JL. **The genetic heterogeneity of mendelian susceptibility to mycobacterial diseases.** *J Allergy Clin Immunol* 2008
- 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
- 3) Bustamante J: **Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: recent discoveries** *Hum Genet* 2020
- 4) Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova JL. **Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN- γ immunity.** *Semin Immunol.* 2014
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) Qu HQ, Fisher-Hoch SP, McCormick JB. **Molecular immunity to mycobacteria: knowledge from the mutation and phenotype spectrum analysis of Mendelian** *Int J Infect Dis* 2011
- 9) Rosain J, Kong XF, Martinez-Barricarte R, et al J. **Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: 2014-2018 update.** *Immunol Cell Biol.* 2019

Kronisk mukokutan candidiasis (CMCC)

ICD-10: D84.4A

OMIM 600555 (*STAT1*), 606496 (*IL17F*), 605461 (*IL17RA*), 610925 (*IL17RC*), 607043 (*TRAF3IP2*)

Incidens: Okänd, men sannolikt underdiagnostiserad

Definition

SÄKER DIAGNOS

- Autosomt dominant ärftliga sjukdomsalstrande varianter i *STAT1* eller *IL17F*
- Autosomt recessivt ärftliga sjukdomsalstrande varianter i *IL17RA*, *IL17RC* eller *TRAF3IP2* (*ACT1*)

Isolerad kronisk mukokutan candidiasis med eller utan autoimmunitet orsakas oftast av en gain-of-function variant i genen *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 candidainfektionerna. I sällsynta fall är orsaken sjukdomsorsakande varianter i gener som kodar för IL-17, IL-17 receptorer eller *ACT1*. 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
 - ROR γ T-brist (sjukdomsorsakande variant i *RORC*)
 - Hyper-IgE-syndromet (sjukdomsorsakande variant i *STAT3*)
 - DOCK8-brist
 - CARD9-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 och svåra eksem vid sjukdomsorsakande variant i *STAT1*
- Autoimmunitet, framför allt vid sjukdomsorsakande variant i *STAT1* t.ex.:
 - Autoimmun hepatit
 - Alopecia, mycket vanlig
 - Perniciös anemi
 - Autoimmun cytopeni
 - Diabetes mellitus
- Personer med sjukdomsorsakande variant 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
- IgG, IgA, IgM
- IgG-subklasser (IgG1, IgG2, IgG3 och IgG4)
- Immunfenotypning - utvidgad panel av T- och B-celler
- Odling för svamp och bakterier
- Autoantikroppar
- DNA-analys eller whole genome sequencing (WGS)

Behandling

- Upprepad eller kontinuerlig behandling med flukonazol
- Behandling av autoimmunitet (kortikosteroider och eventuellt calcineurinhämmare)
- I svåra fall ruxolitinib (JAK-hämmare, OBS har inte indikation kronisk mukokutan candidiasis med *STAT1*-sjukdomsorsakande variant)
- Substitution med immunglobulin 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 (via t.ex. PIDCare) och eventuella symptom och tecken på komplikationer/organskada sedan föregående kontroll

Referenser

- 1) Asano T, Noma K, Mizoguchi Y, Karakawa S, Okada S. **Human STAT1 gain of function with chronic mucocutaneous candidiasis: A comprehensive review for strengthening the connection between bedside observations and laboratory research.** *Immunol Rev.* 2024
- 2) Engelhardt KR1, Grimbacher B. **Mendelian traits causing susceptibility to mucocutaneous fungal infections in human subjects.** *J Allergy Clin Immunol.* 2012
- 3) Higgins E, Al Shehri T, McAleer MA, et al. **Use of ruxolitinib to successfully treat chronic mucocutaneous candidiasis caused by gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) mutation.** *J Allergy Clin Immunol.* 2015
- 4) Liu L, Okada S, Kong XF, et al. **Gain-of-function human STAT1 mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis.** *J Exp Med.* 2011
- 5) van de Veerdonk FL, Plantinga TS, Hoischen A, et al. **STAT1 mutations in autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis.** *N Engl J Med.* 2011
- 6) Okada S, Asano T, Moriya K et al. **Human STAT1 Gain-of-Function Heterozygous mutations: Chronic Mucocutaneous Candidiasis and Type I Interferonopathy.** *J Clin Immunol.* 2020
- 7) Okada S, Puel A, Casanova JL et al. **Chronic mucocutaneous candidiasis disease associated with inborn errors of IL-17 immunity.** *Clin Transl Immunology.* 2016
- 8) Shamriz O, Tal Y, Talmon A et al. **Chronic Mucocutaneous Candidiasis in Early Life: Insights Into Immune Mechanisms and Novel Targeted Therapies.** *Front Immunol.* 2020
- 9) Li J, Vinh DC, Casanova JL et al. **Inborn errors of immunity underlying fungal diseases in otherwise healthy individuals.** *Curr Opin Microbiol.* 2017

IRAK4- och MyD88-brist

ICD-10: D82.8

Incidens: Okänt, men sjukdomarna är mycket ovanliga och beskrivna i sammanlagt några hundratal fall.

OMIM: IRAK4-brist 607676, MyD88-brist 612260

Definition

Dessa sjukdomar hör till gruppen av brister i det medfödda immunsystemet.

Toll-like receptors (TLR) finns på cellmembran och intracellulärt på eukaryota celler. De detekterar mikrobiella antigener och startar immunsvaret mot dessa.

Alla TLRs (förutom TLR3), signalerar via myeloid differentiation primary response protein 88 (MyD88) som associerar med IL-1 receptor-associated kinase 4 (IRAK4). Denna association gör att dessa två tillstånd är, ur klinisk synpunkt, identiska.

Sjukdomsorsakande varianter i *IRAK4* samt *MYD88* generna leder till icke fungerande eller brist på proteiner ovan nämnda proteiner.

Tillstånden leder till ökad förekomst av framför allt invasiva, svåra pneumokockinfektioner, oftast innan 2 års ålder. Infektionerna kan vara livshotande i tidig ålder men minskar i frekvens och blir mindre allvarliga med åldern.

Ärftligheten är vid båda tillstånden autosomt recessiv.

SÄKER DIAGNOS:

Manlig eller kvinnlig patient med ökad förekomst av invasiva, bakteriella infektioner samt förekomst av sjukdomsorsakande varianter i en av generna *IRAK4* eller *MYD88*

Differentialdiagnos

- Kongenital aspleni
- Status post splenektomi
- Komplementdefekt

Sjukdomspanorama/Fynd

Tidigt debuterande (ofta före 2 års ålder) av svåra, snabbt förlöpande, invasiva bakteriella infektioner såsom meningit, sepsis, artrit, osteomyelit, organabscess, lymfadenit, och cellulit. Avsaknad av feber samt CRP-stegring är vanligt i tidigt skede av infektionen, vilket kan bidra till hög mortalitet. Förekomst av invasiva infektioner minskar vid utmognad av det adaptiva immunsystemet och mortaliteten avtar markant efter tonåren. Icke invasiva hudinfektioner förekommer också och dessa kan drabba även äldre personer.

Nästan 90% av patienterna drabbas av den första invasiva infektionen innan 2 års ålder. Invasiv *Streptococcus pneumoniae* infektion är det vanligaste orsaken till morbiditet och

orsakar ca. en tredjedel av dödsfallen. Övriga infektiösa agens vid båda tillstånden utgörs även av *Staphylococcus aureus* och *Pseudomonas aeruginosa*.

Patienter har inte ökad risk att få andra svåra infektioner orsakade av virus, svamp eller parasit.

Inga patienter över 8 år har dött i invasiv infektion och inga invasiva infektioner inträffat efter 14 års ålder

Utredning

PROVTAGNING

- Hb, LPK, diff, TPK
- SR, CRP
- ASAT, LD, ALP
- s-kreatinin
- Urinsticka
- IgG, IgA, IgM
- IgG-subklasser (IgG1, IgG2, IgG3 och IgG4)
- Lymfocytpopulationer T, B och NK celler
- Analys av T- och B-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, förutom att antikropps nivåer mot pneumokocker i de flesta fall är låga eller icke mätbara. Funktionella studier visar nedsatt stimulerbarhet med LPS (lipopolysackarid)

- TLR function assay (se <https://www.aruplab.com/>)
- DNA-analys bekräftar diagnosen

Behandling

- Antibiotikaprofylax med amoxicillin eller trimetoprim-sulfa. Kan eventuellt avslutas efter tonåren.
- Immunglobulinsubstitution kan överägas
- Vaccinationer med konjugerade och icke konjugerade vaccin såsom vid splenektomi, se kapitel om splenektomi och aspleni hos barn
- Noggrann hudvård då patienter är känsliga för hudinfektioner (även högt upp i åldrarna)
- Vid misstanke om infektion skall empirisk intravenös antibiotika med täckning mot pneumokocker, *Staph aureus* samt *P. aeruginosa* administreras, oberoende av inflammatoriska variabler eftersom infektionerna kan förlöpa mkt snabbt och dramatiskt utan CRP stegring

- 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 aktuell antibiotikaprofylax
- Uppdatera aktuell vaccinationsstatus

Referenser

1. Deguine J, Barton GM. **MyD88: a central player in innate immune signaling.** *F1000Prime Rep.* 2014
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.* 2013
3. Ku, C.-L., von Bernuth, H., Picard, C., *et al.* **Selective predisposition to bacterial infections in IRAK-4-deficient children: IRAK-4-dependent TLRs are otherwise redundant in protective immunity.** *J. Exp. Med.* 2007.
4. Picard, C., Puel, A., Bonnet, M. *et al.* **Pyogenic bacterial infections in humans with IRAK4 deficiency.** *Science* 2003.
5. Picard C, von Bernuth H, Ghandil P, *et al.* **Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency.** *Medicine (Baltimore)* 2010.
6. Puel A, Yang K, Ku CL, *et al.* **Heritable defects of the human TLR signalling pathways.** *J Endotoxin Res.* 2005
7. Takada, H., Ishimura, M., Takimoto, T., *et al.* **Invasive bacterial infection in patients with interleukin-1 receptor-associated kinase 4 deficiency.** *Medicine (Baltimore)* 2016.
8. 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.

Autoinflammatoriska sjukdomar

ICD-10: E85.0 + D89.8 – Familjär medelhavsfeber (FMF)

Incidens: samtliga monogena 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 mycket låg förekomst.

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
- Stimulator of interferon genes-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI): 615934
- Sideroblastic anemia, B-cell immunodeficiency, periodic fevers and developmental delay, (SIFD): 616084
- Linear ubiquitination chain assembly complex, (LUBAC): 615712
- Pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis, (PAAND): 608068
- Retinal dystrophy, Optic nerve edema, Splenomegaly, Anhidrosis, and Migraine headache. ROSAH syndrome 614974
- TBK1 DEFICIENCY 604834
- Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic. VEXAS syndrome 301054
- Disabling pansclerotic morphea (DPM) 620443
- NEMO deleted exon 5 autoinflammatory syndrome (NDAS) 300248

Definition

- 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 sjukdomsorsakande varianter i gener som kodar för olika proteiner i det medfödda immunsystemet (att jämföra med autoimmuna sjukdomar som leder till bildandet av autoantikroppar, dvs. en defekt i det förvärvade immunsystemet)
- Gemensamt för sjukdomarna är ett kraftfullt inflammatoriskt påslag i form av förhöjd CRP (ofta tresiffrig), serum amyloid A (SAA) och SR. Om detta saknas skall orsaken sökas på annat håll
- Symtom såsom lymfadenopati, hudutslag, serosit i buk och thorax, artrit/ artralgi och muskuloskeletala symtom är gemensamma för flera av sjukdomarna, men varje sjukdom har vanligtvis en viss specifik symtomatologi som medför att man ofta kan särskilja dem kliniskt
- Symtomdebuten sker vanligtvis under de första levnadsåren. Mellan episoderna är patienterna vanligtvis symptomfria, men de kan i vissa fall också ha subklinisk inflammation med kvarstående förhöjd SAA, trots normalt CRP, vilket kan medföra njuramyloidos
- Sjukdomarna nedärvs autosomt dominant, recessivt eller X-kromosombundet
- Då flera av symtomen vid periodisk feber överensstämmer med symtomen vid bakteriell infektion, är många patienter missförstådda av sjukvården och har blivit föremål för både onödiga sjukhusvistelser och onödig antibiotikabehandling

SÄKER DIAGNOS

Manlig eller kvinnlig patient med upprepade feberepisoder och förhöjda inflammationsvariabler, där infektion, autoimmunitet och andra sjukdomar har kunnat uteslutas så långt det är möjligt, och där DNA-analys har visat en sjukdomsorsakande variant i en gen som orsakar en av ovanstående sjukdomar. Vid FMF finner man inte alltid sjukdomsorsakande varianter och 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 (SoJIA), adult Still's sjukdom, Crohns sjukdom samt Behçets 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 Medelhavsområdet. Vid FMF föreligger ett defekt protein, pyrin, p.g.a av biallela sjukdomsorsakande varianter i genen som kodar för detta protein, *MEFV*. Man finner emellertid två sjukdomsorsakande varianter i enbart 2/3 delar av fallen. Feberepisoderna är korta, vanligtvis (6 hos barn) 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 eller längre, med slängande feber kombinerat med t.ex. periorbitala ödem, smärtsam konjunktivit, hudutslag, migrerande myalgi, ibland under de rodnade hudutslagen. Sjukdomen ärvs autosomt dominant och förekommer således ofta hos någon förälder, men tänk på att nysjukdomsorsakande variant också förekommer
- MKD/HIDS (mevalonatkinasbrist) orsakas av en sjukdomsorsakande variant 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 diarré, 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 autosomt recessivt
- CAPS (Kryopyrinassocierat periodiskt syndrom) är ett samlingsnamn för MWS, FCAS och CINCA (NOMID). De orsakas alla av en sjukdomsorsakande variant i genen *NLRP3* som kodar för proteinet kryopyrin och är egentligen uttryck för svår, medelsvår, respektive lätt form av samma sjukdom. Sjukdomarna ärvs autosomt dominant.
 - CINCA (svår form) debuterar redan under spädbarnsåret och kännetecknas av attacker av feber, artropati, urtikariella utslag och aseptisk meningit samt intellektuell funktionsnedsättning (sannolikt bara hos obehandlade)
 - MWS (medelsvår form) 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 (lätt form) 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
- IgG, IgA, IgM
- s-IgD
- Komplementanalys. (Funktionell analys av klassiska, alternativa och eventuellt den mannanbindande lektinvägen)
- DNA-baserad diagnostik
- Infektioner såsom streptokocktonsillit, urinvägsinfektion och andra eventuella infektioner skall uteslutas
- Utredningen bör anpassas med bakgrund av symtomatologin 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 0,3 –2 mg dagligen fördelat på två doser 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. SAA skall ligga < 30 mg/L i feberfritt intervall
- IL-1-blockad med anakinra (daglig subkutan injektion) eller canakinumab (månadsvis intravenös injektion) är effektivt vid TRAPS, HIDS, MWS, CINCA, FCAS och flera av de övriga sjukdomarna. Lungröntgen samt test för att utesluta tuberkulos skall föregå behandling. IL-6 blockad kan också vara effektiv vid vissa tillstånd
- För interferonopatierna DIRA och DITRA används JAK-inhibitorer
- Kortikosteroider kan vara effektiva vid flera av tillstånden men mindre effektiva vid andra (t.ex. HIDS)
- NSAID preparat kan lindra attackerna men är vanligtvis otillräckliga som monoterapi

ÖVRIG BEHANDLING

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

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. SAA skall ligga så lågt som möjligt och <30 mg/l i feberfritt intervall

Specifika kontroller får anpassas specifikt för de olika tillstånden beroende på organengagemang

Referenser

- 1) Almeida de Jesus A, Goldbach-Mansky R. **Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations.** *Clin Immunol.* 2013
- 2) Ashari Kosar Asna, Jonathan S Hausmann, Fatma Dedeoglu. **Update on autoinflammatory diseases.** *Curr Opin Rheumatol* 2023
- 3) Baghdassarian H, Blackstone SA, Clay OS, et al. **Variant STAT4 and response to ruxolitinib in an autoinflammatory syndrome.** *N Engl J Med* 2023
- 4) Betrains Albrecht, Frederik Staels, Rik Schrijvers et al. **Systemic autoinflammatory disease in adults.** *Autoimmun Rev*, 2021
- 5) Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, et al. **Somatic mutations in UBA1 and severe adult-onset autoinflammatory disease.** *N Engl J Med* 2020
- 6) Broderick L. **Hereditary Autoinflammatory Disorders: Recognition and Treatment.** *Immunol Allergy Clin North Am.* 2019
- 7) Hal M Hoffman, Lori Broderick. **JAK inhibitors in autoinflammation.** *J Clin Invest* 2018
- 8) Jesus AA, Goldbach-Mansky R. **IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes.** *Annu Rev Med.* 2014
- 9) Lee Y, Wessel AW, Xu J, et al. **Genetically programmed alternative splicing of NEMO mediates an autoinflammatory disease phenotype.** *J Clin Invest* 2022
- 10) Mayuka Shiraki, Saori Kadowaki, Tomonori Kadowaki. **Primary Immunodeficiency Disease Mimicking Pediatric Behçet's Disease.** *Children* 2021
- 11) Ozen S, Bilginer Y. **A clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin.** *Nat Rev Rheumatol.* 2014
- 12) Padeh S, Gerstein M, Berkun Y. **Colchicine is a safe drug in children with familial Mediterranean fever.** *J Pediatr* 2012
- 13) Schutt Christina, David M. Siegel. **Autoinflammatory Diseases/Periodic Fevers.** *Pediatr Rev* 2023
- 14) Silvia Federici, Marco Gattorno. **A practical approach to the diagnosis of autoinflammatory diseases in childhood.** *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2014;
- 15) Williams LB, Javed A, Sabri A, et al. **ALPK1 missense pathogenic variant in five families leads to ROSAH syndrome, an ocular multisystem autosomal dominant disorder.** *Genet Med* 2019
- 16) Taft J, Markson M, Legarda D, et al. **Human TBK1 deficiency leads to autoinflammation driven by TNF-induced cell death.** *Cell* 202
- 17) Yackov Berkun, Eli M. Eisenstein. **Diagnostic criteria of familial Mediterranean fever.** *Autoimmunity Reviews*, 2014

	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>MEFV</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	>5 dagar–4 veckor	<24 timmar	24–28 timmar	Kontinuerlig
Hudutslag	Ofta erysipelasliknande utslag på nedre extremiteterna	Vaskulitliknande utslag	Makulära, cellulitliknande på bål och extremiteter	Urtikariellt	Urtikariellt	Urtikariellt
Kliniska kännetecken	Polyserosit ofta monoartrit	Cervikal lymfadenopati	Periorbital ödem Myalgi	Köldutlöst	Hörselnedsättning	Aseptisk meningit, hörselnedsättning, uveit
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 / ungdom	90 % <1 år	Variabel <20 år	<6 månader	Tonåren	<1 år
Amyloidos	Stor risk	Ovanligt	10–20 %	Ovanligt	ca 25 %	Förekommer

PFAPA

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

ICD-10: D89.8

OMIM: Saknas och incidensen är okänd.

En studie pekar på en kumulativ incidens på 2,3/10 000 barn < 5 år

Definition

Diagnosen baseras på modifierade Marschallkriterier, Vanoni eller Cantarini (för vuxenkriterier) (se referenser)

- regelbundet återkommande feberepisoder (>38 °C) utan tecken på ÖLI med minst ett av följande symtom: adenit i käkvinklarna, faryngit och afte.
För att säkerställa diagnosen skall CRP vara markant förhöjt i samband med feber

Sjukdomen saknar genetisk eller annan etiologisk förklaring och det saknas också specifik laboriemarkör för sjukdomen

Familjär förekomst av PFAPA är inte ovanlig. Autosomal dominant nedärvning med inkomplett penetrans har föreslagits

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
- Vanliga infektionssjukdomar såsom t ex recidiverande tonsilliter, septiska adeniter, uvi:er

Sjukdomspanorama/Fynd

- Regelbundet återkommande feber, ofta "som en klocka" med 2-8 veckors intervall (vanligast 3-6) och duration på 3-7 dagar (vanligast 4-5). Intervallet är ofta typiskt för varje individ och regelbundenheten försvinner ofta i senare delen av sjukdomsförloppet. Ett tecken på avklingande sjukdom är kortare duration av feberepisoderna samt längre intervall mellan episoderna

- CRP, SR, S100A12 och SAA är höga i samband med feber. CRP är ofta >100 mg/l. Om höga inflammationsvariabler ej föreligger, bör annan förklaring till febern sökas. Procalcitonin är lågt i samband med feberepisoderna.
- Sjukdomsdebuten är vanligtvis i 2-5 års ålder. Sjukdomen försvinner oftast spontant inom några år med en medelduration på 3-5 år, men kan återkomma efter uppehåll. I sällsynta fall finns sjukdomen kvar ändå upp till tonåren. Ca 10 % insjuknar efter 5 års ålder och vuxen-PFAPA finns beskrivet i flera studier
- Typiskt är att förkylningssymtom saknas

I ett stort material (301 patienter) förelåg följande symtom

- Faryngit 90 %
- Cervikal adenit 78 %, oftast bilateral, måttligt ömma, <5 cm diameter
- Afte 56 %. Afte uppstår inte alltid samtidigt som feberattackerna
- 43 % av patienter uppvisade samtliga fyra symtom som ingår i akronymen
- En stor andel av patienterna hade även andra symtom såsom
- Gastrointestinala symtom
- Artralgi och/eller myalgi
- Hudutslag
- Mellan feberepisoderna är barnen asymtomatiska och uppvisar inga laboratoriemässiga inflammationstecken. Vidare medför tillståndet ingen känd påverkan på tillväxt och utveckling hos barnen

Skillnader barn/vuxen PFAPA:

- Regelbundenhet i febern vanligare hos barn
- Afte mindre vanligt hos vuxna, emedan artralgi, myalgi, huvudvärk, trötthet, bröstsmärta, konjunktivit och utslag är vanligare hos vuxna
- Kortikosteroider mer effektiva hos barn medan NSAID är mer effektivt hos vuxna
- Tonsillektomi mindre effektivt hos vuxna

Utredning

- Hb, LPK, diff, TPK
- SR, CRP, SAA (i samband med feber >12h 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
- IgG, IgA, IgM
- Komplementanalys. (Funktionell analys av klassiska, alternativa och eventuellt den mannanbindande lektinvägen)
- Infektioner som streptokocktonsillit samt urinvägsinfektion skall uteslutas

Behandling

- NSAID preparat och paracetamol är förstahandsbehandling i samband med feberepisoderna.
- Tonsillektomi är i > 90% av fallen effektivt. Feberepisoderna kan emellertid återkomma hos vissa individer efter en tid. Sjukdomen har också en god prognos med spontanremission även utan operation, men det kan ta många år innan spontan utläkning
- Kortikosteroider kan ges som engångsdos vid skov, med snabb lindring av febern. Uteblir effekten bör diagnosen ifrågasättas. Steroider rekommenderas endast när det finns specifika skäl att förkorta en attack då det finns risk för tillväxthämning vid långvarig användning. Kortikosteroider förkortar dessutom intervallet mellan två feberepisoder
- Kolkicin och Cimetidine har prövats som profylax, med framgång hos vissa individer.
- Anakinra har prövats i några svåra 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 inte ovanligt 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

Referenser

1. Brown KL, Wekell P, Osla V et al. **Profile of blood cells and inflammatory mediators in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) syndrome.** *BMC Pediatr* 2010
2. Cattalini M, Soliani M, Rigante D, Lopalco G, et al. **Basic characteristics of adults with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome in comparison with the typical pediatric expression of disease.** *Mediat Inflamm* 2015
3. Cantarini L, Vitale A, Sicignano LL et al. **Diagnostic criteria for adult-onset periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome.** *Front Immunol* 2017
4. Ezgi Deniz Batu **Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: main features and an algorithm for clinical practice.** *Rheumatol Int* 2019
5. Forsvoll J, Kristoffersen EK, Oymar K. **Incidence, clinical characteristics and outcome in Norwegian children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; a population-based study.** *Acta Paediatr* 2013
6. Gardner, Nathan J. **PFAPA syndrome in children** JAAPA 2023.
7. Garavello W., Romagnoli M., Gaini R.M. **Effectiveness of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome: a randomized study.** *J Pediatr.* 2009

8. Hofer M, Pillet P, Cochard MM et al. **International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients.** *Rheumatology* 2014
9. Kalpana Manthiram, **What is PFAPA syndrome? Genetic clues about the pathogenesis.** *Curr Opin Rheumatol* 2023
10. Long SS. **Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA)—what it isn't. What is it?** *J Pediatr* 1999
11. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, et al. **Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis.** *J Pediatr* 1987
12. Manthiram K, Nesbitt E, Morgan T et al **Family history in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis (PFAPA) syndrome.** *Pediatrics* 2016.
13. Renko M., Salo E., Putto-Laurila A. **A randomized, controlled trial of tonsillectomy in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome.** *J Pediatr.* 2007
14. Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR et al. **Periodic fever syndrome in children.** *J Pediatr* 1999
15. Vanoni F, Caorsi R, Aeby S et al. **Towards a new set of classification criteria for PFAPA syndrome.** *Pediatr Rheumatol Online J* 2018
16. Wang A, Manthiram K, Dedeoglu F, Licameli GR. **Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome: A review.** *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2021

Defekter i komplementsystemet

ICD-10: D84.1

Definition

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

Bakgrund

Komplementsystemet består av ett 30-tal plasmaproteiner som är beroende av varandra och som aktiveras efter varandra. Det finns tre olika sätt att aktivera komplementsystemet. Beroende på vilka initiala proteiner som aktiveras kallas kedjereaktionen för:

- Den klassiska vägen (C1q, C4, C2)
- Den alternativa vägen (C3, faktor B, faktor D)
- Lektinvägen (MBL, MASP-1, MASP-2, C4, C2, ficoliner)

Dessa skiljer sig i hur de initieras, men de delar sena steg i kaskaden och utför samma effektorfunktioner. Komplementets effekter leder b.l.a. till

- Förbättrad kemotaxi (C3a, C5a)
- Förbättrat fagocytos genom opsonisering av bakterier via C3b
- Förstärkt antikroppsproduktion (C3d)
- Ökat inflammatoriskt svar vid t.ex. infektion (C3a, C5a ökar histaminfrisättning)
- Cytolytisk effekt genom membranattackkomplex (MAC)

Differentialdiagnos

- Atopisk dermatit
- Wiskott-Aldrichs syndrom
- SCID (Severe combined immunodeficiency)
- Dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8)-brist
- Tyrosine kinase 2 (TYK2)-brist
- Olika eosinofila syndrom
- CGD

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.

Defekter i Klassiska vägen

C1 brist

Kan bero på brist i något av de tre delkomponenterna i C1-komplexet (C1q, C1r, eller C1s) men den vanligaste monogena defekten orsakar **C1q-brist**. C1q produceras av celler med ursprung i benmärgen. Många patienter har återkommande bakteriella infektioner med kapslade bakterier, ffa meningokocker. C1q-brist är mycket starkt kopplat (> 95 % risk) till utveckling av svår SLE-sjukdom, ofta med mycket tidig debut under barnåren, vilket annars är ovanligt.

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 infektionskänsligheten. Detta samband blir prognostiskt mycket värdefullt om man har möjlighet att analysera de genetiska markörerna för de gener (G2M allotypen) som kodar för antikroppsproduktion avseende IgG2. 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

C3-brist

Fullständig brist på C3 leder till allvarliga, återkommande infektioner med kapslade bakterier, medan partiell brist inte verkar ha någon klinisk relevans. Patienterna är huvudsakligen mottagliga för infektioner med pneumokocker. Infektionerna börjar direkt efter födseln.

C4-brist

Komplett brist är mycket sällsynt; färre än 30 fall har rapporterats i litteraturen. Partiell brist på C4 med frånvaro av antingen C4A- eller C4B-isotypen har rapporterats hos cirka 6 % av en allmän befolkning där C4A-brist har rapporterats vara mer frekvent hos kaukasier. Majoriteten av patienterna med komplett C4-brist debuterar tidigt med relativt svår SLE. Infektionsbenägenheten vid C4-brist är omdiskuterad. I vissa studier samband med bakteriell meningit eller bakteriemi med kapslade bakterier har setts, men senare studier har inte kunnat bekräfta sambandet. En nyligen presenterad studie rapporterade samband mellan C4-brist och risk för mykobakterieinfektion (med icke-tuberkulösa mykobakterier), främst hos äldre kvinnliga patienter.

C5-C9-brist

C5-C9-komplex eller membranattackkomplex (MAC) bildning är gemensam för alla de tre komplementvägarna. Brist på C5-C9-proteinerna leder till att patienterna kan drabbas av invasiva meningokock- och spridda gonokockinfektioner. Patienterna är i övrigt friska i de flesta fall.

Defekter i Alternativa vägen

Brist på komponenter är mycket sällsynt, med undantag för properdinbrist där ett flertal fall rapporterats i litteraturen. Allvarliga infektioner med *Neisseria meningitidis* (för oklara skäl ofta av en ovanlig serogrupp) är den mest förekommande infektionstypen men också infektioner med pneumokocki samt *N. gonorrhoeae* har rapporterats. Properdinbrist typ 1 är associerad med en 250-faldigt ökad risk för insjuknande i fulminant meningokockinfektion med hög dödlighet. För både faktor D och faktor B har färre än 10 patienter vardera med genetisk orsakad brist rapporterats i litteraturen fram tills idag.

Defekter i Lektinvägen

MBL-brist

Dominerar bland brister i lektinvägen och har hos kaukasier rapporterats vara förknippad med en relativt stor och heterogen grupp av sjukdomar, men det är viktigt att notera att samma låga nivåer återfinns även hos friska människor. MBL-brist förekommer hos 8-10 % av kaukasier.

Generellt kan MBL-brist leda hos barn under 1,5 år till viss ökad infektionsbenägenhet.

Låga MBL-nivåer hos nyfödda är förknippade med en ökad risk för sepsis, lunginflammationer (speciellt med kapslade bakterier) under den första levnads månaden.

MBL-brist är associerad hos vissa individer, som inte har andra predisponerande faktorer, med ökad mottaglighet för meningokockinfektioner, tuberkulos, legionärssjuka, återkommande tonsilliter, malaria och dåligt antikroppssvar vid influensavaccination.

I samband med vissa andra infektioner, såsom samhällsförvärvad pneumoni, invasiv pneumokock-infektion, pyelonefrit pga *E. coli*, genitala infektioner med *Chlamydia trachomatis* samt hepatit B-infektion, är de låga nivåerna av MBL-associerade med svårare sjukdom och sämre prognos. En trolig förklaring till dessa samband är att hos dessa individer, andra delar av immunsystemet, vars funktion överlappar MBLs funktion, fungerar i den lägre delen av det normala, och denna lägre funktionsnivå kan inte kompensera för MBL-brist.

För att sammanfatta all tillgänglig information som föreligger idag, finns det ingen konsensus om MBL-bristens kliniska relevans och/eller dess behandling.

MASP-2 brist

Förekommer hos 1–3 % av befolkningen och är förknippat med återkommande infektioner och autoimmuna symtom.

Ficolin-3 brist (homozygoti, 1:10 000) är associerat med risk för insjuknande i bakteriella infektioner, trombocytopeni, neurologiska symtom och SLE liknande symtom.

Brist på regulatoriska proteiner

C1-INH-brist orsakar hereditärt angioödem, HAE – se separat kapitel

Faktor H-brist homozygoti orsakar kroniska glomerulonefrit (C3G, MPGN) och infektioner, medan heterozygoti orsakar atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom (aHUS); trombocytopeni samt åldersrelaterad makula-degeneration.

Faktor I-brist leder till okontrollerad aktivering av komplementsystemet och massiv konsumtion av C3. Färre än 50 fall finns beskriva i litteraturen. Patienterna som är homozygota kan drabbas av svåra återkommande bakterieinfektioner främst i barnåldern, glomerulonefrit, SLE och vaskulit medan heterozygoti ger upphov till aHUS.

Komplementreceptorer

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). Vid LAD1 kan neutrofila inte fastna på endotelet och därför bildas inte pus vid infektionsstället. Patienterna drabbas av återkommande svåra bakteriella hud- och slemhinneinfektioner, pneumonier, peritonit mm.

Utredning

Görs i samråd med specialist inom PID.

- Noggrann anamnes
- Screening för komplementbrist.
Bör genomföras som funktionstest för de olika aktiveringsvägarna. Nivåbestämning av C3- och C4-halter är inte tillräckligt
- Bestämning av enskilda komplementproteiner kan göras antingen på direkt indikation eller som nästa steg efter funktionstestet

ÖVRIG PROVTA GNING

- Hb, LPK, diff, TPK
- SR, CRP
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- s-kreatinin
- Urinsticka
- ANA, ENA(ANA-screen), ANCA och ds-DNA
- IgG, IgA, IgM
- IgG-subklasser (IgG1, IgG2, IgG3 och IgG4)
- DNA-analys av relevanta gener

Behandling

- Specifik behandling saknas frånsett för HAE (v.g. se separat kapitel).
- Substitution med rekombinant framtagna komponenter har hittills utfallit med blandad framgång
- Vid infektion bör antibiotika sättas snabbt och vid återkommande infektioner kan långtidsprofylax med antibiotika provas
- Vaccination mot kapslade bakterier minskar risken för svåra infektioner vid komplementdefekter. Vid C2- brist minskar vaccination mot pneumokocker, H. influenzae och meningokocker risken för insjuknande i svåra infektioner orsakade av

dessa bakterier. Vaccination mot meningokocker förhindrar återinsjuknande vid komplementbrister i den alternativa aktiveringsvägen och terminala aktiveringsvägen. 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 immunglobulin subkutant eller intravenöst. Rekommenderad initial dos är 50–100 mg per kg kroppsvikt/ vecka. 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
- Monoklonala antikropp mot C5 (eculizumab) vid aHUS och PNH
- Stamcellstransplantation har använts framgångsrikt vid C1q brist samt LAD1

Kontroller

- Vid komplementdefekt som leder till ökad infektionsbenägenhet bör serologisk bestämning göras av specifika antikroppar mot pneumokocker och H. influenzae 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
- Defekterna är genetisk betingade därför bör patienten erbjudas genetisk vägledning och familjeutredning bör göras
- Patienter utan symtom skall informeras om immunbristen
- Regelbundna återbesök vid behov

Referenser

1. Alba-Dominguez M, Lopez-Lera A, et al: **Complement factor I deficiency: a not so rare immune defect: characterization of new mutations and the first large gene deletion**. Orphanet J Rare Dis 2012
2. Alegretti AP, Schneider L, Piccoli AK, Xavier RM: **The role of complement regulatory proteins in peripheral blood cells of patients with systemic lupus erythematosus: review**. Cell Immunol 2012
3. Almarza Novoa E, Kasbekar S, Thrasher AJ, Kohn DB, Sevilla J, Nguyen T, Schwartz JD, Bueren JA. **Leukocyte adhesion deficiency-I: A comprehensive review of all published cases**. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018
4. Brodzki N, Frazer-Abel A, Grumach AS, et al. **European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management**. Journal of clinical immunology. 2020
5. 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
6. Eisen DP, Dean MM, Boermeester MA, et al: **Low serum mannose-binding lectin level increases the risk of death due to pneumococcal infection**. Clin Infect Dis 2008
7. Fijen CA, van den Bogaard R, Schipper M, et al: **Properdin deficiency: molecular basis and disease association**. Mol Immunol 1999

8. Garred P, Larsen F, Seyfarth J, Fujita R, Madsen HO: **Mannose-binding lectin and its genetic variants**. Genes Immun 2006
9. Grumach AS, Kirschfink M: **Are complement deficiencies really rare? Overview on prevalence, clinical importance and modern diagnostic approach**. Mol Immunol 2014,
10. Ingels H, Schejbel L, Lundstedt AC, et al: **Immunodeficiency among children with recurrent invasive pneumococcal disease**. Pediatr Infect Dis J 2015
11. Israels J, Frakking FN, Kremer LC, et al : **Mannose-binding lectin and infection risk in newborns: a systematic review**. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2010
12. Jönsson G, Sjöholm AG, Truedsson L, et al : **Rheumatological manifestations, organ damage and autoimmunity in hereditary C2 deficiency**. Rheumatology 2007
13. Jönsson G, Truedsson L, Sturfelt G, et al: **Hereditary C2 deficiency in Sweden: frequent occurrence of invasive infection, atherosclerosis, and rheumatic disease**. Medicine 2005
14. Nilsson SC, Sim RB, Lea SM, et al: **Complement factor I in health and disease**. Mol Immunol 2011
15. Olsson RF, Hagelberg S, Schiller B, et al **Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Treatment of Human C1q Deficiency: The Karolinska Experience**. Transplantation. 2016
16. Ram S, Lewis LA, Rice PA: **Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy**. Clin Microbiol Rev 2010
17. Schejbel L, Fadnes D, Permin H, et al: **Primary complement C5 deficiencies - molecular characterization and clinical review of two families**. Immunobiology 2013
18. Schejbel L, Skattum L, Hagelberg S, et al: **Molecular basis of hereditary C1q deficiency-- revisited: identification of several novel disease-causing mutations**. Genes Immun 2011
19. Skattum L, van Deuren M, van der Poll T, Truedsson L: **Complement deficiency states and associated infections**. Mol Immunol 2011
20. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, et al. **Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee**. J Clin Immunol. 2022
21. Thiel S, Frederiksen PD, Jensenius JC: **Clinical manifestations of mannan-binding lectin deficiency**. Mol Immunol 2006
22. van Schaarenburg RA, Schejbel L, Truedsson L, et al: **Marked variability in clinical presentation and outcome of patients with C1q immunodeficiency**. J Autoimmun 2015

Hereditärt och förvärvat angioödem (HAE, AAE)

HAE ICD10: D84.1 OMIM: 606860 Prevalens 1:50 000

AAE ICD-10: T78.3 Prevalens uppskattad 1:500 000

Definition

HAE typ I: Vanligast, ~ 85% av patienterna. Har sänkt nivå av C1-INH.

HAE typ II: Ca.15% av patienterna. Funktionen av C1-INH är nedsatt men koncentrationen av C1-INH är kan vara normal eller ökad. Regleraren

Typ I och II orsakas av sjukdomsalstrande varianter i *SERPING1*-genen. Ärftligheten är dominant ärftlig. Nymutationer är vanliga.

HAEnC1INH: kallades tidigare för HAE typ III. Har normal nivå av C1-INH och funktion samt C4. Globalt är det färre än 1 % av alla som diagnosticeras med HAE som har någon variant av HAEnC1-INH och idag (2024) finns drygt 600 kända fall.

Delas in i dagsläget (2023) i 6 undergrupper.

- HAE-FXII: orsakas av sjukdomsorsakande variant i genen för koagulationsfaktor 12;
- HAE-PLG, orsakas av sjukdomsorsakande variant i genen för plasminogen
- HAE-ANGPT1, orsakas av sjukdomsorsakande variant i genen för angiopoetin1
- HAE- KNG1, orsakas av sjukdomsorsakande variant i genen för kininogen1
- HAE-MYOF, orsakas av sjukdomsorsakande variant i genen för myoferlin
- HAE-HS3ST6, orsakas av sjukdomsorsakande variant i genen för heparan sulfat-glukosamin 3-sulfotransferas 6
- U-HAE: inga kända gener. Diagnosen kräver känd hereditet och normala värden enligt ovan och att kända sjukdomsorsakande varianter enligt ovan är uteslutna. Okänt antal, troligen vanligast bland HAEnC1-INH-formerna.

HAE-FXII utgör ca 75% av alla kända fall, HAE-PLNG ca 25% medan övriga genetiska varianter finns beskrivna hos en släkt vardera (idag, 2024).

AAE. C1-INH funktion sänkt i varierande grad, vilket kan ha orsakats av autoantikroppar mot C1-INH och att nivåerna av komplementfaktorerna C4 och C1q i serum är sänkta.

Insjuknande sker vanligen efter 40 års ålder och orsakas i hälften av fallen av non-Hodgkins lymfom eller makroglobulinemi, men kan också orsakas av andra maligniteter, autoimmunitet och virusinfektioner. AAE försvinner vanligtvis om grundsjukdomen kan elimineras.

ACEiAE. Läkemedelsutlöst av ACE-hämmare och debuterar vanligen inom månader efter insättningen av dessa men kan debutera efter flera års behandling. Efter utsättning kan svullnaderna fortsätta att återkomma och vara behandlingskrävande. Frekvens 0,1–0,5% av ACE-behandlade individer.

För barn <1 års ålder är diagnostiken svår då det saknas åldersberoende referensvärden. Typiska lab-värden talar dock för HAE.

Differentialdiagnos

- Histaminberoende kroniskt angioödem utan urtikaria, s.k. Quinckes ödem
- Systemic capillary leak syndrome, kanske 150 fall kända i världen, enstaka i Norden
- Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome (HUVS)
- Vissa autoimmuna tillstånd kan liknande bild (SLE, Sjögren's, Dermatomyosit etc)
- Orofacial granulomatos
- Pseudoangioödem

Sjukdomspanorama/Fynd

Sjukdomens svårighetsgrad bestäms inte alls av genotypen, 10% av de som har de sjukdomsorsakande varianterna får aldrig några anfall. Genvarianten kan också orsaka en stor variation i symtom och svårighetsgrad inom en familj, till och med mellan syskon och tvillingar. Sjukdomsbilden är således mycket varierande och kan hos den enskilda patienten även variera över tid från <1 anfall per år till >1 anfall per vecka.

Vid såväl HAE typ I och II sker insjuknande oftast före 25 års ålder (kvinnor 95–100 %, män 90–95 %). Insjuknande före 10 års ålder sker hos 50% för såväl flickor som pojkar

Symtomen under anfällen stegras vanligen under några timmar och pågår obehandlade under 3-5 dagar.

- **Smärtsamma subkutana svullnader utan svår klåda**
Främst där hud och slemhinnor möts. De kan finnas var som helst på kroppen men sällan enbart i ansiktet frånsett HAEnC1-INH där man oftare ser en lokalisation till huvud och hals. Svullnaderna karakteriseras av obehagskänsla eller måttlig till svår smärta
- **Buksmärtor**
Kan uppfattas som akut buk och flera patienter har också blivit opererade. Kan ge illamående, kräkningar och diarré. Barn kan debutera med buksmärtor och diarré mycket tidigt. Finns beskrivet redan efter 19 veckors ålder.
Ödem i tarmväggen och ascites kan påvisas med radiologisk undersökning (t.ex. ultraljud, datortomografi).
- **Larynxödem**
Mycket allvarligt, kan komma utan förvarning under hela livet. I princip alla HAE-patienter riskerar att uppleva larynxödem någon gång, många flera gånger. Svullnader i larynx ledde tidigare ofta till komplett luftvägsobstruktion hos ca 30%.
- **Erythema marginatum**
En hönsnätsliknande, ring- eller girlangformade röda utslag som kan misstolkas som urtikaria (ffa allt hos barn) men har inte alls samma svåra klåda och saknar de klassiska kvaddlarna. Erythemet kommer ofta som prodromalsymtom hos upp till 60% av patienterna
- **Urogenitala svullnader:** Symtom som vid cystit eller ödem i skrotum och vulva. Sällsynt att vaginala förlossningar skulle utlösa anfall

UTLÖSANDE FAKTORER:

- **Trauma:** Olycksfall, fysisk träning, lagsport med kroppskontakt, cykling eller ridning. Efter operationer, särskilt i mun- och halsområdet, större tandarbeten eller endoskopiska undersökningar (t.ex. gastroskopi, bronkoskopi)
- **Stress**
- **Infektioner:** virus/bakterie men även parasitära
- **Förhöjda östrogennivåer:** vid menstruation, graviditet, p-piller eller vid östrogensubstitution
- **Läkemedel:** förutom östrogen, såväl för kvinnor som för män, NSAID, neprilysinhämmare, sartaner, gliptiner, ACE-hämmare och ibland även ARB eller angiotensin II-receptorblockerare

BARN

- Inga 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

ÖVRIGT

HAE ger ingen ökad infektionskänslighet trots att det är en komplementbrist. HAE ger inte heller någon känd blödnings- eller trombosbenägenhet.

Hereditärt angioödem kan medföra en viss ökad risk för kardiovaskulära och autoimmuna sjukdomar

Utredning

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

- C1-INH-nivå.
- C1-INH-funktion. För diagnostik av HAE typ II krävs funktionsanalys. Här ses sänkt, normal eller förhöjd nivå av C1-INH men med nedsatt aktivitet.
 - Ovanstående analyser görs vid alla universitetssjukhus, men ej akut
- Vid avvikande resultat enligt ovan ska provtagningen upprepas efter 1-3 månader för att säkerställa diagnosen
- Komplementfaktor C4. Kan tas som akutprov. Är sänkt hos mer än 99 % av patienterna under anfall. Mellan anfällen kan C4 dock vara normalt hos 5-10%.
- Komplementfaktor C1q. Vid insjuknade över 35-40 års ålder är AAE en differentialdiagnos med låg nivå av C1-INH, C4 och C1q. AAE kan ibland ses innan grundsjukdomen diagnostiserats.
- Genanalyser. För korrekt diagnostik av HAE/C1-INH krävs genanalyser. DNA-analys kan även i vissa fall vara indicerat vid HAE-typ 1 och typ-2. Skickas till Klinisk immunologi i Lund.

Prenataldiagnostik är möjlig om sjukdomsorsakande varianten i familjen är känd.

C1-INH kan också mätas i navelsträngsblod men nivåerna är något lägre än hos vuxna, ca 70%.

Hos barn stabiliseras mängden C1 INH först när de är mellan sex månader och ett år gamla, vilket gör att det inte går att säkert fastställa diagnosen immunologiskt hos barn som är under ett år

Familjemedlemmar till patient med HAE I/II ska utredas, även om de inte haft symtom.

Behandling

Alla patienter med diagnostiserad HAE skall förskrivas 2 doser av lämpligt läkemedel (C1-INH eller ikatibant) för behandling av akuta anfall och ALLTID ha dessa tillhands. Gäller även diagnosticerade fall som ännu inte haft något anfall och även individer som står på regelbunden profylax.

AKUT

- i.v. plasmaderiverat C1-INH: minst 20 IE/kg
- i.v. rekombinant framställt C1-INH. 4200 IE under och 8400 IE över 84 kg kroppsvikt
- s.c. bradykininhämmare

Vid akuta anfall skall behandlingen ges så snart som möjligt för bästa behandlingsresultat då det annars är stor risk att anfallet intensifieras och blir mer svårbehandlat. Oftast har patienten läkemedlet med sig och bör då erhålla det genast. I många fall har patienten tillgång till egenbehandling men skall vara uppmanad att ändå söka akut vid anfall i ansikte, tunga och hals.

Vid tecken på tung eller larynxsvullnad, kontakta narkosläkare då behov av intubation omedelbart bör övervägas eftersom intubation senare annars kan bli omöjlig och då kräva koniotomi/trakeotomi

Vid AAE kan resultatet av behandling med koncentrat vara sämre på grund av antikroppar mot C1-INH. Det kan då krävas en högre dos eller behandling med ikatibant.

Även vid anfall av ACEiAE har man haft god effekt av bradykininhämmare och C1-INH.

KORTTIDSPROFYLAX

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

- i.v. plasmaderiverat C1-INH: 15-30 IE/kg kroppsvikt mindre än 6 timmar innan planerat ingrepp.
- i.v. rekombinant framställt C1-INH: 1000 IE som engångsdos mindre än 24 timmar innan planerat ingrepp. Dosreduktion för barn/ungdomar med kroppsvikt under 25 kg till 500 IE.

LÅNGTIDSPROFYLAX

Behandlingen med långtidsprofylax bör initieras endast av läkare med stor erfarenhet pga att bedömningen av behovet är beroende av många faktorer. Förstahandsmedlen är numera C1-INH-koncentrat s.c. och kallikreinhämmare (s.c. lanadelumab eller p.o. berotralstat)

ÖVRIGT

I vissa fall kan profylaktisk behandling med tranexamsyra vara effektiv, ffa vid AAE och HAE hos barn.

I nödfall kan även solvent/detergent-behandlad plasma användas och i sista hand ges färskfrusen plasma.

Vaccination för hepatit A och B rekommenderas eftersom C1-INH är en blodprodukt och därmed kan medföra ökad smittorisk.

Behandlingen av HAE med normalt C1-INH är bristfälligt utvärderad, men ofta används samma läkemedel som vid HAE I/II.

Kontroller

Kontakt med specialist för HAE

Då HAE är en hereditär sjukdom bör patienten erbjudas genetisk vägledning

Alla patienter (även de utan symtom) skall informeras om sjukdomen och om faktorer som kan utlösa attacker och erbjudas återbesök vid behov

Kontrollera att patienten har 2 behandlingsdoser att använda vid behov och är försedd med skriftlig information att visa vid sjukvårdskontakter

Referenser

1. Ariano A, D'Apolito M, Bova M, Bellanti F, Loffredo S, D'Andrea G et al. **A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema.** Allergy 2020
2. Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M, et al. **Mutation of the angiotensin-converting enzyme 1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema.** J Allergy Clin Immunol. 2018
3. Betschel S, Badiou J, Binkley K, et al. **The international/Canadian Hereditary Angioedema Guideline.** Allergy Asthma Clin Immunol. 2019
4. Bork K, Wulff K, Möhl BS, Steinmüller-Magin L, Witzke G, Hardt J et al. **Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation.** J Allergy Clin Immunol 2021
5. Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J. **Hereditary angioedema with normal C1-INH with versus without specific F12 gene mutation.** Allergy. 2015;
6. Bork K, Wulff K, Rossman H, et al. **Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin.** Allergy 2019
7. 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
8. Cicardi M, Zanichelli A. Acquired Angioedema. Allergy Asthma Clin Immunol. 2010
9. Deroux A, Boccon-Gibod I, Fain O, et al. **Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and factor XII mutation: A series of 57 patients from the French National Center of Reference for Angioedema.** Clin Exp Immunol. 2016
10. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, et al. HAWK; **International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency.** Allergy. 2017
11. Makani H, Messerli FH, Romero J et al. **Meta-analysis of randomized trials of angioedema as an adverse event of renin-angiotensin system inhibitors.** Am J Cardiol. 2012
12. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansutegui IJ, Aygören-Pürsün E et al. **The International WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2021 revision and update.** Allergy 2022
13. Veronez CL, Csuka D, Sheikh FR, Zuraw BL, Farkas H, Bork K. **The expanding spectrum of mutations in hereditary angioedema.** J Allergy Clin Immunol Pract 2021;

Fanconis anemi

ICD-10 diagnos: D61.09

Incidens: 1:300 000 – 1/1 000 000 individer

Definition

Konstitutionell aplastisk anemi med kortvuxenhet, missbildningar, framför allt radiala samt tummissbildningar. Sjukdomen leder till benmärgssvikt, aplastisk anemi med immunbrist och infektionsbenägenhet. Fanconis anemi (FA) orsakas av en sjukdomsorsakande varianter i en av flera gener som kodar för DNA reparationsenzymer och ärvs i 22 av 23 undergrupper med autosomal recessiv nedärvning. FA-B ärvs med X-kromosombunden ärftlighet. Utebliven reparation av DNA leder till ökad mängd kromosombrott. FA varierar i svårighetsgrad beroende på vilken gen som är defekt och alla är inte förenade med missbildningar. Idag (2021) finns det 23 kända gener som vid sjukdomsorsakande variant kan orsaka sjukdomen. FA-A representerar ca 60 – 70% av fallen, FA-C 15% och FA-G 10%. Resterande undergrupper är alla mycket ovanliga

Undergrupp	Gen	Lokalisation	Undergrupp	Gen	Lokalisation
FA-A	<i>FANCA</i>	16q24.3	FA-N	<i>PALB2</i>	16p12.2
FA-B	<i>FANCB</i>	Xp22.2	FA-O	<i>RAD51C</i>	17q25.1
FA-C	<i>FANCC</i>	9q22.3	FA-P	<i>SLX4</i>	16p13.3
FA-D1	<i>BRCA2</i>	13q13	FA-Q	<i>ERCC4</i>	16p13.3
FA-D2	<i>FANCD2</i>	3p25.3	FA-R	<i>RAD51</i>	15q15.1
FA-E	<i>FANCE</i>	6p21.3	FA-S	<i>BRCA1</i>	17q21.31
FA-F	<i>FANCF</i>	11p14.3	FA-T	<i>UBE2T</i>	1q32.1
FA-G	<i>FANCG</i>	9p13	FA-U	<i>XRCC2</i>	7q36.1
FA-I	<i>FANCI</i>	15q26.1	FA-V	<i>REV7</i>	1p36.22
FA-J	<i>BRIP1</i>	17q25.1	FA-W	<i>RFWD3</i>	16q23.1
FA-L	<i>FANCL</i>	2p16.1	FA-Y	<i>FAP100</i>	
FA-M	<i>FANCM</i>	14q21.2			

Differentialdiagnoser

- Förvärvad aplastisk anemi
- Shwachmanns syndrom
- Telomersjukdomar såsom t.ex. Dyskeratosis congenita
- Leukemi/Myelodysplastiskt syndrom
- TAR syndromet

Sjukdomspanorama/Fynd

- Medfödda missbildningar i radius och tummar, höfter, skelett, hjärta, njurar, hörselnedsättning är vanligt. Vidare hypopigmenteringar och cafe au lait-fläckar, strabism, konstitutionell litenhet, mikrocephali, utvecklingsförsening, hypogenitalia. Många har ett speciellt utseende av ansiktet med små ögon. Alla individer med FA har inte missbildningar
- Benmargssvikt/hypoplasi utvecklas ofta långsamt och kan debutera tidigt eller senare i livet vid de olika Fanconi-varianterna. Debut ofta med trombocytopeni, därefter anemi och leukopeni med infektionsproblematik. Makrocytos föregår ofta trombocytopeni
- Ökad risk för MDS, AML, skivepitelcancer i huden samt solida tumörer
- Sjukdomen medför en störning av mitokondriernas funktion vilket kan leda till diabetes och för tidigt åldrande

Utredning

- Hb, LPK, diff, TPK
- SR, CRP
- ALAT, ASAT, LD, ALP, B-glukos, HbA1c
- IgG, IgA, IgM
- Alfa-fetoprotein
- Lymfocytpopulationer CD3, CD4, CD8, CD19 och CD56
- B-lymfocytpanel
- T-cellsfunktion
- Analys av antikroppar mot smittämnen patienten vaccinerats mot eller varit infekterad med
- Benmärgsundersökning
- Kromosomfragilitetstest, dvs man utsätter kromosomerna i lymfocyter för stigande dos av alkylare såsom mitomycin C eller diepoxybutan, varvid man vid sjukdomen provocerar fram en ökning av kromosombrott.
- DNA-analys

Behandling

- ALLA FORMER AV RÖNTGENUNDERSÖKNINGAR SKALL UNDVIKAS eftersom strålningen inducerar DNA-skador. Ultraljud och magnetkameraundersökningar skall primärt användas
- Blodtransfusioner, och trombocyttransfusioner vid behov. Järnkatering vid behov
- Endast filtrerade, bestrålade och CMV-negativa blodprodukter
- Adekvat antibiotikabehandling
- Eventuell långtidsbehandling med lämpligt antibiotikum
- Vid risk för aplastisk anemi utförs allogen stamcellstransplantation om lämplig donator finns. En transplantation kan bota den hematologiska och immunologiska bilden, men påverkar ej de andra defekter som sjukdomen leder till.
- Om hypogammaglobulinemi och/eller infektionsbenägenhet ges immunglobulinsubstitution

ÖVRIG BEHANDLING

- Erbjud familjen stöd av kurator och/eller psykolog om behov finns
- Erbjud genetisk vägledning till familjen och anlagsbärardiagnostik

Kontroller

Blodstatus och benmärgsundersökningar beroende på sjukdomsbild.

Kontroller sker i samarbete mellan hematolog, onkolog, immunolog och ibland ytterligare specialister (se under "Övrig bedömning"). Om vård sker primärt på mindre sjukhus, nära samarbete med specialister på regionnivå

Efter stamcellstransplantation 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"

Övrig bedömning

- Hjärta
- Tal och språk (logoped)
- Öron, hörsel
- Eventuell handkirurgi
- Utveckling, motorik, neuropsykologi, neuropsykiatri
- Njurar (ultraljud för att påvisa missbildningar)

Referenser

1. Bonfim C, Ribeiro CL, Nichele S, Bitencourt MA, Loth G, Koliski A et al. **Long-term follow-up after hematopoietic stem cell transplantation for patients with Fanconi anemia:** A single center experience of 157 patients surviving two or more years after transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22: 1257-1263.
2. Dufour C, Pierri F. **Modern management of Fanconi anemia.** *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2022
3. Ebens CL, MacMillan ML, Wagner JE. **Hematopoietic cell transplantation in Fanconi anemia: current evidence, challenges and recommendations.** *Expert Rev Hematol.* 2017 ;10:81-97
4. Fiesco-Roa MO, Giri N, McReynolds LJ, Best AF, Alter BP. **Genotype-phenotype associations in Fanconi anemia: A literature review.** *Blood Rev.* 2019 Sep;37:100589..
5. García-de-Teresa B, Rodríguez A, Frias S. **Chromosome Instability in Fanconi Anemia: From Breaks to Phenotypic Consequences.** *Genes.* 2020 21;11(12):152
6. Kee Y, D'Andrea AD. **Molecular pathogenesis and clinical management of Fanconi anemia.** *J Clin Invest* 2012; 122: 3799-3806.
7. Kumari U, Ya Jun W, Huat Bay B, Lyakhovich A. **Evidence of mitochondrial dysfunction and impaired ROS detoxifying machinery in Fanconi Anemia cells.** *Oncogene* 2014; 33: 165-172.
8. Myers KC, Sauter S, Zhang X, Bleasing JJ, Davies SM, Wells SI et al. **Impaired immune function in children and adults with Fanconi anemia.** *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64:10.

9. McCauley J, Masand N, McGowan R, Rajagopalan S, Hunter A, Michaud JL et al. **X-linked VACTERL with hydrocephalus syndrome: further delineation of the phenotype caused by FANCB mutations.** Am J Med Genet A 2011; 155A: 2370-2380.
10. Savage SA, Walsh MF. **Myelodysplastic Syndrome, Acute Myeloid Leukemia, and Cancer Surveillance in Fanconi Anemia.** Hematol Oncol Clin North Am. 2018 ;32:657-668
11. Shimada A, Takahashi Y, Muramatsu H, Hama A, Ismael O, Narita A et al. **Excellent outcome of allogeneic bone marrow transplantation for Fanconi anemia using fludarabine-based reduced-intensity conditioning regimen.** Int J Hematol 2012; 95: 675-679.
12. Yoshimi A, Niemeyer C, Baumann I, Schwarz-Furlan S, Schindler D, Ebell W et al. **High incidence of Fanconi anaemia in patients with a morphological picture consistent with refractory cytopenia of childhood.** Br J Haematol 2013; 160: 109-111

Sekundär immunglobulinbrist och ställningstagande till immunglobulinbehandling

Definition immunglobulinbrist

- IgG under laboratoriets nedre referensvärde (6,7g/L, se också avsnittet CVID) uppmätt minst 2 gånger med minst 3 veckors mellanrum
- IgA och IgM under laboratoriets nedre referensvärde

NEDSATT IMMUNGLOBULINPRODUKTION

De vanligaste sjukdomarna och behandlingar som kan leda till nedsatt immunglobulinproduktion/antikroppssvar är:

- KLL / lymfom
- Myelom
- Tymom
- Behandling med ant-CD20-antikroppar (rituximab eller liknande produkter) och CD52-antikroppar (alemtuzumab)
- Behandling med nya läkemedel såsom inhibitorer av BTK (ibrutinib)
- Bispecifika antikroppar (tex Teklistamab)
- CAR-T celler
- Hematopietisk stamcellstransplantation (HSCT)
- Organtransplantation (hjärta, lungor)
- Infektion
- Svår malnutrition
- Övriga läkemedel vg se längs ner i detta avsnitt

ABNORMA FÖRLUSTER AV IMMUNGLOBULINER

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

Dessa tillstånd behandlas i regel inte med immunglobuliner

Symtom

Infektioner vid immunglobulinbrist

Patienter med sekundär immunglobulinbrist är en heterogen grupp med olika sjukdomstillstånd och behandlingar som ger upphov till immunbrist. Hos vissa patientgrupper är immunglobulinbrist den viktigaste faktorn som medför ökad infektionskänslighet medan hos andra patientgrupper utgör den endast en underordnad roll. Vidare är det också viktigt att veta att patienter med sekundär immunglobulinbrist inte alltid har ökad förekomst av infektioner.

De vanligaste infektionerna som tillskrivs sekundär immunglobulinbrist är upprepade bakteriella luftvägsinfektioner - otit, sinuit, bronkit och pneumoni. Även invasiva infektioner som sepsis och bakteriell meningit förekommer i ökad frekvens. Infektionerna orsakas framför allt av pneumokocker, icke kapselförsedda H influenzae och Moraxella catarrhalis. Man ser också en ökad förekomst av tarminfektioner hos denna patientgrupp.

Utredning

Vid ökad infektionsbenägenhet/ immunglobulinbrist:

- Utvärdering av infektionsfrekvens
- Hb, LPK, diff, TPK
- CRP (SR, SAA, Procalcitonin om oklar bakomliggande diagnos)
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- s-kreatinin, och/eller p-cystatin C, urinsticka, GFR-cystatin-clearance
- IgG, IgA, IgM med bedömning av ev monoklonal (M)-komponent
- IgG-subklasser (IgG1, IgG2, IgG3 och IgG4)
- Lymfocytpopulationer: T, B och NK celler
- Analys av antikroppar mot smittämnen patienten vaccinerats mot eller varit infekterad med tidigare t.ex. mässling, pneumokocker, H influenzae B, tetanus, difteri
 - Vaccinera mot pneumokocker med Pneumovax, mot H Influenzae B och tetanus/difteri och mät antikroppar* efter ca 3-4 veckor.
 - Om Pneumovax redan givits och inget antikropsvar prova med Prevenar20
 - Eventuell vaccination mot TBE eller hepatit B (om ej tidigare vaccinerad) kan ge utökad information
- (ANA, ENA (ANA-screen), ANCA och ds-DNA om oklar bakomliggande diagnos)

*Pneumokocker kan analyseras på Klinisk Immunologi, Universitetssjukhuset i Lund, där serologi mot antingen 3 serotyper eller mot 23 pneumokockserotyper med multiplex teknologi finns– se under rubriken "Pneumokockantikropsanalyser"

Behandling

Immunglobulinbehandling kan övervägas vid

- Ökad infektionsbenägenhet samt lågt IgG
- Riktlinje för vad som räknas som lågt IgG värde kan vara < 4,0 g/L (enl European Medical Agency)
- ≥4 antibiotikakrävande luftvägsinfektioner per år
- Svåra bakteriella infektioner såsom meningit, sepsis eller pneumoni
- Dålig utläkning av infektion trots adekvat antibiotikabehandling
- Dåligt/inget svar på vaccination mot pneumokocker, HiB, tetanus/difteri (Angående vaccinations svar vg se avsnittet CVID)
- Tecken på lungsjukdom/lungskada stärker behandlingsindikationen
- På barn är indikationerna mer liberala för start av behandling

IMMUNGLOBULINBEHANDLING

Immunglobulinbehandling vid sekundär immunbrist följer väsentligen principerna för primär immunbrist som vid CVID och enl avsnitt "Behandling med immunglobuliner vid immunbrist". Syftet med behandlingen är främst att uppnå infektionsfrihet eller åtminstone reducera infektionsfrekvens avsevärt. Oftast medför detta att man kommer upp i IgG nivåer >6 g/L men är inte obligat.

Behandling kan ges som IVIG eller SCIG:

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

Utvärdering sker efter ca (6) -12 mån och då ev dosjustering/utsättning se

Behandlingsmål

- Eftersträva infektionsfrihet eller åtminstone kraftigt reducerad infektionsfrekvens som uppnås vid individuell IgG-nivå
- Uppnå ett IgG dalvärde om minst 6 g/L

Behandlingsuppehåll

- Om immunglobulinbehandling insätts måste man alltid utvärdera behandlingens effekt och om det är möjligt att göra behandlingsuppehåll eller avsluta 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

Övrig behandling som kan vara aktuell är antibiotikabehandling och vaccination, vg se relevant avsnitt

Relevant Dokumentation

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. Ingen överlevnadsvinst noterades. Däremot såg man minskad förekomst av både svåra infektioner och av kliniskt dokumenterade infektioner i tre studier. Slutsats: individuell bedömning måste göras hos varje patient enligt ovan.

HSCT

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

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.

Sammantaget finns det ingen hållpunkt för rutinmässig användning av IVIG vid HSCT utan det blir en individuell bedömning.

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 IgG och anamnes på svåra infektioner, som behandlades med immunglobulin, visade färre antal infektioner och ökad överlevnad. Individuell bedömning.

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. Problemet med ökad infektionskänslighet verkar vara störst vid behandling av maligniteter och vaskuliter där högre doser CD20 antikroppar ges medan vid reumatisk sjukdom och MS är problemen mindre.

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. Individuell bedömning.

Svenska KLL-gruppens sammanfattning

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

Referenser

- 1) Casulo C, Maragulia J, Zelenetz AD (2013) **Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections.** Clin Lymphoma Myeloma Leuk (2013)
- 2) Cinetto F, Francisco IE, Fenchel K, et al. **Use of immunoglobulin replacement therapy in patients with secondary antibody deficiency in daily practice: a European expert Q&A-based review.** Expert Rev Hematol. (2023)
- 3) European Medicines Agency Guideline on Core SmPC for Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Administration (IVIg): EMA (2018). Available online at: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-core-smpc-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-5_en.pdf (October 2018).
- 4) European Medicines Agency Guideline on the Clinical Investigation of Human Normal Immunoglobulin for Subcutaneous and/or Intramuscular Administration (SCIg/IMIg): EMA (2015). Available online at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/07/WC500190211.pdf
- 5) Link, H., Kerkmann, M., Holtmann, L. *et al.* **Immunoglobulin substitution in patients with secondary antibody deficiency in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: a representative analysis of guideline adherence and infections.** *Support Care Cancer* 2022).
- 6) Otani IM, Lehman HK, Jongco AM, et al. **Practical guidance for the diagnosis and management of secondary hypogammaglobulinemia: A Work Group Report of the AAAAI Primary Immunodeficiency and Altered Immune Response Committees.** J Allergy Clin Immunol. (2022).
- 7) Patel SY, Carbone J, Jolles S. **The Expanding Field of Secondary Antibody Deficiency: Causes, Diagnosis, and Management** , *Front Immunol.* 2019

Splenektomi och aspleni hos barn

Definition

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 fulmant 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-åldern

Kongenital aspleni (Isolated Congenital Asplenia) kan orsakas av en sjukdomsorsakande variant i genen för *RPSA* (ribosomal protein SA), med autosomal dominant nedärvning med varierande penetrans

Vid heterotaxisyndrom föreligger ibland aspleni eller hyosplenism. Sjukdomsorsakande varianter i ett tiotal olika gener med olika nedärvningsmönster kan leda till heterotaxisyndrom

Funktionell aspleni eller hyosplenism uppstår tidigt i livet hos individer med sicklecellsanemi, men kan förekomma sekundärt till andra hematologiska/onkologiska sjukdomar, efter benmärgstransplantation, vid HIV/AIDS och flera andra tillstånd

Differentialdiagnos

Tänkbara differentialdiagnoser till odiagnosticerad aspleni är bl.a.:

- IRAK4-brist
- MyD88-defekter
- Komplementdefekter

Sjukdomspanorama/Fynd

Mycket snabbt förlöpande och livshotande sepsis s.k. OPSI (Overwhelming post-splenectomy infection) med ffa kapslade luftvägsbakterier:

- *Streptococcus pneumoniae* 50–90 %
- *Haemophilus 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 röda blodkroppar. Mer pålitligt är det om man med interferensmikroskop finner en ökad mängd "pitted erythrocytes"

Behandling

PROFYLAKTISK BEHANDLING

- Penicillin V 12,5 mg/kg kroppsvikt och dostillfälle, 2 dostillfällen per dygn
- Alla aspleniska/splenektomerade personer bör behandlas med profylaktisk antibiotika till minst 16 års ålder, och alltid minst tre år efter splenektomi. Den ökade risken för OPSI kvarstår emellertid livet ut och ökar igen efter 50 års ålder. Efter 16 års ålder varierar rekommendationerna. Vissa rekommenderar 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 DÄR PÅ

Patient som utvecklar en misstänkt bakteriell infektion trots profylaktiska åtgärder (antibiotika, vaccination) skall omedelbart transporteras till sjukhus och ges iv 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.

Vaccinationer

Före planerad splenektomi

Pneumokockvaccin

- Om barnet är <2 år och ännu inte fått grundvaccinering, följ Prevenar 13[®] grundvaccineringschema
- Om barnet är >2 år 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 också två doser, 10 samt 2 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 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 för att eliminera risken för sekundära infektioner
- 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 känna till de symtomsom kan förekomma vid OPSI, dvs feber >38 grader, frossa, muskelvärk, huvudvärk, kräkningar, diarre och buksmärta.
- Patienten skall uppmanas att söka akut vård vid feber >38 grader, speciellt vid frossa och/eller systemiska symtom och erbjudas undersökning snarast. Djurbett bör behandlas på samma sätt
- Patienter som ej står på kontinuerlig antibiotikaproylax ska vid feber >38 grader omedelbart ta antibiotika i förskrivnen dos och därefter uppsöka sjukvård
- Patienten skall informera behandlade läkare/ tandläkare om att de saknar mjälte
- Patientjournalen skall tydligt informera med en varning att patienten saknar mjälte eller lider av funktionell aspleni och innehålla information om hur akut feber handläggs
- Viktigt med särskilda rekommendationer vid resor:
- Personer med aspleni skall vara mycket noga med profylax mot falciparum-malaria där det förekommer endemiskt
- Personer som inte tar antibiotikaproylax skall på resa ha med sig antibiotika för hela restiden. Vid val av antibiotika skall hänsyn tas till lokala resistensmönster
- Personer som saknar mjälte skall skydda sig mot miljöfaktorer med risk för infektion under resa, det vill säga bära skyddande kläder, undvika myggbett och hundbett

Kontroller

I samband med återbesök

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

Referenser

- 1) Tahir F, Ahmed J, Malik F. Cureus. **Post-splenectomy Sepsis: A Review of the Literature.** 2020
- 2) Mohammad A. Khasawneh, Nicolas **Outcomes after splenectomy in children: a 48-year population-based study** *Pediatric Surgery International* 201
- 3) Buzelé R, Barbier L, Sauvanet A. **Medical complications following splenectomy.** *J Visc Surg.* 2016
- 4) Crary SE & Buchanan GR. **Vascular complications after splenectomy for hematologic disorders** *Blood* 2009
- 5) 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 Haemato- Oncology task force.** *Br J Haematol* 2011

- 6) Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. **Post-splenectomy and hyposplenic states.** *Lancet* 2011
- 7) 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
- 8) Sarah Luu, Denis Spelman, Ian J Woolley. **Post-splenectomy sepsis: preventative strategies, challenges, and solutions.** *Infect Drug Resist* 2019.
- 9) Kühne T, Blanchette V, Buchanan GR, et al. **Splenectomy in children with idiopathic thrombocytopenic purpura: A prospective study of 134 children from the Intercontinental Childhood ITP Study Group.** *Pediatr Blood Cancer* 2007
- 10) 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

Vaccination vid splenektomi hos vuxna

För bakgrundsdata vg se Splenektomi och aspleni hos barn

Genomförande av vaccination

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 utskrivning 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

Ej tidigare vaccinerade mot pneumokocker eller enbart Prevenar 13

- En dos Prevenar 20[®] (0,5ml) ges intramuskulärt. (20-valent konjugerat pneumokockvaccin)
- 2 månader senare ges en dos Pneumovax[®] (0,5ml) intramuskulärt (23-valent polysackaridvaccin)
- Efter 5 år ges en boosterdos med Pneumovax[®]. Ytterligare boosterdos rekommenderas var 5:e år

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 20[®]. Ny dos Pneumovax ges 5 år efter den senaste Pneumovax dosen. Därefter ges boosterdos med Pneumovax var 5:e år.[®]

MENINGOKOCKVACCINATION

Tetravalent konjugerat vaccin mot Neisseria meningitidis typ A, C, W135 och Y (Menveo[®] eller Nimenrix[®])

- En dos Menveo[®] eller Nimenrix[®] (0,5 ml) ges intramuskulärt.
- En boosterdos med Menveo[®] eller Nimenrix[®] ges intramuskulärt vart 5:e år

Vid gravt nedsatt immunförsvar

- 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 Bexsero[®] (0,5 ml) ges intramuskulärt med 1-2 månaders mellanrum eller Trumemba[®] (0,5 ml) ges intramuskulärt med 3 doser, månad 0, 1 och 5 ..
- Obs! Bexsero[®] och Trumemba[®] är ej utbytbara vid grundvaccination
- Boosterdos av vardera vaccin ges efter 1 år.

Därefter rekommenderas boosterdos vart 5:e år om risk för sjukdom kvarstår.

En dos Act-HIB® (0,5ml) ges intramuskulärt kan övervägas till de personer som inte bedöms vara immuna i utvalda fall. Ges samtidigt som pneumokockvaccination

Boosterdos rekommenderas ej

SPECIALFALL OCH KOMMENTARER

- Patienter som behandlats med CD20-antikroppar som t.ex. rituximab (Mabthera®) obnizumab (Gazyvaro®), CD52-antikroppar alemtuzumab (Lemtrada®, MabCampath®) eller motsvarande läkemedel inom de senaste 6–12 månaderna före splenektomi har oftast nedsatt/ inget vaccinationssvar och individuell bedömning bör göras när vaccination ska ske. En möjlighet är att ge antibiotikaproylax 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 immunsystem 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 immunsuppressiv behandling som sedan har satts ut ska revaccineras 3–6 månader efter att behandlingen avslutats
- Antibiotikaproylax kan övervägas när man inte räknar med ett fullgott vaccinationssvar eller innan grundvaccinationen är avslutad.

Referenser

1. Queffelec C, Billet L, Duffau P, Lazaro E, Machelart I, Greib C, et al. **Prevention of infection in asplenic adult patients by general practitioners in France between 2013 and 2016 : Care for the asplenic patient in general practice.** *BMC Fam Pract.* 2020.
2. Åhlin A, Tedgård U. **Splenektomi, aspleni och hyposplenism hos barn och ungdomar - Riktlinjer för utredning och handläggning** <https://pho.barnlakarforeningen.se/wp-content/uploads/sites/20/2023/01/PM-VPH-aspleni-hyposplenism-splenektomi-230131.pdf>:Vårdplaneringsgruppen för Pediatrisk Hematologi; 2023.
3. Gaston MH, Verter JI, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G, et al. **Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial.** *N Engl J Med.* 1986.
4. Folkhälsomyndigheten. **”Rekommendationer om förebyggande åtgärder mot invasiv meningokocksjukdom”.** April 2018

Behandling med immunglobulin vid immunbrist

Indikation för behandling föreligger hos barn & vuxna:

- Vid primär antikroppsbrist (t.ex. XLA, CVID, IgG-subklassbrist, SAD) med återkommande luftvägsinfektioner.
- 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 svåra eller återkommande infektioner. Se kapitel om Sekundär immunglobulinbrist och ställningstagande till immunglobulinbehandling

Administrationsätt

Substitution med immunglobulin ges antingen subkutant (SCIG) eller intravenöst (IVIG). Subkutan tillförsel kan också ges tillsammans med rekombinant humant hyaluronidas, så kallad faciliterad subkutan behandling (fSCIG), vilket ger möjlighet till infusion av stora volymer (upp till 600 ml) vid varje infusionstillfälle och infusionsställe och längre doseringsintervall.

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

- Patientens önskemål och livssituation
- Tillgång till venös infart
- Funktionsnivå och följsamhet: Patienter som har kognitivt eller fysiskt begränsade möjligheter till egenbehandling, kan behöva få sin behandling inom sjukvården. Behandling inom sjukvården kan även vara att föredra vid dålig compliance, tex under tonåren. Då kan intravenös administrering eller faciliterad subkutan behandling, vilket ofta ges med något längre doseringsintervall, vara att föredra
- Wear-off effekt: Patienter som upplever 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 eller nefrotiskt syndrom förekommer ibland ökade förluster av immunglobulin från blodbanan och då är subkutan eller faciliterad subkutan administration som ger ett mer gradvis upptag till blodbanan 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

- Anti HBc-antikroppar, HBsAg och PCR avseende HIV och HCV före första behandling

Efter 6 månaders behandling kontrolleras

- Hb, LPK, diff, TPK
- CRP
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- s-kreatinin
- IgG, IgA, IgM
- Utvärdering av infektionsfrekvens (via t.ex. PIDCare)

12 månader och därefter som årlig kontroll

- Hb, LPK, diff, TPK
- CRP
- ALAT, ASAT, LD, ALP
- s-kreatinin
- IgG, IgA, IgM
- Utvärdering av infektionsfrekvens (via t.ex. PIDCare) och eventuellt nytillkomna symtom

Anti IgA skall inte tas och eventuell förekomst av dessa antikroppar förändrar inte handläggning.

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).

Vid fortsatta bakteriella infektioner kan höga dalvärden för IgG (>10 g/l) minska infektionsrisken.

Hos patienter med XLA kan höga dalvärden för IgG (>10 g/l) också ge skydd mot encefalit.

VID SUBKUTAN ADMINISTRERING

Vid subkutan administrering ges initialt 100 mg/kg kroppsvikt/vecka. Initialt kan man ge behandlingen tätt för att snabbt nå steady-state med högt IgG-dalvärde, t.ex. genom dagliga subkutana infusioner (100 mg/kg kroppsvikt) under fem dagar eller längre, följt av veckovisa infusioner enligt ovan.

För patienter med IgG-subklassbrist kan man, vid tillfredställande kliniskt svar, prova att sänka dosen till 50 mg/kg 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. Traditionellt har subkutant immunglobulin doserats en gång/vecka, men doseringsintervall från en gång/dag till en gång varannan vecka kan fungera.

Vid nedsatt lungfunktion eller fortsatt hög infektionsfrekvens ges högre dos 150–200 mg per/kg kroppsvikt/vecka. Dosen kan i sällsynta fall behöva ökas ytterligare, till exempel vid förlust av IgG som ses vid proteinförlorande enteropati.

Gravida patienter behöver monitoreras från tidig graviditet då IgG dalnivåer kan sjunka signifikant. Som tumregel kan man höja dosen med en tredjedel efter halva graviditeten.

VID FACILITERAD SUBKUTAN ADMINISTRERING

Vid faciliterad subkutan administrering ges immunglobulin 400 mg/kg 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. Dosen justeras sedan efter uppnått dalvärde och uppnådd behandlingseffekt enligt ovan.

VID INTRAVENÖS ADMINISTRERING

Vid intravenös administrering ges immunglobulin initialt motsvarande 100 mg/kg per kroppsvikt och vecka 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.

Hjälpmiddel 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 tolererar vanligtvis volymer på 20–60 ml per infusionsställe. För barn anpassas volymen individuellt. Lämpliga infusionsställen kan vara på magen, låret, överarmen eller glutealt. 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 tolererar vanligtvis volymer på upp till 600 ml per infusionsställe. Lämpliga lokaler för infusion kan vara på magen eller låret. Tillverkarna har rekommenderat infusionstakt på upp till 300 ml/timme per infusionsställe. Efter upplärning av patient eller anhörig kan faciliterad subkutan administrering av immunglobulin vanligtvis ske i hemmet.

Praktisk information vid subkutan immunglobulininfusion finns 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).

Referenser

- 1) Abrahamsen TG, Sandersen H, Bustnes A. **Home therapy with subcutaneous immunglobulin infusions in children with congenital immunodeficiencies.** *Pediatrics* 1996
- 2) Orange JS, Belohradsky BH, Berger M, et al. **Evaluation of correlation between dose and clinical outcomes in subcutaneous immunglobulin replacement therapy.** *Clin Exp Immunol* 2012
- 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
- 4) Sandler SG, Eder AF, Goldman M, et al. **The entity of immunoglobulin A-related anaphylactic transfusion reactions is not evidence based.** *Transfusion* 2015.
- 5) Sanford M. **Human Immunglobulin 10 % with recombinant human hyaluronidase: replacement therapy in patients with primary immunodeficiency disorders.** *BioDrugs* 2014

Vaccinationer 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 gjorda hos patienter med sekundära immunbrister (autoimmuna sjukdomar, organ- eller hematologisk stamcells-transplantation, splenektomi) och vid 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 ICKE LEVANDE VACCIN (Tabell 1)

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

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 antikroppsproduktion och få ett vaccinationssvar. Dessutom finns det en T-cellsmedierad skyddseffekt som kan erhållas vid vaccination som man har observerat mot Covid-19 vaccination.

Patienter som står på regelbunden immunglobulinsubstitution betraktas som skyddade mot många av den patogener vi vaccinerar emot som tetanus, difteri, polio, morbilli, rubella, parotit, varicella, HiB och flertal serotyper av pneumokocker.

Specialfall

Influensavaccin. Vid ny säsongsinfluensastam finns inte antikroppar mot denna i de immunglobulinpreparatet som för tillfället används. Vissa förordar därför vaccination även av 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. Det handlar inte att dessa patienter är mera benägna att få en svår influensa i sig, utan man vill framför allt undvika sekundära bakteriella infektioner med pneumokocker. Influensavaccination kan därför rekommenderas för patienter med CVID och XLA, men man måste informera om att skyddseffekten är tveksam.

Vid immunbrist kan 3 olika vacciner ges:

- Standarddos influensavaccin
- Högdos influensavaccin (4 ggr större mängd influensaantigen). Har visat bättre anslag hos äldre och hos transplanterade patienter. Dock inte upphandlat varje år i Sverige.
- "Förstärkt influensavaccin" standarddos influensaantigen med tillsats av adjuvans. För 65 år och äldre.

Levande försvagat nasalt influensavaccin bör inte ges till barn med nedsatt immunförsvar.

Covid-19 vacciner. Godkända och icke levande vacciner mRNA vaccin Comirnaty, SpikeVax och proteinbaserat adjuvanterat vaccin Nuvaxovid kan ges vid immunbrist om inga andra kontraindikationer föreligger.

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 tyfoidvaccin.

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.

- Patienter med APECED ska inte få vaccin mot gula feber, däremot går bra att vaccinera mot varicella och mässling.

Vaccinationer som kan övervägas vid ökad infektionskänslighet

Pneumokockvaccin: 1 dos konjugerat pneumokockvaccin (Prevenar 20[®]: 20serotyper av pneumokocker) följt av 1 dos polysackaridvaccin med 23 serotyper (PPV23) 2 månader senare

Influensavaccin (avdödat)

Vaccin mot Covid-19

RSV-vaccin Abrysvo[®] eller Arexvy[®], icke levande vaccin indicerat för personer äldre än 60 år. Ännu ej utvärderat hos patienter med ökad infektionskänslighet men kan övervägas.

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.

I särskilda fall med ökad risk för meningokocksjukdom

Meningokockvaccin: Konjugerat vaccin innehåller serotyp A, C, W135 och Y (Menveo[®], Nimenrix[®]). En-två doser ges med 2 månaders mellanrum

Mot Neisseria meningitidis serotyp B finns Bexsero[®] och Trumemba[®]. Två doser ges med 1 månads mellanrum för Bexsero respektive 6 månader för Trumemba. Boosterdos kan övervägas, var god se kapitel "Vaccination vid splenektomi hos vuxna"

Vaccination vid sekundär antikropsbrist.

Vid kronisk lymfatisk leukemi (KLL), myelom, lymfom. Ges tidigt vid sjukdomsdiagnos.

Pneumokockvaccination med en dos Prevenar20 följt av 1 dos Pneumovax 2 månader senare

Covid-19 vaccin

Vaccin mot bältros kan övervägas. Ge 2 doser Shingrix med 2 månaders mellanrum

Vaccination vid organ- och hematologisk stamcells-transplantation

Hänvisas till respektive transplantationscentrums vaccinationsprogram.

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.

- Patienter som står på regelbunden immunglobulinsubstitution (50-100mg/kg kroppsvikt och vecka) bedöms vara skyddade mot hepatit A.
- Till immunosupprimerade där man misstänker att patienten inte svarar eller får ett nedsatt antikropssvar efter vaccination ges specifikt immunglobulin mot Hepatit A t.ex. (Beriglobin 2ml i.m. (0,02ml/kg kroppsvikt)) så nära avresa som möjligt
- Patienter med nedsatt förmåga att svara på vaccination bör få 2 doser vaccin med en månads mellanrum. Om man har tid före avresa kan man kontrollera antikropssvaret serologiskt.

Hepatit B-vaccin är avdödat och kan i princip ges till alla om det inte finns några kontraindikationer t.ex. allergi. Vid tveksamhet om antikropssvar och där det är viktigt att veta om man svarar på vaccination tas serumprov för anti-HBs. Skyddande antikropssnivå är (anti-HBs >10 mIE/ml). Om patienten inte svarat på vaccination kan man grundvaccinera med kombinationsvaccin i dubbel dos t.ex. Twinrix (hepatit A och B). Man kan även ge hepatit B-vaccinet Fendrix (speciellt adjuvans).

Avdödat tyfoïdvaccin skyddar mot Salmonella typhi, kan ges även till alla patienter

Levande försvagat tyfoïdvaccin (Vivotif) ges inte till patienter med nedsatt immunsystem (T-cellsdefekter, fagocytdefekt). Immunglobulinsubstitution ger ingen skydd mot tyfoïd

Vaccin mot kolera (Dukoral) 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 encefalit (Ixario) är avdödat. Immunglobulinsubstitution förväntas inte ge något skydd. Patient med nedsatt immunsystem avråds från att resa till (hög)endemiska områden

Gula febevaccin (Stamaril) är levande försvagat vaccin och får ej ges till patienter med gravt nedsatt immunsystem (t.ex. T-cellsdefekter)

Denguefebevaccin (Qdenga) levande försvagat rekombinant vaccin. Kontraindicerat till individer med nedsatt immunförsvar

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 tyfoïd (avdödat vaccin) kan göras med ett polysackaridvaccin (T-cellsberoende) förutsatt att det finns metod att mäta antikroppsvaret

ÖVRIGT

Vid behandling med anti-CD20-antikroppar som rituximab fås ett nedsatt antikroppssvar i minst 6-12 månader. Om sådan behandling planeras försök att vaccinera före behandlingen insätts om tid finnes. För hepatit A och B (Twinrix) och TBE kan snabbvaccinationsschema användas. Ge vaccination dag 0,7 och 21.

Tabell 1

ICKE LEVANDE VACCINER

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) Gardasil-9
Rekombinant varicella-zoster vaccin (Shingrix)
Covid-19 vacciner Comirnaty, SpikeVax, Nuvaxovid
RSV- vaccin Abrysvo, Arexvy
Resevacciner:
Kolera och turistdiarré (Dukoral) tas po
Tyfoid (inaktiverat vaccin, injektionsform) Typherix, Typhim-Vi
Japansk 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)
Dengue feber: Qdenga

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*, följt av *Streptococcus pneumoniae* och *Moraxella catarrhalis*.

I denna patientgrupp förekommer recidiverande/kroniska övre luftvägsinfektioner med *Hemophilus influenzae*. Studier har visat att dessa 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 andra 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 lokalisation är luftvägar, leder och urinvägar. För behandlingsalternativ se tabell.

Specialfall B

Patienter med upprepade luftvägsinfektioner med växt av *Staph. aureus* eller *Pseudomonas aeruginosa* vid upp-repade 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 nedan

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 750-1000 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 250-500 mg 3 ggr/vecka. Har både antibakteriell and antiinflammatorisk effekt

Behandlingsförslag vuxna ; Behandlingstid 10-21 dagar

Streptococcus pneumoniae, känsliga för Pc

- Fenoxymetylpenicillin, 1–2 g 1x3
- Amoxicillin 500-1000 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 750 mg 1x3
- Amoxicillin med klavulansyra³ 875mg 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 875 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

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

Andra orsaker till IgG- och/eller IgA-brist

LÄKEMEDELSINDUCERADE

(rapporterade t o m jan 2024)

Antiepileptika

- fenytoin
- karbamazepin
- lamotrigin
- levetiracetam
- valproat

Immunmodulerande behandling, som t.ex.

- anti-CD20/CD19-terapi (rituximab etc.)
- CAR-T
- sulfasalazin
- sirolimus
- Cyklosporin
- Mycofenolsyra
- NSAID
- glukokortikoider

Andra läkemedel

- captopril
- antimalariamedel

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

GENETISKA AVVIKELSER

Vid många sjukdomar/syndrom med känd genetisk bakgrund kan man se sänkta nivåer av immunglobuliner, t. ex.:

- d18p-deletionssyndromet
- 18q-deletionssyndromet
- Transkobalamin II defekt och hypogammaglobulinemi
- Trisomi 8-syndromet
- Trisomi 21-syndromet
- Vissa metabola sjukdomar
- Myhres syndrom
- Myastenia Gravis
- Netherton syndrom
- m.fl.

Laboratorieutredning av immunbrist

Introduktion

En laboratorieutredning av misstänkt immunbrist bör alltid ha sin utgångspunkt från patientens sjukhistoria och infektionshistorik.

Enkla test som immunglobuliner i serum samt analys av specifika antikroppar mot antigen som patienten exponerats för ger mycket information om funktionen av det adaptiva immunsystemet till en förhållandevis liten kostnad.

När det gäller cellulära analyser är en kvantifiering av CD4+ och CD8+ T-lymfocyter samt B- och NK-celler oftast väl motiverad. Dessa analyser är dessutom väl standardiserade mellan laboratorier.

För B-cellssubpopulationer finns riktlinjer för vilka markörer som bör analyseras med avseende på CVID.

För T-cellssubpopulationer föreligger i dagsläget en variation mellan laboratorier i Sverige.

Nästa steg i utredningen är analyser där immuncellers funktion undersöks. För ett urval av funktionella analyser se tabell 1.

Slutligen, bör genetisk utredning övervägas i fall där misstanken på en primär immunbrist är fortsatt stark efter adekvat immunologisk utredning.

Vilka klinisk immunologiska analyser finns?

Immunglobulinanalyser

IgG, IgA, IgM, IgE, IgD

IgG-subklasser (IgG1, IgG2, IgG3 och IgG4)

Specifika antikroppar mot T- och B-cellsberoende vaccinationsantigen (ex difteri, tetanus, pneumokocker)

Komplementanalyser

Screening för *komplementdefekter* kan ske med en ELISA som mäter aktivering av de tre aktiveringsvägarna (klassiska, alternativa och lektin) med antikroppsdetektion av bildat C5b-C9 komplex. Utebliven aktivering i någon aktiveringsväg kan sedan motivera riktad analys mot den komponent som misstänks vara defekt.

Analys av lymfocytpopulationer

- **Basal immunfenotypning:** svaras ut i antal (celler/L) och % av totalantalet lymfocyter T-, B- och NK-celler (CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56)
- **Utvidgad immunfenotypning** Dessa analyser svaras vanligen ut i % av ursprungspopulationen och bör därför kombineras med en basal immunfenotypning.
- **B-cellssubpopulationer** analyseras vid antikroppsbrist och analysen bör omfatta naiva (IgM+ IgD+ CD27-), switchade minnes B-celler (IgM- IgD- CD27+), transitionella B-celler (CD38^{high} IgM^{high}) och CD21^{low} B-celler.
- **T-cellssubpopulationer** bör analyseras vid misstanke om cellulära och kombinerade immundefekter, men även vid CVID. Analysen bör omfatta naiva T-celler (CD45RA+ CD45RO-), centrala minnesceller (CD45RA- CD45RO+ CCR7+) och effektorminnesceller (CD45RA- CD45RO+ CCR7-) samt en eller flera aktiveringsmarkörer, exv HLA-DR eller CD38. Analys av T-regulatoriska celler (CD4+ CD25+ CD127-) kan utföras, men det diagnostiska värdet är relativt begränsat.
- **TCR $\alpha\beta$** analyseras vid misstanke på ALPS. Analysen syftar till korrekt beräkning av andelen dubbelnegativa T-celler (TCR $\alpha\beta$ + CD4- CD8-) av CD3+ T-cellspopulationen, vilket inte kan göras med en basal T-cellsanalys som inte färgar för TCR $\alpha\beta$.
- **CD31** är en markör för recent thymic emigrants (RTE), vars andel av CD4+ T-celler kan analyseras vid misstanke på SCID eller annan misstanke på nedsatt thymic output.

Cytokiner och andra lösliga mediatorer

Cytokiner kan vara indicerade att mäta vid autoinflammatoriska och lymfoproliferativa tillstånd. Eftersom cytokiner har kort halveringstid och uppvisar biologiskt relevanta effekter även vid låga koncentrationer är det inte alltid som sjukdomsprocesser avspeglas i förhöjda cytokinnivåer i cirkulationen. Vidare är tidpunkten för analys viktig; vid skovvis förlöpande tillstånd bör provtagning alltid ske i samband med att patienten har symtom. Alternativ till att mäta enstaka cytokiner är multiplex cytokinanalys som i liten provmängd kan detektera ett stort antal analyser.

Det går att mäta cytokinproduktion efter in vitro-stimulering som ett mått på immuncellers funktion.

Några exempel på cytokiner som kan vara relevanta att mäta i immunbristsammanhang:

- IFN- γ : diagnostik och uppföljning av HLH
- IL-1 β : diagnostik av autoinflammatoriska tillstånd
- IL-10: diagnostik och uppföljning av ALPS
- IL-18: diagnostik av autoinflammatoriska tillstånd, sjukdomsaktivitet vid MAS
- CXCL9: sjukdomsaktivitet vid HLH/MAS
- CXCL10: Sjukdomsaktivitet vid interferonopatier

Löslig IL2-receptor (sIL2R eller sCD25) är en generell markör för ihållande T-cellsaktivering. Den ingår bland annat som ett diagnoskriterium vid hemofagocyterande lymfocytos och kan även användas för att följa sjukdomsaktivitet.

Molekylärbiologiska metoder

TREC (*T-cell receptor excision circles*) är cirkulära DNA-molekyler vilka bildas som en biprodukt thymocyternas rearrangemang av genen för T-cellsreceptorn. Dessa kan mätas med qPCR och användas som ett mått på thymic output. TREC analys används sedan 2019 i nyföddhetscreening för SCID. *KREC* (*kappa-deleting recombination excision circles*) är dess motsvarigheten för B-lymfocyter.

Spektratypning är en metod som mäter T-cellsreceptorns variabilitet på genomsnitt, genom att visualisera fördelningen av den variabla CDR3 regionens längd i en T-cellspopulation. Normalt är denna fördelning gaussiskt distribuerad, men vid störningar i T-cellsdifferentiering t ex Omenn's syndrom ses en oligoklonal fördelning. Analysen är arbetskrävande och används i förhållandevis liten utsträckning i klinisk praxis. Ett smidigare, men något mer trubbigt alternativ är flödescytometrisk analys av *TCR Vbeta repertoaren*.

Funktionella analyser

	Metod	Indikation	Kommentar
T-cellsreaktivitet	FASCIA Flödescytometri	Cellulär eller kombinerad immunbrist, inkl SCID	Både mitogen och specifika antigen
T-cellsreaktivitet	Mitogen-stimulering med ³ H inorporering	SCID	FASCIA smidigare och fyller samma funktion utan användning av radioaktiv inmärkning
Syreradikalproduktion/ Oxidativ burst	Flödescytometri	Kronisk granulomatös sjukdom	Mäter neutrofila granulocytens produktion av fria syreradikaler
Uppreglering av CD11b	Flödescytometri	Leukocytadhesionsdefekt	Mäter uppreglering av CD11b/CD18 på cellytan efter stimulering
Cellmedierad cytotoxicitet	Flödescytometri	Primär HLH	Flera metoder används för att mäta T och NK-cells cytotoxicitet bl a uppreglering av CD107a
Uppreglering av CD40L	Flödescytometri	Hyper IgM-syndrom	Uppreglering av CD40L på T-celler efter stimulering
Uppreglering av ICOS	Flödescytometri	ICOS-defekt (CVID)	Uppreglering av ICOS på T-celler efter stimulering
Cytokinproduktion	Flödescytometri ELISPOT	Ex: mäta Th17 celler vid HIES eller IFN-gamma produktion vid MSMD	Cytokindetektion efter in vitro stimulering av relevant celltyp
Intracellulär signalering	Flödescytometri Western Blot	Ex: påvisa avsaknad STAT-fosforylering pga defekt i signaleringsväg	Analyseras vanligen av forskningslab.

Tabellen representerar ett urval av analyser som används i klinisk praxis, men gör ej anspråk på att vara fullständig. T-cellsreaktivitet kan analyseras på olika sätt. Vid generell immunbristfrågeställning mäts ofta proliferation eller blaststransformation som svar på mitogenstimulering eller mot specifika antigen, med exempelvis FASCIA. Att påvisa cytokinproduktion med exempelvis ELISPOT eller FluoroSPOT är en känsligare metod för att hitta antigenspecifika T-celler, men med mer begränsad spridning bland kliniska laboratorier. Används dock med fördel för att svara på mer specifika frågeställningar, t ex MSMD.

Genetisk utredning

Indikationen för att gå vidare med genetisk utredning är stark misstanke om ärftlig immunbrist. Denna misstanke grundas på den kliniska bilden och/eller förekomst av symtom i flera familjemedlemmar. En väl genomförd immunologisk utredning bör ha utförts inför beslut om genetisk diagnostik, men om misstanken är stark kan den genetiska och immunologiska utredningen ske parallellt för att på så sätt vinna tid.

Hela genomet eller en specifik gen?

Tidigare undersöktes den genetiska bakgrunden till immunbrist en gen i taget, men idag är det vanligare att hela genomet sekvenseras direkt, antingen med helexomsekvensering som fångar upp de kodande delarna i genomet (exoner) eller helgenomsekvensering, som omfattar hela DNA sekvensen. En mellanform är genpaneler som omfattar flera kända gener som är kopplade till ett specifikt tillstånd.

Fördelarna att undersöka en eller ett fåtal gener i taget är att främst rent ekonomiska samt att det inte finns någon risk för oönskade bifynd. Nackdelen är att den verkliga genetiska orsaken till patientens besvär kan missas om urvalet av gener är för snävt.

Väljs helexom- eller helgenomsekvensering finns i stället all sekvensdata tillgänglig under lång tid framöver vilket är en fördel vid komplexa tillstånd. Analysen kan upprepas om nya sjukdomsorsakande gener upptäcks. Det finns dock en risk för bifynd, dvs patologiska sekvensvarianter som ger risk för andra tillstånd än det som patienten utreds för. Det bör finnas en beredskap för att hantera sådana fynd hos både kliniker som beställer och laboratorier som utför dessa analyser.

Tolkning

Resultatet från en helgenomsekvensering redovisas i form av ett antal varianter, där patientens sekvens avviker från referensgenom. Majoriteten av alla sekvensvarianter är godartade. Varianterna klassificeras med olika bioinformatiska prediktionsverktyg (t ex SIFT, PolyPhen) för att underlätta bedömningen av vilka som kan vara kliniskt relevanta.

Typer av sekvensvarianter som kan påträffas vid en sekvensering

- Exonvarianter – ligger i kodande delar av DNA och kan ge upphov till aminosyraförändringar i det protein som genen kodar för. Beroende på inverkan på proteinsekvensen kan exonvarianter delas in i följande undergrupper:
 - Missense varianter – ger upphov till en aminosyraförändring
 - Nonsense varianter – ger upphov till ett stoppkodon som gör att proteinet trunkeas

- Synonyma varianter – ger inte upphov till en aminosyraförändring
- Splicevarianter – ligger i ett splicesite och kan därför påverka splicing av genen
- Intronvarianter – ligger i icke-kodande delar av DNA. Svårbedömda avseende klinisk relevans
- Strukturella varianter – större avvikelser i genomet, t ex större deletioner eller insertioner. Intron och strukturella varianter kan ej detekteras med helxomsekvensering.

ACMG-klassificering

För att standardisera bedömningen av sekvensvarianter har American College of Medical Genetics (ACMG) skapat ett klassificeringsverktyg som delar in varianter i följande kategorier:

1. Benigna
2. Troligen benigna
3. Oklar signifikans
4. Troligen patogena
5. Patogena

Indelningen baseras bland annat på variantens påverkan på proteinsekvensen, om en förändrad aminosyra är evolutionärt konserverad, variantens frekvens i befolkningen med mera. Endast varianter som hamnar i kategori 4 eller 5 svaras ut i klinisk rutin. Undantag från denna regel bör endast ske om särskilda skäl föreligger.

Bekräftande analyser

En faktor som kan påverka ACMG-klassificering är om väletablerade analyser visar en funktionell påverkan på den aktuella genprodukten. En helgenomsekvensering kan därför behöva kompletteras med funktionella analys, se Tabell 1. Oftast behöver utredningen även kompletteras med genetisk utredning av familjemedlemmar, om dessa inte ingick i helgenomsekvenseringen. Detta kan ske med sangersekvensering av ett mindre område kring den aktuella varianten.

Referenser

- 1) Boldt A, Bitar M, Sack U. **Flow Cytometric Evaluation of Primary Immunodeficiencies.** *Clin Lab Med.* 2017 Dec
- 2) Perazzio SF, Palmeira P, Moraes-Vasconcelos D, et al. **A Critical Review on the Standardization and Quality Assessment of Nonfunctional Laboratory Tests Frequently Used to Identify Inborn Errors of Immunity.** *Front Immunol.* 2021.
- 3) Svensk förening för klinisk immunologi och transfusionsmedicin (2022). **Nationella rekommendationer för fenotypning av B- och T-cellssubpopulationer med flödescytometri vid misstanke om variabel immunbrist.** <https://www.kitm.se/flodecytometri/>
- 4) Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL; **ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants:** a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015.

Pneumokockantikroppsanalys

I nedanstående tabell kan man se vilka Pneumokockpolysackarydtyper som ingår i de olika vacciner som finns idag (mars 2024) samt vilka som det finns tester för i Lund

Prevenar7®	Prevenar13®	Synflorix®	Pneumovax®	Apexxnar	Vaxneuvance	Lunda-test
	Typ 1	Typ 1	Typ 1	Typ 1	Typ 1	Typ 1
			Typ 2			Typ 2
	Typ 3		Typ 3	Typ 3	Typ 3	Typ 3
Typ 4	Typ 4	Typ 4	Typ 4	Typ 4	Typ 4	Typ 4
	Typ 5	Typ 5	Typ 5	Typ 5	Typ 5	Typ 5
	Typ 6a			Typ 6a	Typ 6a	
Typ 6b	Typ 6b	Typ 6b	Typ 6b	Typ 6b	Typ 6b	Typ 6b
	Typ 7f	Typ 7f	Typ 7f	Typ 7f	Typ 7f	Typ 7f
			Typ 8	Typ 8		Typ 8
			Typ 9n			
Typ 9v	Typ 9v	Typ 9v	Typ 9v	Typ 9v	Typ 9v	Typ 9v
			Typ 10a	Typ 10a		Typ 10a
			Typ 11a	Typ 11a		Typ 11a
			Typ 12f	Typ 12f		Typ 12f
Typ 14	Typ 14	Typ 14	Typ 14	Typ 14	Typ 14	
			Typ 15b	Typ 15b		Typ 15b
			Typ 17f			Typ 17f
Typ 18c	Typ 18c	Typ 18c	Typ 18c	Typ 18c	Typ 18c	Typ 18c
	Typ 19a		Typ 19a	Typ 19a	Typ 19a	Typ 19a
Typ 19f	Typ 19f	Typ 19f	Typ 19f	Typ 19f	Typ 19f	Typ 19f
			Typ 20			Typ 20
			Typ 22f	Typ 22f	Typ 22f	Typ 22f
Typ 23f	Typ 23f	Typ 23f	Typ 23f	Typ 23f	Typ 23f	Typ 23f
			Typ 33f	Typ 33f	Typ 33f	Typ 33f

Författarlista

Riktlinjerna har tagits fram och reviderats av en arbetsgrupp inom SLIPI

Nicholas Brodzki , <i>överläkare, ordförande SLIPI</i> Barn- och Ungdomssjukhuset, Skånes Universitetssjukhus; Lund
Peter Bergman , <i>docent</i> Immunbristenheten, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
Olof Ekwall , <i>professor</i> Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg
Anders Fasth , <i>senior professor</i> Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg
Vanda Friman , <i>docent</i> Infektionskliniken Sahlgrenska, Universitetssjukhuset/Östra, Göteborg
Fredrik Kahn , <i>överläkare</i> Infektionskliniken, Skånes Universitetssjukhus, Lund
Jenny Lingman Framme , <i>överläkare</i> Barn- och Ungdomskliniken, Hallands Sjukhus, Halmstad
Per Marits , <i>överläkare</i> Klinisk immunologi, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge
Åsa Nilsson , <i>docent</i> Infektionskliniken, Universitetssjukhuset, Linköping
Anna-Carin Norlin , <i>överläkare</i> Immunbristenheten, Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
Karlis Pauksens <i>docent</i> Infektionskliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala
Kim Ramme Barnkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala
Mikael Sundin , <i>överläkare</i> Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Stockholm
Anders Åhlin <i>docent</i> Sachsska barnsjukhuset, Stockholm
Per Wågström ; <i>överläkare</i> Infektionskliniken, Jönköping

Redaktör

Nicholas Brodzki, ordförande SLIPI

Riktlinjerna antogs första gången maj 2007 och har reviderats senast sommaren 2024

En ny revidering kommer att ske sommaren 2025.