

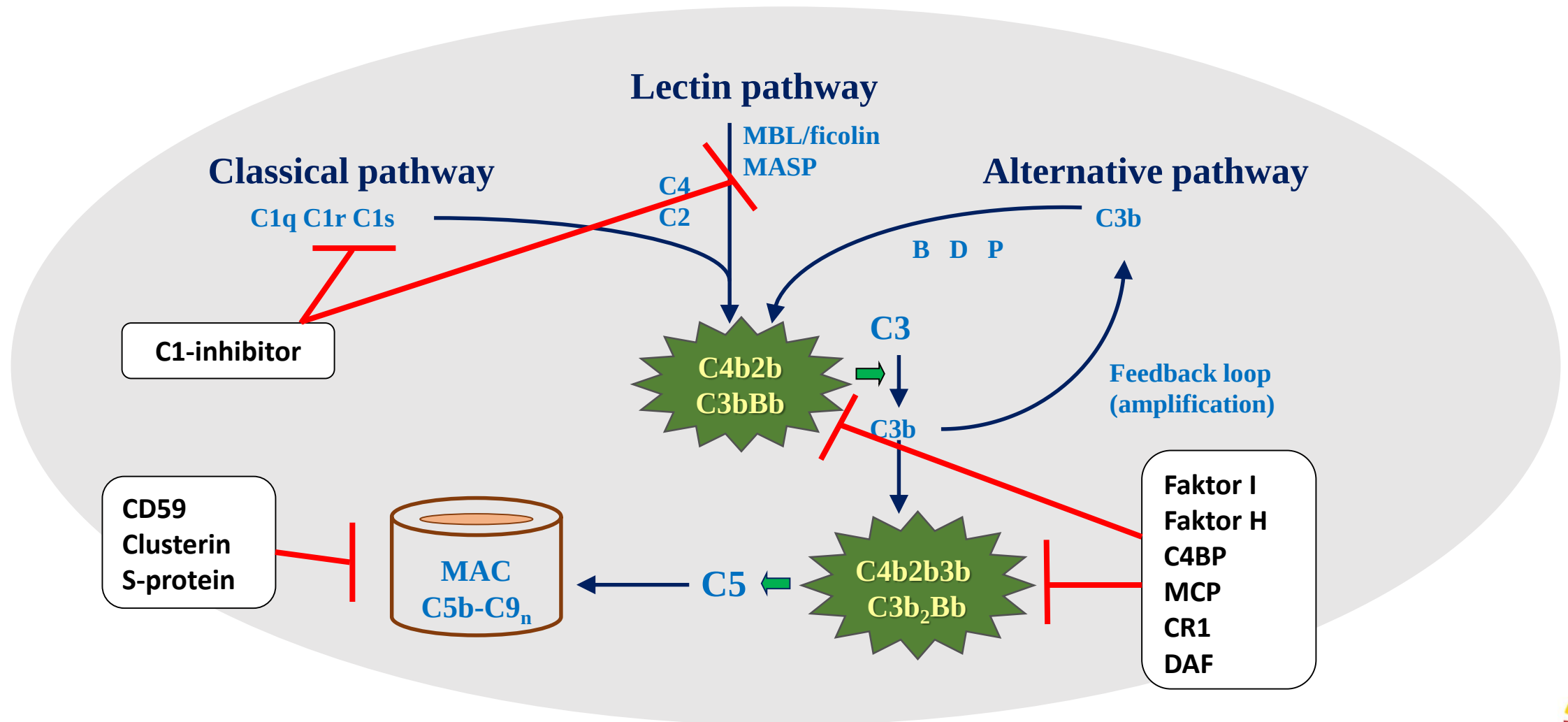
Komplementbrist i Sverige

årsmöte SLIPI 2025

Lillemor Skattum

Klinisk immunologi och transfusionsmedicin, Lund

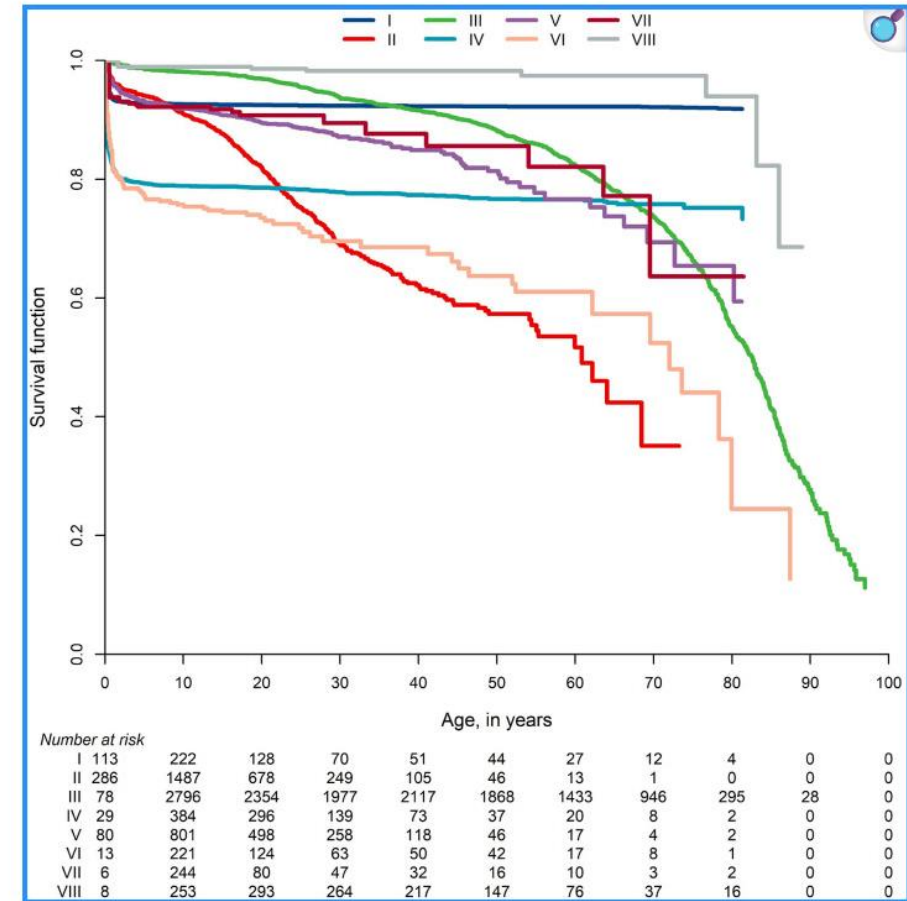
Komplementsystemet



Komplementbrist

- Generell underdiagnostik
 - Lägre allvarlighetsgrad
 - Låg medvetenhet?
 - Bristande tillgång till analys

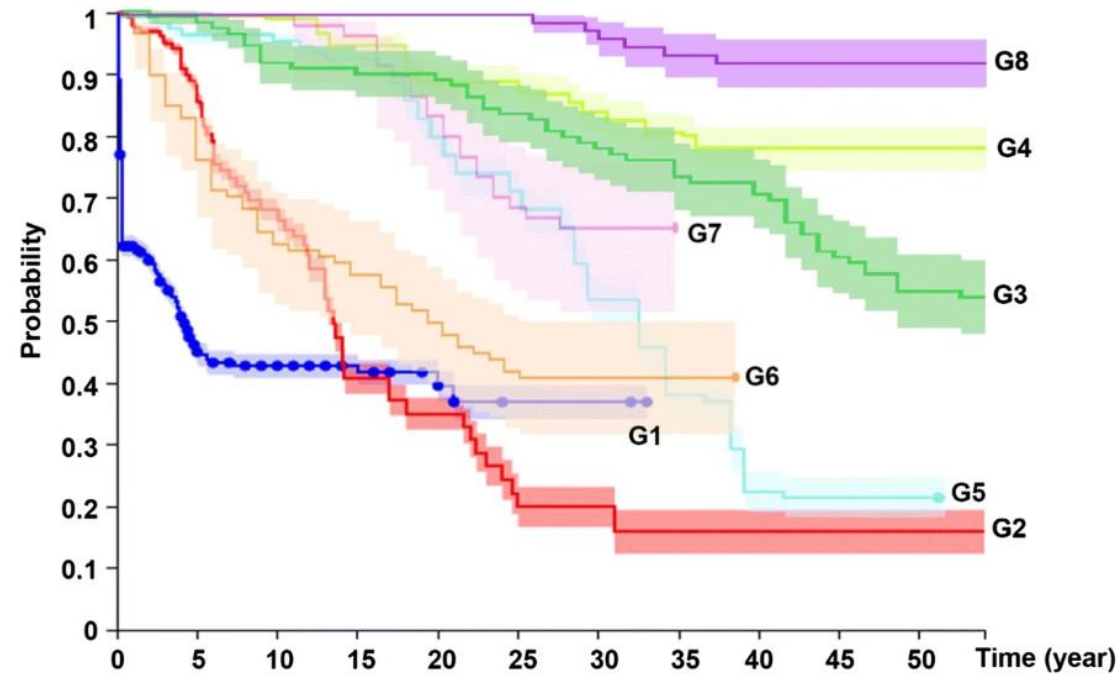
Figure 4. Survival probabilities of main categories of IEI/PID and the living status at last news.



A, Inverse cumulative incidence curves as described and referenced in the [supplementary material](#). Start = age at diagnosis, stop = age at last news, event = living status (0= censored, 1 = deceased first, 2 = curative therapy first). There were 21,206 patients censored, 1,960 patients who deceased first, and 2,901 patients who had a curative therapy first (not showing deaths after curative therapy); roman numbers refer to the IUIS categories for IEI/PID as listed in [Figure 2B](#).

Kindle G, et al. Inborn errors of immunity: manifestation, treatment, and outcome - an ESID registry 1994-2024 report on 30,628 patients. medRxiv [Preprint]. 2025 Apr 16:2025.02.20.25322586.

**From: Fourth Update on the Iranian National Registry of Primary Immunodeficiencies:
Integration of Molecular Diagnosis**



- G1: Immunodeficiencies affecting cellular and humoral immunity
- G2: Combined immunodeficiencies with associated or syndromic features
- G3: Predominantly antibody deficiencies
- G4: Diseases of immune dysregulation
- G5: Congenital defects of phagocyte number or function
- G6: Defects in intrinsic and innate immunity
- G7: Autoinflammatory disorders
- G8: Complement deficiencies

Kaplan-Meier curve showing overall survival in the 3065 studied patients within the 8 categories of PIDs

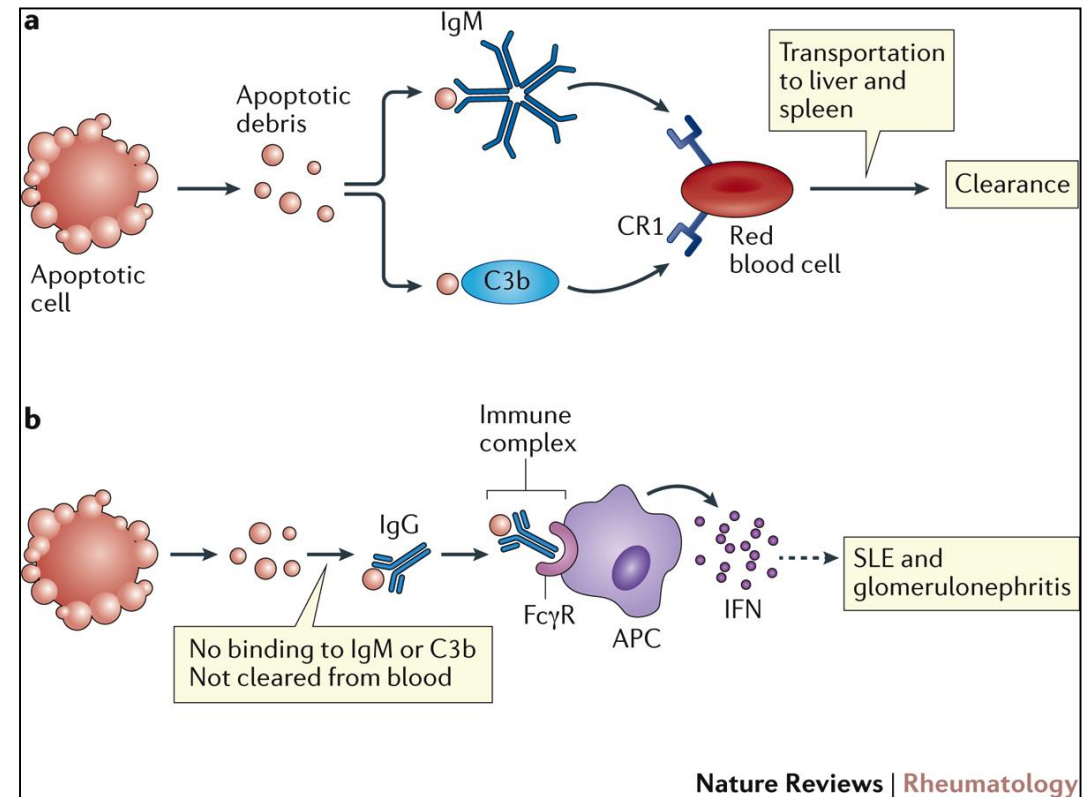
Komplementbrist i klassiska vägen

Mycket stor risk för SLE och liknande sjukdomar

- C1q-brist > 90% utvecklar SLE, C1r/s ca 60 %, C4 ca 75 %, C2 ca 20 %
- Även ökad risk vid partiell C4-brist (C4A) och vid kombination av lågt kopietal för C4A- och partiell C2-brist (Lundtoft 2022)

Dessutom

- Invasiva bakteriella infektioner
- Ökad risk för kardiovaskulär sjukdom vid C2-brist (Jönsson 2005)



Schmidt RE, Grimbacher B, Witte T.
Autoimmunity and primary
immunodeficiency: two sides of the
same coin? Nat Rev Rheumatol. 2017

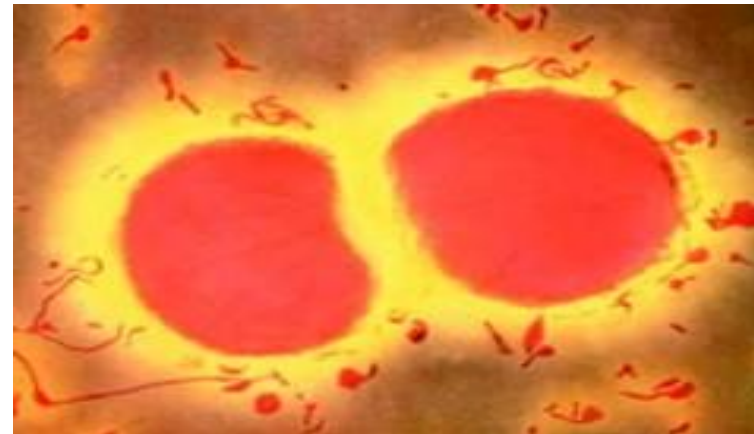
Brist i den alternativa vägen eller terminala sekvensen (C5–C9)

Sällsynt! (ultra rare)

- C3 allvarliga/invasiva bakteriella infektioner, nefrit, vaskulit
- Properdin, faktor B, faktor D invasiva neisseriainfektioner
- Terminala sekvensen (C5-C9) återkommande neisseriainfektioner



<http://atlasdermatologico.com.br>

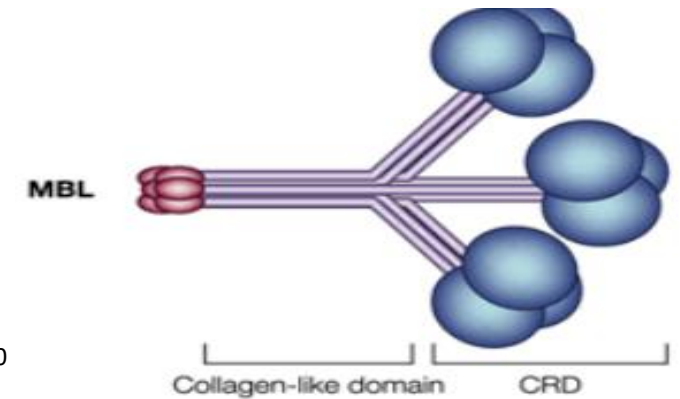


Brist i lektinvägen

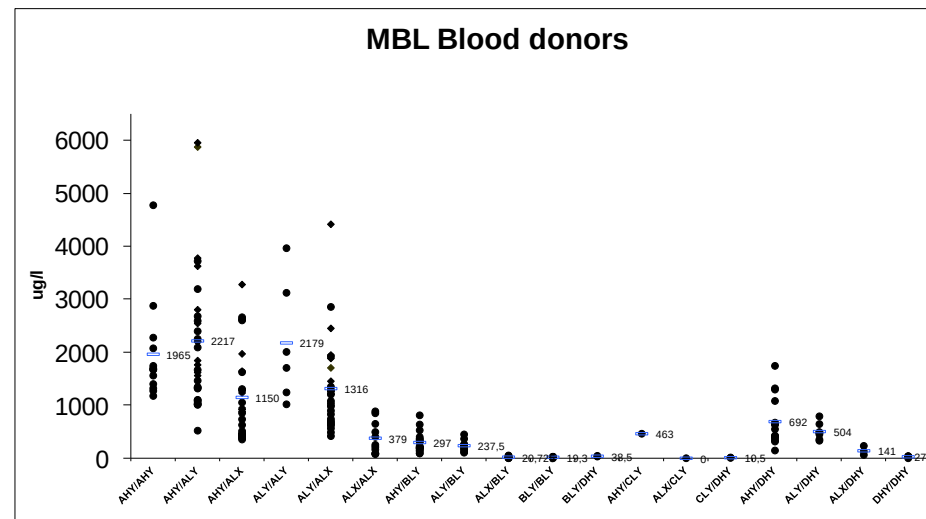
- **MBL ($<100\mu\text{g/L}$): $\approx 10\%$**

Ökad infektionsbenägenhet hos små barn och vid samtidig annan immunbrist eller immunsupprimerande behandling

Eriksson O et al, Mannose-Binding Lectin is Associated with Thrombosis and Coagulopathy in Critically ill COVID-19 Patients. *Thromb Haemost.* 2020



- Övriga brister i lektinvägen är mycket ovanliga



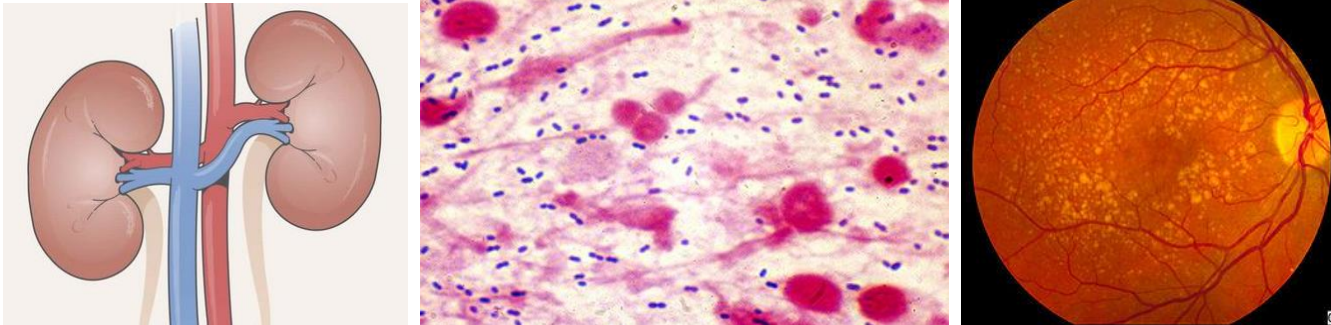
Carlsson M et al
2005

Andra "ultra rare" komplementbrister

- CHAPLE
- CD59-brist (polyneuropati)
- MASP-1/MASP-3 (3M)

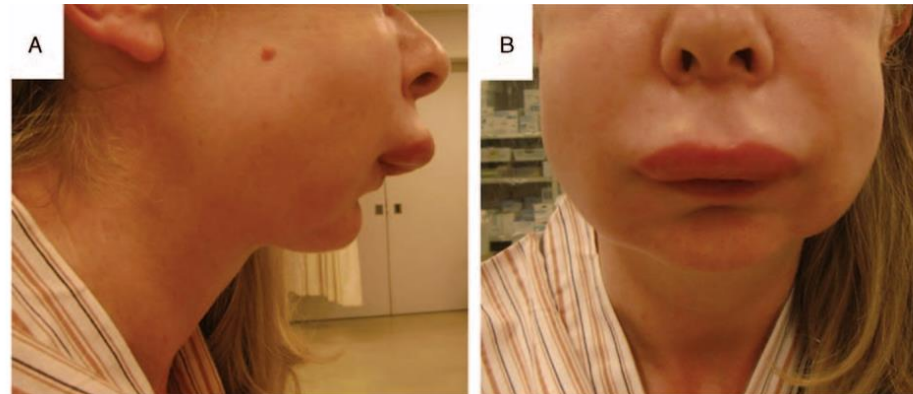
Brist på komplementhämmare, exempel

Faktor H, faktor I: njursjukdomar, infektioner, åldersrelaterad makuladegeneration



Pneumokocker, sputum

C1-inhibitor: hereditärt angioödem, (kontaktaktiveringssystemet; bradykininbildning)



Autoimmunitet vid HAE

TABLE 3

Autoimmune disease in HAE

Diagnosis	Cases	Controls	OR (95% CI)	<i>p</i> Value
	<i>n</i> = 239 (100%)	2383 (100%)		
All autoimmune diseases	42 (17.6%)	273 (11.5%)	1.65 (1.15–2.35)	0.007
Blood and immune system ^a	1 (0.4%)	9 (0.4%)	1.11 (0.14–8.79)	0.922
Endocrine system ^b	18 (7.5%)	94 (3.9%)	1.98 (1.18–3.35)	0.02
Nervous system and the eye ^c	2 (0.8%)	23 (1%)	0.87 (0.20–3.70)	0.845
Gastrointestinal tract ^d	4 (1.7%)	56 (2.3%)	0.71 (0.25–1.97)	0.505
Skin ^e	9 (3.8%)	60 (2.5%)	1.52 (0.74–3.09)	0.251
Musculoskeletal system and connective tissue ^f	13 (5.4%)	56 (2.3%)	2.39 (1.29–4.44)	0.004
SLE	7 (2.9%)	1 (0.04%)	71.87 (8.80–586.7)	<0.001
Glomerulonephritis and nephrotic syndrome	2 (0.8%)	10 (0.4%)	2.00 (0.44–9.19)	0.362

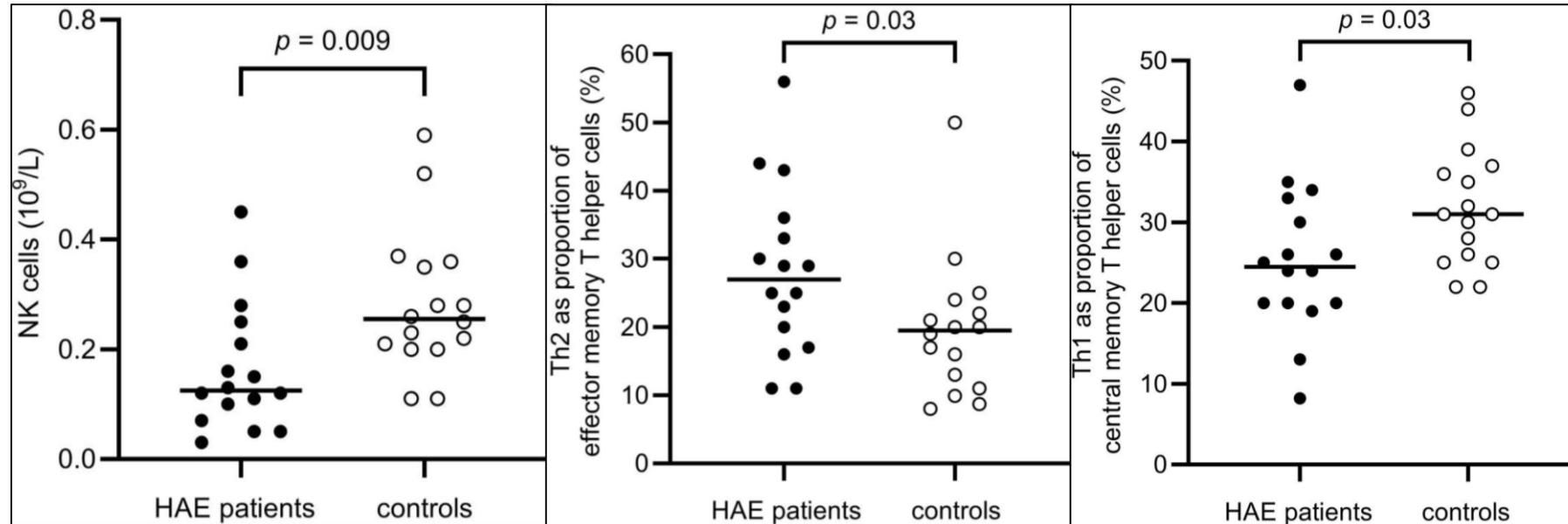
Sundler Björkman L, Persson B, Aronsson D, Skattum L, Nordenfelt P, Egesten A. Comorbidities in hereditary angioedema-A population-based cohort study. Clin Transl Allergy. 2022

Autoimmunitet vid HAE

> [Front Immunol.](#) 2025 May 14;16:1536128. doi: 10.3389/fimmu.2025.1536128. eCollection 2025.

Th2 predominance and decreased NK cells in patients with hereditary angioedema

Linda Sundler Björkman ¹, Evelina Elmér ^{2 3}, Arne Eggesten ¹, Lillemor Skattum ^{3 4}



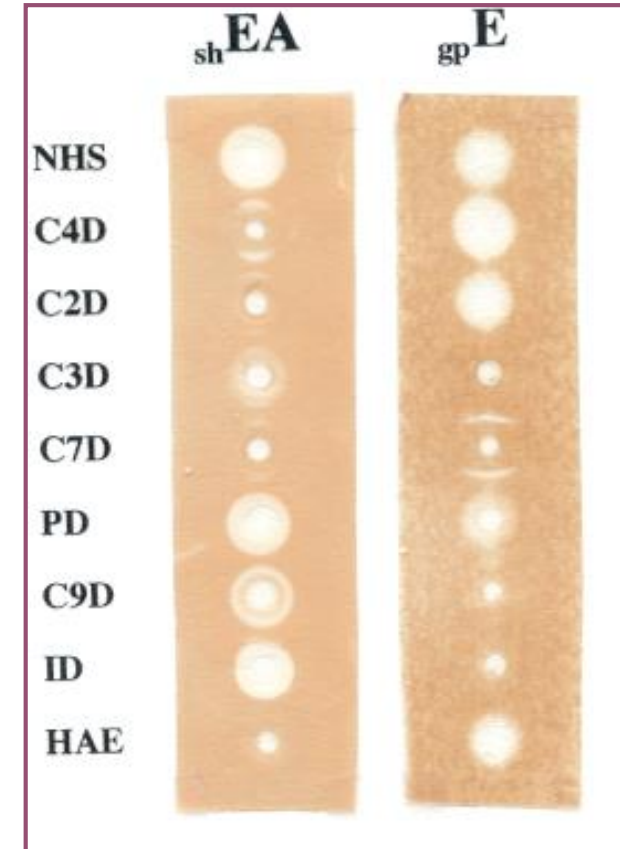
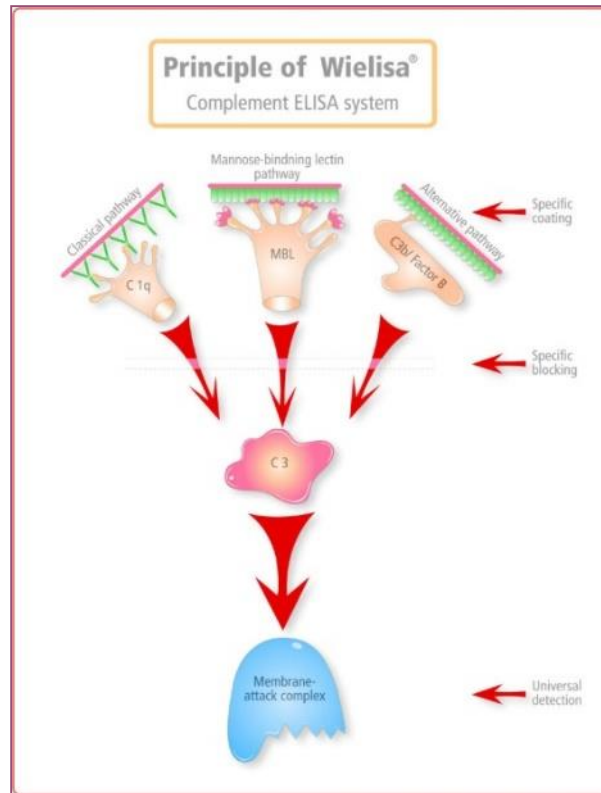
Diagnostik av komplementbrist

- Testa komplementfunktionen!

Analyser vid misstänkt primär komplementbrist

- Viktigaste analys:
Komplementfunktion
- Analys av komplementproteiner (koncentration, funktion): beroende på utfall av funktionsanalys - vilken aktiveringsväg är involverad?
- (Genetisk analys)
- Familjeutredning

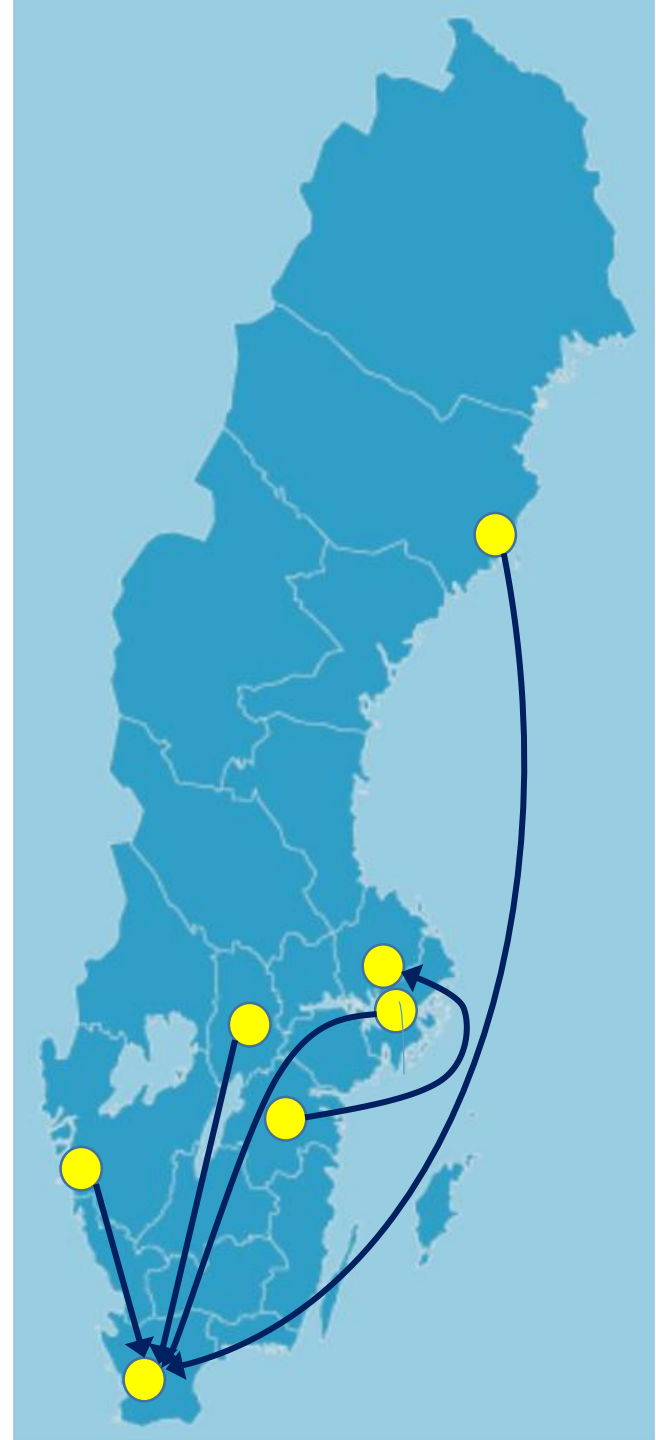
Read-out:
bildning av MAC



Figur: Lennart Truedsson

Klinisk immunologi Sverige – Utredning av misstänkt komplementbrist

- Umeå -> Lund
- Uppsala
- Stockholm -> Lund
- Örebro -> Lund
- Linköping -> Uppsala
- Göteborg -> Lund
- Lund



Uppsala

- Analyserar komplementfunktion i samtliga komplementaktiveringsvägar - klassisk och alternativ med in-house hemolystest
- Har även analysmetoder för flertalet komplementfaktorer
- Upptagningsområde: Region Uppsala samt Gävleborg, Falun, Västerås, Linköping (refererade prover) och Sundsvall

Stockholm

- Analys av komplementfunktion i samtliga tre komplementaktiveringvägar med kommersiell metod
- Prover vidarebefordras till Lund vid behov av vidare utredning av misstänkt komplementbrist

Göteborg

- Analys av komplementfunktion i klassiska och alternativa vägarna med kommersiell ELISA-metod
- Skickar vid behov vidare till Lund

Örebro

- Analyserar komplementfunktion i klassisk och alternativ väg med kommersiell ELISA
- Vidarebefordrar prov till Lund vid misstanke om komplementbrist (sällanhändelse, enstaka prover)

Umeå

- Analyserar komplementfunktion i klassiska och alternativa vägarna (ELISA)
- Upptagningsområde: hela landet norr om Dalarna och Gävleborg
- Vidarebefordrar vid behov till Lund (inträffar extremt sällan)

Linköping

- Utför inte komplementfunktionsanalyser, skickar för utredning vid Klinisk immunologi Uppsala

Lund

- Analyserar komplementfunktion i klassisk, alternativ och MBL-beroende lektinvägen med kommersiella ELISAn samt för klassiska vägen: in-house hemolystest
- Kan vid behov utföra analys av nästan samtliga cirkulerande komplementfaktorer.
- Genpaket för komplementbrist (ca 50 gener) respektive Hereditärt angioödem (9 gener) analys vid Centrum för molekylär diagnostik, Laboratoriemedicin Lund.
- Upptagningsområde: Södra sjukvårdsregionen, utredningsfall från Stockholm, Göteborg, Örebro (Umeå) samt i vissa fall Östergötland (infektionsmedicin). Även flertal prov direkt från kliniker bl.a. i Värmland. För vissa specialanalyser refereras prover från Danmark och Norge.

Så, vad hittar vi?

- Uppsala, de senaste 10 åren: 3 nya patienter med properdinbrist, 4 nya patienter med misstänkt (ej bekräftad) C2-brist, samt 2 syskon m kombinerad brist på C1-inhibitor (HAE) och C8 (konsanguinitet)

- Totalt antal nya patienter (Lund) fr o m 2016: 40
 - C2-brist: 19 (48 %)
 - Terminala sekvensen: 11 (28 %)
-
- Totalt antal kända patienter i Sverige (ej MBL eller HAE): drygt 150
 - C2-brist: ca 80-90 (53-60 %)
 - Terminala sekvensen: 34 (23 %)

Uppdatering av komplementbrist Sverige aug 2025

efter kontakt m Klinisk immunologi i landet samt immunbristenheten Sthlm

Komponent	Antal kända fall	Förväntat antal
C1q	8	
C4	1 (avliden)	
C2	>75	500
C3	3	
C6	3	
C7	20	
C8	10	
C9	1	
Properdin	14 (inkl partiell)	
Faktor D	2 (partiell)	
MBL	>1000	ca 1000 000
C1-inhibitor	>250	drygt 200
Faktor I	8	
Faktor H	1	
Ficolin 3	2	

Sverige vs omvärld/litteratur?

- 40 patienter med total eller subtotal komplementbrist identifierade i Lund under ca 10 år: 48 % C2-brist och 28 % terminala sekvensen
- Fransk kohort 273 patienter med total eller sub-total komplementbrist (el Sissy, Front Immunol 2019): 25 % C2-brist och 56 % brister i terminala vägen.
- I Tyskland registreras väldigt få komplementbristpatienter: rapport fr tyska PID-registret 2012-2017 endast drygt 40 komplementbristpatienter
- Iran: också mycket liten andel av den förväntade prevalensen komplementbrist enl deras register
- ESID: 1482 komplementbrister av 30628 i registret (4,8 %). Brist i terminala vägen ungefär lika många som C2-brist (Kindle et al 2025, *Journal of Human Immunity* doi: [10.70962/jhi.20250007](https://doi.org/10.70962/jhi.20250007)).

- Skrivbar, laddas ned från [Laboratoriemedicins remisser och blanketter - Vårdgivare Skåne](#)
- www.vardgivare.skane.se/vardriktlinjer/laboratoriemedicin

