

Retningslinier

for diagnostik og behandling
af primær immundefekt

INDHOLD

Indledning	5
”Advarselstegn” for primær immundefekt	7
Hos børn	7
Hos voksne	7
Antistofmangel	8
CVID (Common variable immunodeficiency)	8
Uklassificerbar antistofdefekt	11
IgG-subklasse defekt	12
IgA-defekt	13
Selektiv IgA-defekt	13
Svær hypogammaglobulinæmi	15
Brutons agammaglobulinæmi	15
Autosomal recessiv hypogammaglobulinæmi	15
Transient hypogammaglobulinemia hos børn	17
Specifik polysaccharid antistofdefekt med normale immunoglobuliner (SPAD)	18
Differentialdiagnoser ved antistofmangel	19
Udredning ved antistofmangel hos voksne og børn (over 7 år)	20
Undersøgelser	20
Opfølgning ved immunoglobulinbehandling	21
Måling af vaccinationsrespons	22
Asplenisme	25
Komplementdefekter og MBL-mangel	27
MBL (Mannosebindende lektin) mangel	27
Komplementdefekter	28
T-celle defekter og kombinerede immundefekter	30
Svær kombineret immundefekt	30
Kombineret immundefekt	34
DiGeorge syndrom (DGS)	36
Isoleret CD4 lymphopeni	38
Wiskott-Aldrichs syndrom (WAS)	40
Hyper-IgM syndrom (HIGM)	42
Hyper-IgE syndrom (HIES)	44
STAT3-defekt (Signal Transducer and Activator of Transcription 3 deficiency)	44
DOCK8 defekt (Dedicator of cytokinesis 8-deficiency)	45
NK-celle defekter	46
Familiær hæmfagocyterende lymfocytose (FHL)	46
Griscellis syndrom type 2	49
Chediak-Higashis syndrom	50

INDHOLD

Fagocytdefekter	51
Kronisk neutropeni	51
Kronisk benign neutropeni	51
Svær kongenit neutropeni	52
Kronisk granulomatøs sygdom (CGD)	55
Leukocyt adhæsions defekt (LAD)	57
Patogenspecifikke immundefekter	58
Immundefekt med øget modtagelighed for Epstein Barr Virus	58
X-bunden lymfoproliferativ sygdom (XLP)	58
Immundefekt med øget modtagelighed for mykobakterier	59
Recidiverende invasive pneumokokinfektioner	60
Recidiverende herpesvirusinfektion med risiko for herpes encefalitis	61
Andre immundefekter	62
Ataxia telangiectasia (AT)	62
GATA2-defekt	64
WHIM (Warts-hypogammaglobulinæmi infektioner og myelokathexis) syndrom	66
Immudysregulatoriske tilstande	67
Baggrund	67
Kronisk mukokutan candidiasis (CMC)	67
1. APECED (Autoimmunitet, polyendokrinopati, candidiasis og ektodermal dystrofi)	67
2. STAT1-GOF (Signal Transducer and Activator of Transcription 1 Gain-of-Function mutation)	69
IPEX (Immunodysregulation, polyendocrinopathy, and enteropathy, x-linked syndrom)	71
ALPS (Autoimmune lymphoproliferative syndrom)	73
CTLA-4 (Cytotoxic T lymfocyte antigen-4) defekt	75
Autoinflammatoriske periodiske febersyndromer	77
Generelt om febersyndromer	77
Monogene autoinflammatoriske sygdomme	77
PFAPA – (Periodisk Feber, Aftøs stomatitis, Pharyngitis, cervical Adenitis)	78
Genetisk diagnostik ved primær immundefekt	80
Behandling af immundefekter	82
Vaccination/immunisering	82
Antibiotikabehandling	83
Immunoglobulinbehandling	84
Allogen stamcelletransplantation	86
Genterapi	86
Genetisk rådgivning	87
Anden behandling	87

Indledning

Organismens modstandskraft over for infektioner beror dels på et intakt immunsystem dels på en række uspecifikke faktorer som tårevæske, mavesyre, intakte slimhinder og hud.

Immunsystemet kan inddeles i to komponenter; det medfødte (innate) og det erhvervede (adaptive eller klonale), og defekter i et af disse systemer kan manifestere sig ved øget infektionstilbøjelighed.

Det innate immunsystem omfatter bl.a. komplementsystemet og de fagocyterende celler samt NK-lymfocytter, mens det adaptive immunsystem udgøres af B-celler, antistoffer og forskellige typer af T-celler.

Allerede ved anamneseoptagelsen kan man få et indtryk af, hvilken del af immunsystemet der er lidende hos en patient mistænkt for primær immundefekt (PID). Hos patienter med komplementdefekter, ses således specielt luftvejsinfektioner med kapselbærende bakterier og meningokokinfektioner. Ved fagocytdfejekter drejer det sig ofte om systemiske infektioner med gram-negative stavformede bakterier, stafylokokker og svampe. Antistofdefekter manifesterer sig også hyppigt ved luftvejsinfektioner med kapselbærende bakterier; mens T-celle defekter ofte resulterer i infektioner med intracellulære mikroorganismer som mykobakterier og herpesvirus samt svampeinfektioner med candida og *Pneumocystis jirovecii*.

Det er imidlertid vigtigt at erindre, at en række andre sygdomme end PID kan være associerede med hyppige infektioner, eller frembyde symptomer, som også ses ved PID. Det drejer sig bl.a. om sekundær immundefekt, herunder tilstande som kronisk obstruktiv lungesygdom, cystisk fibrose, visse maligne sygdomme, autoimmunitet og aspleni.

Endelig er det vigtigt at have dokumenteret infektionstilbøjeligheden, inden man går i gang med en udførlig immunologisk udredning. Dette kan f.eks. ske ved hjælp af en infektionsdagbog.

Patienter med PID har øget tendens til og kan præsentere sig med, eller udvikle auto-immunsygdom, allergi, inflammatoriske sygdomme og/eller proliferative sygdomme inkl. malignitet. Således er det ikke kun den øgede infektionstendens, der har indflydelse på udvikling af organskade og dermed prognosen, men tillige den øgede tendens til autoimmunitet, immundysregulation og inflammation.

Større viden omkring de underliggende immunologiske og genetiske defekter ved PID, har de senere år ført til bedret diagnostik, klassifikation og behandlingstiltag. Tidlig erkendelse af og diagnostik ved udvikling af autoimmunitet, inflammatoriske- og/eller lymfoproliferative tilstande samt optimal behandling, har antagelig stor indvirkning for prognosen hos PID.

Der findes i dag mere en 300 gendefekter, hvor immundefekt er en del af sygdomsbilledet. Denne bog beskriver kun de mest fremtrædende.

De i denne bog anvendte "Diagnostiske kriterier" ligger tæt op ad de diagnostiske kriterier defineret af European Society for Immunodeficiencies (ESID) (2016). I det omfang at genetisk baseret diagnostik i tiltagende grad bliver mulig vil denne supplere disse primært klinisk baserede kriterier.

”ADVARSELSTEGN” FOR PRIMÆR IMMUNDEFEKT

Er der et eller flere af følgende advarselstegn til stede, bør man overveje udredning for primær immundefekt. En del immundefekter giver andre typer symptomer, hvor man specielt bør være opmærksom på autoimmun-, granulomatøs- og lymfoproliferativ sygdom.

HOS BØRN	HOS VOKSNE
SYMPTOMER	SYMPTOMER
<ol style="list-style-type: none"> 1. Kendt primær immundefektsygdom i familien og beslægtede forældre 2. Dårlig trivsel hos børn 3. Infektioner med usædvanligt forløb 4. Kronisk oral eller kutan candidiasis 5. Invasiv infektion som osteomyelitis, meningitis, sepsis eller organabscess 6. Svære pneumonier, hyppigt tilbagevendende nedre luftvejsinfektioner eller uforklarede kroniske lungeforandringer 7. Infektioner som ikke responderer på antibiotisk behandling 8. Mere end 6 otitistilfælde pr. år eller komplikationer som kronisk perforation eller mastoidit 9. Mere end 2 sinuitistilfælde pr. år 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kendt primær immundefektsygdom i familien 2. Infektioner med usædvanligt forløb 3. Mere end 2 antibiotikakrævende luftvejsinfektioner pr. år, eksempelvis otitis, sinusitis, bronkitis eller pneumoni 4. To eller flere invasive infektioner som osteomyelitis, meningitis, sepsis eller organabscess 5. Infektioner som ikke responderer på antibiotisk behandling
TRIN 1	TRIN 1
<p>Forslag til udredning</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hæmoglobin, leukocyt- og differentialtælling, trombocytælling • Immunglobuliner: IgM, IgG, IgA, IgE • Dokumentation af infektionshyppighed – infektionsdagbog <p>Herefter:</p>	<p>Forslag til udredning</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hæmoglobin, leukocyt- og differentialtælling, trombocytter • Immunglobulin: IgM, IgG, IgA • IgG subklasser: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 • Dokumentation af infektionshyppighed – infektionsdagbog <p>Herefter:</p>
TRIN 2	TRIN 2
<p>Kontakt specialist inden for området.</p> <p>Der har de senere år været rettet tvivl om de pædiatriske advarselstegns brugbarhed (sensitivitet og specificitet) og der er publiceret artikler, der diskuterer dette (se referencer nedenfor).</p>	<p>Kontakt specialist inden for området.</p>

REFERENCER

- Arslan S, et al. How effective are the 6 European Society of Immunodeficiency warning signs for primary immunodeficiency disease? *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. Volume 116, Issue 2, February 2016, Pages 151-155.e1
- Lankisch P, et al. The Duesseldorf Warning Signs for Primary Immunodeficiency: Is it Time to Change the Rules? *J Clin Immunol* (2015) 35:273–279
- Martinot M, et al. Immunoglobulin deficiency in patients with *Streptococcus pneumoniae* or *Haemophilus influenzae* invasive infections. *Int J Infect Dis*. 2014 Feb;19, 79-84

CVID (COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY)

ICD-10: D83.0

Prævalens hos voksne: 1:25.000.

CVID er en heterogen sygdomsgruppe, der defineres ud fra kliniske og parakliniske kriterier. Den genetiske baggrund kendes hos ca. 25 % af patienterne. Det drejer sig om en lang række monogene sygdomme (autosomal recessive eller autosomale dominante og X-bundne) med defekt i gener af betydning for den terminale differentiering af B-celler eller regulering af selve B-celle funktionen (ICOS, TACI, CD19, BAFF-R, CD81, CD20, LRBA, CTLA-4, IL-21, NFKB2, PIK3CD). Patienter med CVID har risiko for at sygdommen udvikler sig til Kombineret Immundefekt (CID), ligesom autoimmunsygdom, lymfoproliferativ sygdom og malignitet forekommer med øget hyppighed.

DIAGNOSTISKE KRITERIER

Reviderede ESID (2016) kriterier for CVID:

Mindst en af følgende:

- Øget infektionstendens
- Autoimmune manifestationer
- Granulomatøs inflammation
- Uforklaret polyklonal lymfoproliferation
- Familiemedlem med antistofmangel

Og betydelig nedsat koncentration af IgG og IgA (målt to gange; koncentration mindre end 2SD under middelværdi for alderen)

Og mindst en af følgende:

- Dårligt respons på vaccination (og/eller fravær af blodtypeantistoffer)
- Nedsat antal isotype-skiftede memory B-celler (< 70 % af normalværdi for alderen)

Og udelukkelse af andre årsager til hypogammaglobulinæmi (se liste side 19)

Og diagnosen stillet efter 4 års alderen (men symptomer kan have debuteret tidligere)

Og ingen holdepunkter for svær T-celle defekt, defineret som mindst to ud af følgende:

- CD4 T-celle koncentration: 2–6 år < 300/μL, 6–12 år < 250/ μL, ældre end 12 år < 200/ μL
- % naive CD4 T-celler: 2–6 år < 25 %, 6–16 år < 20 %, ældre end 16 år < 10 %
- Fravær af T-celle proliferation

KLINIK

Sygdomsdebut oftest i 10–30 års alderen, men kan ses også hos yngre og ældre. Der går ofte 5–7 år fra symptomdebut til diagnose.

- Over 90 % har tilbagevendende/langvarige sinopulmonale infektioner (otitis media, sinusitis, pneumoni)
- Øget risiko for alvorlige bakterielle infektioner, som sepsis og meningitis, specielt med kapselbærende bakterier som *Streptococcus pneumoniae*
- Infektioner med usædvanlige mycoplasma-arter i luftveje, urinveje og led
- Encephalitis pga. infektion (f.eks. enterovirus) eller autoimmun proces
- Øget forekomst af tarminfektioner; bl.a. med *Giardia lamblia*
- Øget forekomst (20–30 %) af kroniske lungeforandringer (fibrose, bronkiektasier)
- Øget forekomst (20–30 %) af autoimmune sygdomme, hyppigst idiopatisk trombocytopenisk purpura (ITP) eller autoimmun hæmolytisk anæmi (AIHA)
- Forekomst (10 %) af granulomer/ granulomatøs inflammation i lymfeknuder, lunger (Granulomatous and Lymphocytic Interstitial Lung Disease (GLILD)), milt, lever og/eller tarm (kan være meget vanskelig at skelne fra sarkoidose)
- Immunbetinget enteropati eller cøliaki-lignede lidelse medførende kronisk diarré
- Splenomegali. Granulomer i leveren kan medføre portal hypertension med esophagus varicer og splenomegali
- Øget forekomst af malignitet, specielt malignt lymfom og ventrikeltumor som formentlig er associeret med Helicobacter infektion
- Patienter med non-infektiose komplikationer har en betydelig øget mortalitet

LABORATORIEFUND

- Hæmoglobin, leukocytter og trombocytter kan være lave
- Antallet af perifere B-celler (CD19pos) er oftest normalt, men kan være lavt eller B-celler kan helt mangle
- CVID kan på baggrund af B-cellefænotype (antal B-celler, andel af isotypeskiftede memory og transitionelle B-celler) opdeles ifølge EUROclass klassifikation. En lav andel af isotypeskiftede B-lymfocytter er associeret med non-infektiose komplikationer
- Nedsat somatisk hypermutation ses hos en del af patienterne
- En del patienter har nedsat koncentration af CD4pos T-celler og/eller funktionel T-celle defekt
- Manglende eller lavt niveau af specifikke antistoffer mod tidligere vaccinationer eller efter gennemgået infektion

ANTISTOFMANGEL

UDREDNING

Se "Udredning ved antistofmangel", side 20.

DIFFERENTIALDIAGNOSER

- Hos patienter med inkomplette kriterier må "Uklassificerbar antistofdefekt" overvejes
- Hos patienter med meget lavt antal eller manglende B-celler (under 2 % af lymfocytter) må man overveje Brutons agammaglobulinæmi, Autosomal recessiv agammaglobulinæmi eller Goods syndrom i forbindelse med thymom
- Hos patienter med samtidig svær T-celle defekt må kombineret T- og B-celle defekt overvejes Kombineret immundefekt (CID)

Se i øvrigt "Differentialdiagnoser ved antistofmangel", side 19.

BEHANDLING

- Forebyggende antibiotisk behandling i visse tilfælde f.eks. ved bronkiektasier
- Der kan være indikation for at behandle non-infektiøse komplikationer med steroid, anti-CD20 antistoffer (rituximab) eller anden immunmodulerende behandling
- Splenektomi kan være indiceret i udvalgte tilfælde

Se i øvrigt "Immunglobulinbehandling" under "Behandling af immundefekter" side 84.

OPFØLGNING

Se side 21.

REFERENCER

- Ameratunga R, et al. Comparison of diagnostic criteria for common variable immunodeficiency disorder. *Front Immunol.* 2014 Sep 15;5:415
- Gathmann B, et al. European Society for Immunodeficiencies Registry Working Party. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Jul;134(1):116-26
- Westh L, et al. Identification and Characterization of a Nationwide Danish Adult Common Variable Immunodeficiency Cohort. *Scand J Immunol.* 2017 Jun;85(6):450-461

ANTISTOFMANGEL

UKLASSIFICERBAR ANTISTOFDEFEKT

ICD-10: D80.1

Incidens: Ukendt

Tilstand med primær hypogammaglobulinæmi med normal cellulær immunitet, som ikke opfylder de diagnostiske kriterier for andre primære antistofmangel syndromer.

DIAGNOSTISKE KRITERIER

Mindst en af følgende:

- Recidiverende eller svære bakterielle infektioner
- Autoimmune fænomener, specielt autoimmune cytopenier
- Polyklonal lymfoproliferation
- Afficerede familiemedlemmer

Og mindst én af følgende:

- Betydeligt nedsat koncentration af IgM, IgG, IgA eller IgG1, IgG2, IgG3, (obs isoleret IgG4 mangel er hyppigt forekommende og tillægges ingen selvstændig betydning)
- Dårligt IgG respons på vacciner

Og udelukkelse af sekundære årsager til hypogammaglobulinæmi

Og ingen tegn på T-celle defekt

Og opfylder ikke de diagnostiske kriterier for andre primære antistofmangel syndromer

KLINIK

Symptomer oftest som ved CVID, primært med tilbagevendende/langvarige sinopulmonale infektioner (otitis media, sinusitis, pneumoni), men også autoimmune fænomener som idiopatisk trombocytopenisk purpura (ITP) eller autoimmun hæmolytisk anæmi (AIHA).

UDREDNING

Se "Udredning ved antistofmangel", side 20.

DIFFERENTIALDIAGNOSER

Væsentligste differentialdiagnose er CVID og andre primære antistofmangelsyndromer.

BEHANDLING

Se i øvrigt "Immunglobulinbehandling" under "Behandling af immundefekter", side 84.

REFERENCER

- Bonilla FA, et al. Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; the American College of Allergy, Asthma & Immunology; and the Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Nov;136(5):1186-205

ANTISTOFMANGEL

IgG-SUBKLASSE DEFEKT

ICD-10: D80.3

Skønnet prævalens hos voksne: 1:250.

DIAGNOSTISKE KRITERIER

Gentagne eller svære infektioner og nedsat koncentration af en af IgG-subklasserne, IgG1, IgG2 eller IgG3 (koncentration mindre end 2SD under middelværdi for alderen) med normalt niveau af IgM og IgA, hvor T-celle defekt er udelukket. Diagnosen kan først stilles efter 7 års alderen.

Reduceret IgG-subklasse niveau kan forekomme uden symptomer (man skelner her mellem mangel og defekt, hvor sidstnævnte er symptomgivende).

Den kliniske betydning af nedsat IgG4 kendes ikke.

Ved IgG2 mangel ses ofte dårligt respons på visse pneumokok polysaccharid vacciner.

Eksklusionskriterier, "Differentialdiagnoser ved antistofmangel", side 19.

KLINIK

- Recidiverende eller kroniske luftvejsinfektioner
- Øget frekvens af kroniske lungeforandringer (fibrose, bronkiektasi)

UDREDNING

Se "Udredning ved antistofmangel", side 20.

DIFFERENTIALDIAGNOSER

"Differentialdiagnoser ved antistofmangel", side 19.

BEHANDLING

Forbyggende antibiotika kan forsøges.

Se "Substitutionsbehandling med immunglobulin side 84 under "Behandling af immundefekter".

OPFØLGNING

Se side 21.

REFERENCER

- De Gracia J, et al. IgG subclass deficiencies associated with bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med. 1996 Feb;153(2):650-5
- Olander-Nielsen AM, et al. J. Immunoglobulin prophylaxis in 350 adults with IgG subclass deficiency and recurrent respiratory tract infections: a long-term follow-up. Scand J Infect Dis. 2007;39(1):44-50

ANTISTOFMANGEL

IgA-DEFEKT

IgA-mangel kan være koblet med andre antistofdefekter, men ses også som eneste fund (selektivt). Isoleret, reduceret IgA niveau kan forekomme uden symptomer (man skelner her mellem mangel og defekt, hvor sidstnævnte er symptomgivende).

Prævalens for IgA-mangel uden kliniske symptomer er 1:600.

SELEKTIV IgA-DEFEKT

ICD-10: D80.2

Prævalens hos voksne for symptomgivende IgA-defekt er ukendt.

DIAGNOSTISKEKRITERIER

- Gentagne eller svære infektioner og
- Ikke-detekterbart IgA (< 0,07g/L) med normalt niveau af IgM og IgG
- Normalt IgG vaccinationsrespons
- T-celle defekt afkræftet

Ældre end 4 år. En del børn kan normalisere deres IgA efter nogle år.

KLINIK

- Recidiverende og/eller langvarige luftvejsinfektioner
- Øget forekomst af allergi, autoimmune sygdomme (Graves Disease, SLE, Type 1 diabetes)
- Tarmsygdomme, især cøliaki og øget risiko for tarminfektioner og diarré. Øget forekomst af kronisk giardiasis
- Øget risiko for senere udvikling af CVID (1:50), hvorfor årlig kontrol af IgM og IgG anbefales
- IgA-mangel i kombination med andre defekter (f.eks. MBL-mangel eller komplementdefekt, f.eks. C2-defekt) er hyppigt symptomgivende

UDREDNING

- Se "Udredning ved antistofmangel", side 20
- Ved total mangel på IgA kan anti-IgA dannelse forekomme (test herfor er relevant ved bl.a. blodtransfusion)

BEHANDLING

- Forebyggende antibiotika kan forsøges
- Substitutionsbehandling med immunglobulin kan overvejes hos patienter med recidiverende bakterielle luftvejsinfektioner, se "Immunglobulinbehandling" under "Behandling af immundefekter", side 84

DIFFERENTIALDIAGNOSER

- Se "Differentialdiagnoser ved antistofmangel", side 19 ved "IgA mangel kombineret med andre immundefekter"
- Se "Ataxia telangiectasia", side 62

OPFØLGNING

Se side 21.

REFERENCER

- Yazdani R, et al. Selective IgA Deficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Phenotype, Diagnosis, Prognosis and Management. Scand J Immunol. 2017 Jan;85(1):3-12
- Hammarström L, Vorechovsky I, Webster D. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID) Clin Exp Immunol 2000; 120; 225-231
- Jorgensen GH, et al. Clinical symptoms in adults with selective IgA deficiency: a case-control study. J Clin Immunol. 2013 May;33(4):742-7

SVÆR HYPOGAMMAGLOBULINÆMI

BRUTONS AGAMMAGLOBULINÆMI

Synonym: X-bunden agammaglobulinæmi (XLA)

ICD-10: D80.0

Incidens: 1:200.000 nyfødte drenge.

Sygdommen skyldes manglende B-celle modning p.g.a genetisk defekt i Btk (genet der koder for Bruton's tyrosinkinase). Der kan være neutropeni.

Mangel på eller svært nedsat koncentration af IgM, IgG samt IgA hos:

1. Dreng med meget få eller ingen B-celler (under 2 % af lymfocytter)
2. Normal koncentration af CD4pos- og CD8pos T-celler
3. Hos nyfødte normale IgG niveauer (maternalt IgG) med IgM og IgA under 2SD
4. Påvisning af mutation i Btk-genet eller
5. Manglende Btk-protein, flowcytometrisk påvist i monocytter
6. Kendt agammaglobulinæmi på mors side

AUTOSOMAL RECESSIV HYPOGAMMAGLOBULINÆMI

ICD-10: D80.0

Incidens: meget sjælden

Sygdommen kan skyldes genetiske defekter i gener, der koder for forskellige komponenter i præ-B-celle receptoren (præ-BCR) eller komponenter i signaltransduktionen fra præ-BCR med betydning for B-cellernes differentiering i knoglemarven.

Umålelig eller svært nedsat koncentration af IgM, IgG samt IgA hos:

1. Piger eller drenge med ingen eller meget få B-celler
2. Normal koncentration af CD4pos- og CD8pos T-celler
3. Hos nyfødte normale IgG niveauer (maternalt IgG) med IgA og IgM under 2SD
4. Ingen mutation i Btk-genet hos drenge

KLINIK

Klinik er fælles for de forskellige former for svær hypogammaglobulinæmi.

Symptomstart er som regel først efter 6 måneders alderen, når maternelt immunglobulin når under protektive niveauer. Sygdommen diagnosticeres som regel inden 5 års alderen.

- Små, evt. manglende tonsiller og manglende lymfeglandler
- Øget tilbøjelighed til bakterielle infektioner med især kapselbærende bakterier som f.eks. *Streptococcus pneumoniae*

ANTISTOFMANGEL

- Øget tilbøjelighed til enterovirusinfektioner som kan føre til kronisk enteroviral encephalomyelitis
- Recidiverende bakterielle infektioner (otitis media, sinusitis, bronkitis, pneumoni, diarré)
- Øget risiko for alvorlige infektioner som sepsis, meningitis og osteomyelitis
- Øget frekvens af tarminfektioner (*Giardia lamblia*)
- Øget risiko for mykoplasma-infektioner i luftveje, urinveje og bevægeapparatet
- Øget forekomst af autoimmune sygdomme (arthritis)
- Svampeinfektioner og parasitære infektioner ses sjældent

Recidiverende bronkitis og pneumonier kan medføre irreversibel lungeskade i form af bronkiektasier og kronisk obstruktiv lungesygdom.

LABORATORIEFUND

- Antallet af perifere B-celler (CD19 positive) er markant nedsat
- Kan have nedsat neutrocyttal (ved Bruton)
- IgM, IgG, IgA og IgE ligger alle under detektionsgrænsen efter at maternel IgG er forsvundet

UDREDNING

- Immundefektundersøgelse (se side 20)
- Flowcytometrisk påvisning af Btk
- Genetisk diagnostik

Ved X-bunden agammaglobulinæmi er til dato fundet mere end 600 mutationer i Btk genet.

Ved autosomt recessive defekter er der beskrevet defekter i følgende gener:

- 1.IGHM-mutation (μ -heavy chain)
2. BLNK defekt (B-cell linker protein)
3. IGLLI-mutation (the surrogate light chain, λ 5, CD179b, som indgår i præ BCR)
4. Defekt i Ig α - eller Ig β - signalmolekylet (CD79a hhv CD79b, som indgår i BCR)

Se i øvrigt ” Udredning ved antistofmangel”, side 20.

BEHANDLING

Substitutionsbehandling med immunglobulin har markant effekt på patienternes overlevelse, morbiditet og livskvalitet.

- Livslang substitutionsbehandling med immunglobulin, se ”Immunglobulinbehandling” under ”Behandling af immundefekter”, side 84)
- Genetisk rådgivning

REFERENCER

- Shillito B, Gennery A. X-Linked Agammaglobulinemia: Outcomes in the modern era. Clin Immunol. 2017 Oct;183:54-62

ANTISTOFMANGEL

TRANSIENT HYPOGAMMAGLOBULINEMI HOS BØRN

Synonym: *Transient hypogammaglobulinæmia of infancy (THI)*

ICD-10: D80.7.

Prævalens ukendt. I diverse registre 2–3 % af alle ID-patienter (de fleste patienter er formentlig hverken diagnosticeret eller registreret).

Klassificeres i henhold til ESID som *Uklassificerbar antistofdefekt* indtil normalisering, hvorefter der reklassificeres til THI.

DIAGNOSTISKE KRITERIER

Nedsat koncentration af IgG uden kendt årsag.

1. Sygdomspræsentation før 4 års alder
2. Diagnosen kan først stilles når IgG og vaccinationsrespons er normaliseret, oftest i 3–5 års alderen, men til tider først i 8–9 års alderen

KLINIK

Sygdomsdebut oftest i 4–6 måneders alderen.

- Varighed oftest måneder til 3 år, men fundne abnormiteter kan normaliseres i hvert fald indtil 8–9 års alderen
- Symptomer som ved andre tilfælde af hypogammaglobulinæmi

LABORATORIEFUND

- Nedsat IgG, normalt eller nedsat IgM og IgA
- Evt. nedsat/forsinket respons på vaccineantigener. Efter 2-års alderen specielt ukonjugeret pneumokokvaccine
- Øvrige immunologiske undersøgelser normale

UDREDNING

Se ”Udredning ved antistofmangel”, side 20.

DIFFERENTIALDIAGNOSER

Se ”Differentialdiagnoser ved antistofmangel”, side 19.

BEHANDLING

- Antibiotika i forbindelse med infektioner
- Overvej forsøg med antibiotikaproylaxse
- Forsøg med immunglobulin substitution, hvis nedre luftvejsinfektioner persisterer trods ovenstående foranstaltninger. Evt. behandling pauseres med 3–6 måneders interval for at observere spontanforløb. Se i øvrigt ”Immunglobulinbehandling” side 84 under ”Behandling af immundefekter”

REFERENCER

- Moschese V, et al. Decreased IgM, IgA, and IgG response to pneumococcal vaccine in children with transient hypogammaglobulinemia of infancy. J Allergy Clin Immunol. 2016 Feb;137(2):617-9

SPECIFIK POLYSACCHARID ANTISTOFDEFEKT MED NORMALE IMMUNOGLOBULINER (SPAD)

Synonym: *Speceific polysacceride IgG antibody deficiency (SPAD)*

ICD-10: D80.8

Prævalens ukendt (de fleste patienter er formentlig hverken diagnosticeret eller registreret).

DIAGNOSTISKE KRITERIER

- Recidiverende eller svære bakterielle infektioner og
- Normale IgA, IgG, IgM og IgG-subklasse niveauer og
- Nedsat eller manglende respons på polysaccharidantigener (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*), samt manglende respons på ukonjugeret pneumokokvaccine og
- Underliggende T-celle defekt er udelukket

SYGDOMSBILLEDE

- Alder minimum 3 år
- Recidiverende øvre og/eller nedre bakterielle luftvejsinfektioner
- Øget frekvens af lungeforandringer (fibrose, bronkiektasi)
- Samtidig MBL defekt associeret med øget risiko for alvorligere infektioner

UDREDNING

Se "Udredning ved antistofmangel", side 20.

DIFFERENTIALDIAGNOSER

Se "Differentialdiagnoser ved antistofmangel", side 19.

BEHANDLING

Se "Immunglobulinbehandling" under "Behandling af immundefekter", side 84.

DIFFERENTIALDIAGNOSER VED ANTISTOFMANGEL

LÆGEMIDDELINDUCEREDE

En del lægemidler kan inducere hypogammaglobulinæmi og/eller nedsat B-cellefunktion og/eller nedsat B-celle koncentration. Følgende er bl.a. rapporteret:

Antiepileptika: Fenytoin, karbamazepin og valproat.

Immunsuppressiv/antiinflammatorisk behandling: glukokortikoider, penicillamin og sulfasalazin.

Andre lægemidler: Captopril.

GENETISKE AFVIGELSER

Ataxia telangiectasia, SCID, hyper-IgM syndrom, kromosom 18p-syndrom, monosomi 22, transkobalamin II-defekt og hypogammaglobulinæmi, trisomi 8, trisomi 21, Wiskott-Aldrichs syndrom, X-bunden agammaglobulinæmi (XLA), X-bunden lymfoproliferativ sygdom (XLP) og visse metaboliske sygdomme.

INFEKTIØSE SYGDOMME

EBV, HIV og kongenit infektion (Rubella virus, *Toxoplasma gondii*, CMV).

MALIGNITET

Immundefekt med thymom (Goods syndrom), kronisk lymfatisk leukæmi, myelomatose og non-Hodgkin lymfom.

ØVRIGE TILSTANDE

Tilstande med store tab af immunglobuliner:

Lymfangiektasi, nefrotisk syndrom, svære brandsår, svær diarré og underernæring.

REFERENCER

- Perez E, et al. Specific Antibody Deficiency: Controversies in Diagnosis and Management. *Front Immunol.* 2017 May 22;8:586

UDREDNING VED ANTISTOFMANGEL HOS VOKSNE OG BØRN (OVER 7 ÅR)

UNDERSØGELSER

- IgM, IgG, IgA
- IgG-subklasser (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), (kan først vurderes efter 3 års alderen)

STANDARD UNDERSØGELSER

- Hæmoglobin, trombocytter, leukocytal og differentialtælling
- ASAT, alkalisk fosfatase og kreatinin
- CRP
- Cobalamin, folat
- Albumin
- M-komponent
- Urinstix
- HIV
- Røntgen af thorax
- Måling af vaccinationsrespons: se afsnit herom side 22

Efter individuel vurdering:

- Vægt for voksne, vækstkurve for børn
- Lungfunktion (dynamisk og statisk spirometri samt diffusionskapacitet)
- HRCT- thorax (ved lungesyntomer)
- CMV, EBV
- På klinisk indikation autoantistoffer: ANA, thyreoideaantistoffer, trombocytantistoffer, direkte antiglobulin test (Coombs test)
- Evt. knoglemarvsundersøgelse (for at udelukke malignitet, samt undersøge for modningsstop inden for B-cellelinjen samt evt. antallet af plasmaceller)

IMMUNDEFEKTUNDERSØGELSE

- Lymfocytmarkører (fordeling og antalskoncentration af T-, B- og NK-celle subpopulationer, herunder fordeling af naive/memory celler)
- Lymfocytproliferation (vurdering af T-celle funktion)

Screening for andre kausale eller adderende faktorer mph. prognostisering:

- Komplementfunktionsundersøgelse
- Somatisk hypermutation (kvalitativ B-celle undersøgelse). Nedsat somatisk hypermutation ses hos en vis del af CVID patienterne og er associeret med høj frekvens af lungeinfektioner især hos under-/ubehandlede
- Granulocyt/monocyt-funktionsundersøgelse
- Genetisk diagnostik (exom sekvensering eller lignende) specielt hos patienter med tidlig debut, autoimmune fænomener, lymfoproliferative tilstande og granulomatøs sygdom (mhp. prognostisering, stillingtagen til SCT og genetisk rådgivning)

Tolkning af immundefektundersøgelser i samråd med Klinisk Immunologisk afdeling.

UDREDNING VED ANTISTOFMANGEL HOS VOKSNE OG BØRN (OVER 7 ÅR)

ØVRIGE UNDERSØGELSER

Ved tegn på infektion, sikres materiale til mikrobiologisk diagnostik. Opmærksomhed på øget forekomst af atypiske mikroorganismer så som:

- *Giardia lamblia*, Cryptosporidier, *Entamoebae histolytica* samt Norovirus
- *Mycoplasma hominis/Ureaplasma urealyticum*
- *Pneumocystis jirovecii*

OPFØLGNING VED IMMUNGLOBULINBEHANDLING

Ses med 3–12 måneders interval.

- Klinisk vurdering
- Vurdering af infektionsfrekvens og infektionsdagbog
- IgG, evt. IgM og IgA
- Evt. IgG- subklasser (IgG1, IgG2, IgG3)
- Hæmoglobin, leukocyt- og differentialtælling, trombocytter
- ALAT, basisk fosfatase, kreatinin

EFTER INDIVIDUEL VURDERING DESUDEN

Hvert eller hvert andet år, hvis tidligere tidspunkt ikke er klinisk begrundet.

- Rtg. af thorax, lungefunktionsundersøgelse
- Lymfocyt subpopulationsundersøgelse/vurdering af T-celle funktion med års mellemrum og på klinisk indikation pga. risiko for udvikling af Kombineret immundefekt (CID)
- Autoimmun monitorering
- Malignitetsmonitorering herunder gastroscopi og/eller CT/PET-scanning på klinisk indikation, grundet betydelig øget risiko for udvikling af malign sygdom (ventrikel cancer) og lymfoproliferativ sygdom

IgG-SUBKLASSEDEFEKT OG IgA-MANGEL UDEN IMMUNGLOBULINBEHANDLING

Patienter med symptomer vurderes med ca. 6–12 måneders interval, afhængigt af det kliniske billede.

- Vurdering af infektionsfrekvens og infektionsdagbog
- Overvej autoimmune komplikationer
- IgM, IgG, IgA
- IgG subklasser (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4)

MÅLING AF VACCINATIONSRESPONS

I FORBINDELSE MED UDREDNING FOR PRIMÆR IMMUNDEFEKT

BAGGRUND

Måling af vaccinationsrespons anvendes diagnostisk dels til at vurdere evnen til *de novo* antistofdannelse dels til at vurdere evnen til memory antistof dannelse efter boostning med tidligere anvendt antigen.

Den specifikke antistofdannelse er afhængig af flere centrale elementer i det adaptive immunsystem. Typisk indgår således antigenpræsentation, CD4 T-celle hjælp og B-celle funktion. En patient med primær immundefekt kan have nedsat evne til specifik antistofproduktion, selvom der hos patienten ikke findes væsentlige afvigelser i mængden af immunglobuliner eller i antallet af B- og T-celler. Som hovedregel ønsker man i vurderingen, at der indgår vaccination med såvel konjugat/protein vacciner (belyser T-celle afhængig B-celle immunitet) som rene polysakkarid vacciner (T-celle uafhængig B-celle immunitet). Især er nedsat evne til produktion af antistoffer mod rene ukonjugerede polysakkarider et relativt hyppigt fund. Hos børn under to år er det endog et normalt fænomen grundet umodenhed i immunsystemet og hos børn under 4 år er dette af tvivlsom diagnostisk betydning. Undersøgelse af den specifikke antistofdannelse er især nyttig i forbindelse med udredning af patienter mistænkt for B-celle dysfunktion, herunder CVID.

Som konjugat/protein vacciner anvendes:

- Tetanus Toxoid (TT), Difteri Toxoid (DT) og Hib (konjugeret vaccine mod *Haemophilus influenzae type b*)
- Evt. *de novo* vaccination med f.eks. Hepatitis A eller B vaccine
- 13-valent konjugeret pneumokokvaccine (PCV13)

Som ren polysakkarid vaccine anvendes:

- 23-valent pneumokok polysakkaridvaccine, (PPV23)

Hos personer, der tidligere har fået påvist antistoffer mod den 13-valente konjugerede pneumokokvaccine (PCV13), giver det i øjeblikket ikke yderligere information at kontrollere antistofproduktionen mod den 23-valente rene, polysakkarid pneumokokvaccine (PPV23), idet SSI for tiden ikke måler antistoffer, der er specifikke for de 10 yderligere antigener i PPV23.

PRAKTISK INFORMATION

Patienterne bør ikke være i immunglobulin behandling i 3 mdr. forud for vaccination eller i perioden, hvor vaccinationsresponsen monitoreres. Der foretages måling af antistofniveau forud for vaccination.

Måling af antistofniveau 4 uger (og evt. 8 uger) efter vaccination. Man bør være opmærksom på at mange immundefekte patienter kan udvise et forsinket antistof respons. Angiv vaccinationsdato samt formål (immundefektudredning) på rekvisitionen til SSI. Har patienten i forvejen beskyttende antistofniveau, kan det pågældende agens ikke anvendes ved vurderingen.

PROCEDURE

Børn mellem 13 mdr. og 2 år:

kun antistofproduktionen mod protein antigener (f.eks. tetanus toxoid (TT), difteri toxoid (DT) og proteinkonjugerede polysakkarider kan indgå i vurderingen.

- Har barnet nyligt gennemgået det almindelige børnevaccinationsprogram måles niveauet af antistoffer mod DT, TT, Hib og PCV13. Hvis der er givet tre vaccinationer, bør antistofniveauet mod TT og DT være mindst 0,1 IE/mL, og antistofniveauet mod HIB være mindst 1 mg/mL, mens antistofniveauet mod pneumokokantigenerne skal være over 0,35 µg/mL

Børn mellem 2 og 5 år:

- Antistofferne mod TT, DT, Hib og PCV13 skal være som anført ovenfor for børn mindre end 2 år. Hvis dette ikke er tilfældet, kan booster mod det relevante antigen gives, og en måned efter bør antistofniveauet være over de tidligere nævnte grænser

Børn over 5 år:

- DT- og TT -antistoffer kontrolleres. Hvis disse er under 0,1 IE/mL, gives booster (DT+TT), hvorefter antistofniveauet en måned senere bør være over 0,1 IE/mL. Hvis Hib er under 0,15 IE /mL gives booster, og en måned efter bør antistofniveauet være over 1,0 IE/mL. (Hib antistoffer efter tidligere vaccination over 0,15 IE/mL anses almindeligvis for at være beskyttende)

Voksne:

- Til vurdering af respons mod konjugat/protein vacciner kontrolleres DT, TT, Hib-antistoffer. Hvis DT og TT er under 0,1 IE /mL, og/eller hvis Hib er under 0,15 IE /mL gives booster, hvorefter antistofniveauet en måned senere bør være over 0,1 IE /mL
- Hvis voksne har beskyttende antistofniveau mod konjugat/protein vacciner for Tetanus, Difteri og Hib (> 0,1IE /mL) anbefales *de novo* vaccination med f.eks. Hepatitis A eller B vaccine (antistoffer herimod kontrolleres forud for vaccination)
- Som polysakkarid vaccine kan 23 valent pneumokokpolysakkaridvaccine (PPV23) almindeligvis anvendes hos voksne til at vurdere den T-celle uafhængige immunitet, idet de fleste voksne i dag ikke er vaccineret med 13-valent konjugeret pneumokokvaccine (PCV13). Antistofniveauer kontrolleres før og 1 måned efter vaccination. Man skal dog være opmærksom på, at man ved at vaccinere med polysakkaridvaccine (PPV23) fratager sig muligheden for senere at give konjugat vaccine (PCV13) i terapeutisk øjemed, idet B-cellerne bliver anerge i flere år

TOLKNING

Såfremt titre for en given vaccination stiger fra ikke-beskyttende til beskyttende niveauer efter vaccination, må responsen generelt betragtes som adækvat idet man dog altid bør udbedes sig titre fordelt på specifikke serotyper. Manglende eller reduceret respons på polysakkarid vaccine indikerer B -celle defekt/dysfunktion. Reduceret respons på konjugatvacciner indikerer svær B-celle defekt og/eller underliggende T-celle dysfunktion.

UDREDNING VED ANTISTOFMANGEL HOS VOKSNE OG BØRN (OVER 7 ÅR)

VEDRØRENDE PNEUMOKOKANTISTOFFER

Respons på den 23-valente polysakkaridvaccine:

Svaret fra SSI er baseret på analyse af niveauet for 12 pneumokok serotypespecifikke antistoffer og vil indeholde anbefaling af om antistof-niveauerne er beskyttende eller for lavt. Såfremt man ønsker at få oplyst de reelle koncentrationer for serotypespecifikt antistof skal dette angives specifikt. Et post vaccinationsrespons over 1,0 µg/mL for hvert enkel serotype regnes (af SSI) for at være et adækvat respons når det gælder den rene ukonjugerede polysakkaridvaccine og den samlede vurdering fra SSI med hensyn til om en person er beskyttet eller ikke beror på et vægtet gennemsnit af disse antistofkoncentrationer.

Ved manglende respons på første PPV23 vaccination anbefales det som udgangspunkt ikke at gentage vaccinationen, idet der ikke forventes bedre effekt ved gentagelse. Undtagelse: Hos børn i alderen 2–4 år med svagt vaccinationsrespons. kan proceduren gentages efter 1–2 år (forsinket modning af immunsystemet).

Respons på 13-valent konjugeret pneumokokvaccine:

Svaret fra SSI er baseret på analyse af niveauet for tolv pneumokok serotypespecifikke antistoffer. De serotypespecifikke antistoftitre angives altid i svaret. Et post-vaccinationsrespons over 0,35 µg/mL for hver enkel serotype regnes af SSI for et adækvat respons på konjugeret pneumokokvaccine. Det er dog en samlet vurdering af et respons på de tolv serotyper, der skal ligge til grund for en konklusion vedrørende en persons vaccinationsrespons. Typisk vil man ikke behøve yderligere undersøgelse medmindre der er mere end to (af 12) pneumokoktyper, der er under 0,35 µg/mL.

VEDRØRENDE HEPATITIS A VIRUS (HAV)

SSI angiver ikke en titer, men om niveauet er dækkende.

VEDRØRENDE HEPATITIS B VIRUS (HBV)

Antistof immuntest mod HBsAg. Ca. 5 % af befolkningen rejser ikke antistoffer mod vaccinen uden at dette kan tages til indtægt for immundefekt.

ASPLENISME

Synonym: *Aspleni, polyspleni og funktionel hyposplenisme*

ICD: *Erhvervet mangel på milt DD73.0B; Medfødt manglende milt: DQ89.0A*

Incidens: *Medfødte form sjælden.*

Aspleni, polyspleni og funktionel hyposplenisme kan være primær/medfødt eller (langt hyppigere) erhvervet. Erhvervet asplenisme eller hyposplenisme ses posttraumatisk, efter elektiv kirurgi eller funktionelt f.eks. ved seglcelleanæmi, cøliaki, levercirrhose, lymfom og autoimmun sygdom og kan være underdiagnosticeret.

Kongenit aspleni/hypospleni ses dels isoleret (oftest autosomal dominant, men recessiv arvegang er også beskrevet), dels som led i syndromer særlig heterotaxi, og her i særlig grad sammenhængende med strukturelle misdannelser i hjertet og/eller de store kar.

KLINIK

Forøget risiko for fulminant forløbende sepsis særligt med *Streptococcus pneumoniae*, men også andre (kapselbærende) bakterier som *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*.

UDREDNING

- Howell-Jolly bodies på blod udstryg
- Ultralyd og Tc99 scanning mhp. bimilte
- Immunglobulinmålinger, monitorering af vaccinations respons
- Specielt vil koncentrationen af IgM memory B-celler kunne være nedsat i blodet og heraf følgende reduceret serum niveau af IgM

DIFFERENTIALDIAGNOSE

- B-celle dysfunktion af anden årsag

BEHANDLING

VACCINATION

- Børn 0–2 år bør udover at følge det almindelige vaccinationsprogram vaccineres med 4 valent konjugat meningokokvaccine mod gruppe A, C, W135 og Y samt den proteinbaserede vaccine mod MenB. Efter 2 års alder gives den 23-valente polysakkaridvaccine (PPV23)
- Større PCV13 naive børn og PCV13 naive voksne vaccineres med PCV13 x 1, otte uger forud for vaccination med PPV23. Herefter anbefales også 4valent konjugat meningokokvaccine mod gruppe A, C, W135 og Y samt proteinbaserede vaccine mod MenB
- Årlig influenza vaccine
- Ved rejse gives alle relevante rejsevacciner og eventuelle levende vacciner

REFERENCER

- Daly TM, Hill H. Use and clinical interpretation of pneumococcal antibody measurements in the evaluation of humoral immune function, *Clin Vaccine Immunol.* 2015 Feb;22(2):148-52
- Lal G, et al. Development and validation of a nonplex assay for the simultaneous quantitation of antibodies to nine *Streptococcus pneumoniae* serotypes. *J Immunol Methods.* 2005. Jan;296(1-2):135-47

REVACCINATION

- Det anbefales at alle aspleniske personer livslangt ca. hvert 5. år evalueres med pneumokokantistofmåling mht. behov for revaccination mod pneumokokker med 23-valente polysakkaridvaccine (PPV23)
- Der er ingen gældende anbefaling i Danmark for revaccination mod meningokokker, men internationalt anbefales det livslangt at revaccinere med 4valent konjugat meningokokkvaccine mod gruppe A, C, W135 og Y hver 5. år, ligesom vaccination m proteinbaserede vaccine mod MenB kan overvejes

PENICILLINPROFYLAKSE

- Fast Penicillin profylakse til mindst 24 måneders alderen
- Herefter livslangt ved temperatur over 38°C: umiddelbar start på V-penicillin som profylakse og kontakt læge
- Ved rejse til områder uden lægehjælp bør familien instrueres i brug af antibiotika og medgives relevant antibiotika til behandling ved febersygdom

STRAKS HENVENDELSE TIL AKUTMODTAGELSE

- Ved feber med påvirket almen tilstand bør patienten vurderes, og der tages blodprøver inkl. bloddyrkning. På vide kliniske indikationer startes empirisk antibiotika intravenøst

PERSONLIGT ASPLENIKORT MED OPLYSNINGER VEDRØRENDE VACCINATION, ANTIBIOTIKA PROFYLAKSE OG ÅBEN INDLÆGGELSE KAN UDLEVERES VIA SSI.

MBL (MANNOSEBINDENDE LEKTIN) MANGEL

ICD-10: D84.8

Prævalens: homozygot defekt 5 %

MBL fungerer ved at binde sig direkte til mikroorganismer og aktivere komplementsystemet, der aktiveres via MBL associeret serinprotease (MASPs).

Manglende eller reduceret MBL niveau i blodet eller evt. dysfunktionelt MBL. Homozygot eller heterozygot defekt evt. kombineret med promoter defekt.

KLINIK

Isoleret MBL-mangel forårsager ikke sygdom.

- Kan i forbindelse med antistofmangel samt ved det fysiologiske og forbigående lave niveauer af immunglobuliner hos småbørn (0 til 2 år, se afsnit THI side 17), give anledning til øget infektionstilbøjelighed
- Forøget sværhedsgrad af infektioner (f.eks. voksne med sepsis)
- Anden immundefekt herunder CVID/antistofmangel kan have aggraveret forløb ved samtidig MBL defekt
- Normalt vaccinationsrespons med hensyn til IgG-antistoffer (mod polysakkarisantigener)

UDREDNING

- MBL-gentypebestemmelse og evt. serum-MBL
- MBL-diagnostik bør aldrig udføres som selvstændig analyse, men kun sammen med andre analyser som immunglobulin og IgG-subklasse målinger samt komplementfunktionsundersøgelse og immundefektundersøgelse (se side 20)

BEHANDLING

- Antibiotika på klinisk indikation, evt. forebyggende til småbørn i vinterperioden
- Indikation for immunglobulinbehandling er ikke dokumenteret. Inden evt. immunglobulinbehandling skal behandlingsbehovet dokumenteres omhyggeligt. Som guideline kræves hos voksne ofte mindst 4 eller flere antibiotikakrævende luftvejsinfektioner om året i mindst to år før immunglobulinbehandling overvejes hos disse patienter

Se i øvrigt retningslinjer for "Immunglobulinbehandling" under "Behandling af immundefekter", side 82. Bagvedliggende tegn på lungesygdom forstærker behandlingsindikationerne og rejser mistanke om anden overset immundefekt.

REFERENCER

- Scheuerman O, et al. Functional hyposplenism is an important and underdiagnosed immunodeficiency condition in children. Acta Paediatr. 2014; 103(9):e399–e403
- Kirkineska L, Perifanis V, Vasiliadis T. Functional hyposplenism. Hippokratia. 2014; 18(1):7-11
- Varga I, Babala J, Kachlik D. Anatomic variations of the spleen: current state of terminology, classification, and embryological background. Surg Radiol Anat. 2017 Jun 19
- Rubin LG, et al. Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis. 2014 Feb;58(3):309-18

KOMPLEMENTDEFEKTER

ICD-10: D84.1

Prævalens hos voksne: afhængig af type

Komplementfaktor defekter (komplementfaktor C1 til C9 defekt) eller komplement regulatorprotein defekt (f.eks. properdin, faktor-I, faktor-H, C1-inhibitor).

KLINIK

Komplementfaktor-defekter:

- Defekter i den klassiske aktiveringsvej (C1, C2, C4) er associeret med pyogene infektioner og autoimmunsygdom (immunkomplekssygdomme inkl. SLE og glomerulonefrit)
- Defekter i den alternative (faktor D, faktor B og properdin) eller den terminale komplement aktiveringsvej (C5–C9) er associeret med infektioner med *Neisseria meningitidis*

Selvom komplementfaktor defekter kan ses hos tilsyneladende raske må disse antages at være disponeret for nævnte sygdomme.

Komplement:

Medfører ofte hyperfunktion af komplementaktivitet med øget forbrug af komplementfaktorer og dermed funktionelle komplementdefekter.

- Recidiverende infektioner, meningokok infektioner evt. glomerulonefritter
- Arvet angioneurotisk ødem (HAE) ved C1-inhibitor mangel

Atypisk hæmolytisk uræmisk syndrom (aHUS) skyldes bl.a. genetiske forandringer i regulatormolekylerne faktor H, faktor I og CD46, samt CFHR1, CFHR3, CFHR4, CFHR5 og THBD eller komplementfaktor B og C3. Disse forandringer medfører ikke mangel, men ændret funktion.

Aldersbetinget makulær degeneration (AMD) skyldes genetiske forandringer i faktor H og faktor I.

UDREDNING

- Komplementfunktions-undersøgelse som screeningsmetode (funktionel undersøgelse af klassisk-alternativ-, MBL og terminale aktiveringsvej)
- Supplerende komplementundersøgelse (koncentrationsbestemmelse af enkeltfaktorer og regulatorproteiner, måling af aktiveringsprodukter, autoantistoffer mod komplementfaktorer)
- Immundefektundersøgelse (se side 20)
- Udredning for autoimmunsygdom og herunder specielt nyresygdom
- Genetisk diagnostik og rådgivning

BEHANDLING

- Vaccination se afsnit om Vaccination/immunisering side 82 under behandling af immundefekter
- Profylaktisk antibiotika ved temperaturstigning over 38°C, specielt ved komplementdefekter med risiko for meningokokinfektion (properdinmangel og terminale komplementdefekter)
- Immunglobulinbehandling: behandlingen er ikke dokumenteret, men kan forsøges specielt ved mistanke om samtidig B-lymfocyt dysfunktion (klassiske komplementdefekter mistænkes for at kunne give moderat B-lymfocyt dysfunktion)

Se i øvrigt retningslinjer for "Behandling af immundefekter", side 82.

- Frisk frosset plasma (som substitutionsbehandling) kan i visse tilfælde anvendes, men frarådes ofte i tilfælde af total komplementfaktormangel pga. risiko for anafylaktisk chok, ligesom det ved komplement regulatorprotein defekter antagelig giver anledning til øget komplementaktivering og forværring af tilstanden
- Behandling af aHUS og underliggende komplementdysfunktion er en specialstopgave på en højt specialiseret nefrologisk afdeling

OPFØLGNING

Lægekontakt ved temp. stigning over 38°C.

- Afhængig af hvilken komplementdefekt det drejer sig om, skal patienten informeres om infektionsrisiko og komplikationer
- Faste lægebesøg med 6 til 12 måneders interval med vurdering af infektionsfrekvens, udvikling af autoimmun sygdom herunder nyresygdom

Afsnit om "Komplementdefekter og MBL-mangel" er revideret af professor, overlæge, dr. med. Peter Garred, Vævstypelaboratoriet, Klinisk Immunologisk afdeling, Rigshospitalet.

REFERENCER

- Prohászka Z, et al. Complement analysis 2016: Clinical indications, laboratorydiagnostics and quality control. Immunobiology 221 (2016) 1247–1258
- Ricklina D, Barratt-Dueb A, Eirik Mollnes TE. Complement in clinical medicine: Clinical trials, case reports and therapy monitoring. Molecular Immunology 89 (2017) 10–21

T-CELLE DEFEKTER OG KOMBINEREDE IMMUNDEFEKTER

SVÆR KOMBINERET IMMUNDEFEKT

Synonym: *Severe combined immunodeficiency (SCID)*

ICD D81: Se nedenfor

Incidens: ca. 1:55.000 nyfødte.

Sjældne, meget svære immundefekttilstande med fravær af T- og B-cellefunktion og evt. NK-celle funktion.

Der er i de fleste tilfælde tale om genetisk veldefinerede sygdomme, der kan have X-bunden eller autosomal recessiv arvegang. Der er dog fortsat omkring 15 % af SCID tilfælde, hvor den genetiske baggrund ikke kendes.

DE VIGTIGSTE TYPER ER

- Reticulær dysgenesi. Autosomal recessiv defekt i gen der koder for adenylate kinase-2. (D81.8) Patienterne mangler alle typer af leukocytter
- Autosomal recessiv mutation i genet for enzymet adenosin deaminase (ADA) (D81.3). Patienterne mangler alle typer lymfocytter (T-, B- og NK-celler)
- X-bunden SCID (D81.2) med defekt i den fælles gammakæde for en lang række interleukin receptorer. Patienterne mangler T-celler og NK-celler, men ikke B-celler. B-cellerne mangler evnen til isotypeskift
- Autosomal recessiv mutation i genet for en tyrosinkinase (JAK-3) (D81.2), der er afgørende for signalering gennem den fælles gammakæde. Patienterne ligner fænotypisk dem med X-bunden SCID men viser sig indenfor begge køn
- Autosomal recessiv mutation i generne for CD3 (CD3 ϵ , CD3 δ , CD3 γ eller CD3 ζ) hvorved T-celle receptor komplekset ikke dannes korrekt
- Autosomal recessiv mutation i genet for interleukin-7 receptoren (D81.2), der er afgørende for differentiering og aktivering af T-celler. Patienterne mangler T-celler, men ikke NK-celler eller B-celler
- Autosomal recessiv mutation i ét af to gener for T- og B-celle receptor gen rearrangement (RAG1 eller 2) (D81.1). Patienterne mangler T- og B-celler, men ikke NK-celler
- Autosomal recessiv mutation i genet for purin nucleosid phosphorylase. Patienterne mangler i tiltagende grad T-celler
- Autosomal recessiv mutation (*Artemis gendefekt*) med øget følsomhed for ioniserende stråling og mangel på B- og T-celler

T-CELLE DEFEKTER OG KOMBINEREDE IMMUNDEFEKTER

T-celle konc.	B-celle konc.	NK-celle konc.	Gendefekt(er)	Arvegang	ICD kode	Yderligere fund
			Aleukocytose			
			Adenylat kinase-2	AR	D81.0	Reticulær dysgenesi
			Alymfocytose			
			Adenosin deaminase (ADA mangel)	AR	D81.3	Alymfocytose
Mangel	Normal	Mangel	Fælles gammakæde (CD132)	XR	D81.2	
Mangel	Normal	Mangel	Tyrosinkinase (JAK-3)	AR	D81.2	
Mangel	Normal	Normal	CD3 ϵ , CD3 δ , CD3 γ , CD3 ζ (CD3 defekt)	AR	D81.2	
Mangel	Normal	Normal	Interleukin 7 receptoren (CD127/IL7R defekt)	AR	D81.2	
Mangel	Mangel	Normal	RAG1 eller RAG2	AR	D81.1	
Mangel	Normal	Normal	Purin nucleosid phosphorylase (PNP defekt)	AR	D81.5	Neurologiske symptomer
Mangel	Mangel	Normal	Artemis gene	AR	D81.1	Defekt DNA repair som giver øget følsomhed for ioniserende stråling

DIAGNOSTISKE KRITERIER

Mindst en af følgende:

- Invasiv bakteriel infektion
- Opportunistisk viral eller fungal infektion
- Afficeret familiemedlem

Og klinisk debut i første leveår

Og HIV ekskluderet

Og mindst to af følgende fire kriterier opfyldt:

- Lav koncentration eller fravær af CD3 eller CD4 eller CD8 T-celler
- Reduceret antal naive CD4 og/eller CD8 T-celler
- Øget niveau af TCR $\gamma\delta$ -pos T-celler
- Reduceret eller fraværende T-celle proliferation ved stimulation med mitogen eller TCR-stimulation

T-CELLE DEFEKTER OG KOMBINEREDE IMMUNDEFEKTER

KLINIK

Symptomerne debuterer oftest i de første levemåneder og de allerførste symptomer er ofte lidet specifikke. Debuterer sjældent hos børn over 2 år.

- Diarré, malabsorption og dårlig trivsel
- Recidiverende eller langvarig candidainfektion i mundhule eller bleregion evt. invasive svampeinfektioner
- Bronkitis eller tegn på pneumoni, herunder interstitiel pneumoni forårsaget af f.eks. virus eller *Pneumocystis jirovecii*
- Dårligt respons på antibiotikabehandling
- Hududslæt, der ligner atopisk dermatitis, der kan være udtryk for maternelle T-celler cirkulerende hos barnet (en form for Graft Versus Host reaktion) eller på oligoklonal Th2-celle ekspansion, der kan ses ved SCID mutationer med minimal restfunktion. Se CID/Omenns Syndrom side 34
- Spædbarnsdødsfald i familien, beslægtede forældre

UDREDNING

Ved mistanke om SCID bør udredning og behandling akut diskuteres med afdeling med speciale inden for primær immundefekt (livstruende tilstand).

- Fravær af HIV, dvs. negativ HIV antistof/antigen test og hiv (DNA/RNA)-PCR
- Lav IgA, IgM og IgG (dog obs. maternelt IgG hos børn under 4–6 måneder)
- Typisk lymfopeni med lymfocytaltal under 1×10^9 /liter
- Lav koncentration af CD3pos T-celler typisk under $0,5 \times 10^9$ /liter
- Afvigende fordeling af lymfocytsubpopulationer påvist ved flowcytometri (lav fraktion af naive T-celler)
- Patologisk lav lymfocytproliferationstest
- Fund af "maternal engraftment" i oprensede T-celler
- Fund af defekt ved gendiagnostik



Maternal Graft Versus Host. Billedet er taget af overlæge dr.med. Carsten Heilmann.

T-CELLE DEFEKTER OG KOMBINEREDE IMMUNDEFEKTER

DIFFERENTIALDIAGNOSE

En række andre genetisk velkarakteriserede tilstande, herunder:

- Bare Lymphocyte Syndrome (D81.6 & D81.7)
- ZAP-70 gendefekt (D81.8)
- DiGeorges syndrom (D82.1) (side 36)
- Hyper IgM syndrom (side 42)
- Uklassificerbare kombinerede ID

BEHANDLING

- Hurtig diagnose og behandling er afgørende, da tilstanden er umiddelbart livstruende og behandlingsresultatet på sigt forbedres, hvis man undgår infektioner
- Allogen stamcelletransplantation er generelt indiceret
- Ved enkelte typer af SCID er der inden for de seneste år fremkommet mulighed for genterapi
- Indtil definitiv behandling kan gennemføres, bør barnet isoleres fra mulig smitte og sættes i profylaktisk anti-mikrobiel behandling samt intravenøs immunglobulin
- Genetisk rådgivning er nødvendig

REFERENCER

- Buckley RH. The multiple causes of human SCID. *J Clin Invest.* 2004 Nov; 114(10):1409-11
- Cirillo E, Giardino G, Gallo V, D'Assante R, Grasso F, Romano R, Di Lillo C, Galasso G, Pignata C. Severe combined immunodeficiency--an update. *Ann N Y Acad Sci.* 2015 Nov; 1356:90-106
- Kwan A, Puck JM. History and current status of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Semin Perinatol.* 2015 Apr; 39(3):194-205

KOMBINERET IMMUNDEFEKT

Synonym: *Combined immunodeficiency (CID)*

ICD: DD81.8

Incidens: ukendt

Svære immundefekttilstande med svært reduceret af T- og B-cellefunktion der oftest debuterer før 1 års alderen.

I mange tilfælde er der tale om:

- Hypomorfe mutationer i de samme gener som giver anledning til SCID. De hypomorfe genmutationer koder for proteiner med restfunktion og giver anledning til residuale T-celler. Disse T-celler undergår ofte oligoklonal ekspansion med affinitet for selvantigener som giver anledning til kraftig auto-reaktivitet, der antagelig er ansvarlig for eosinofili (pga. IL-4 og IL-5-produktionen fra disse Th2-celler) og forhøjet IgE som det ses ved Omenn Syndrom hos disse patienter

En anden gruppe patienter har:

- Defekter i gener involveret i den sene T-celle udvikling og/eller T-celle aktivering eller defekt i T-celle overlevelse (MST1 defekt, Coroin-1A etc.), der giver anledning til svært reduceret immunrespons på særlige patogener, immundysregulation og stærkt øget risiko for malignitet især EBV drevet lymfoproliferativ sygdom

DIAGNOSTISKE KRITERIER

Mindst et af følgende kriterier:

- Mindst en svær infektion (med hospitalisering)
- Mindst en manifestation af immundysregulation (autoimmunitet, IBD, svært eksem, lymfoproliferation, granulomer)
- Malignitet
- Afficeret familiemedlem

Og mindst 2 af 4 T-celle relaterede kriterier opfyldt:

- Reduceret koncentration af CD3 eller CD4 eller CD8 T-celler (alderskorrigeret reference interval)
- Reduceret koncentration af naive CD4 og/eller CD8 T-celler
- Øget andel af TCR $\gamma\delta$ T-celler
- Reduceret T-celle proliferation efter stimulation af T-celle receptor (med anti-CD3/CD28) eller mitogen

Og

- HIV udelukket
- Syndromer associeret med CID skal undtages (AT m.m.)

KLINIK

Afhængigt af den underliggende gendefekt og den konkrete immunologiske defekt kan tilstanden være livstruende og lige så svær som SCID (se side 30).

UDREDNING

Som ved SCID.

DIFFERENTIALDIAGNOSE

SCID.

BEHANDLING

Som ved SCID, herunder stillingtagen til allogen stamcelletransplantation.

DIGEORGE SYNDROM (DGS)

Synonymer: *Komplet DiGeorge syndrom, 22q11 deletion syndrom, CATCH22 syndrom, Velocardiofacielt syndrom*

ICD: D82.1

Incidens: 22q11 deletionen 1:4.000–6.000 nyfødte.

DGS har et meget bredt spektrum af sygdomsmanifestationer som ofte er knyttet til 22q11 deletionen. De fleste tilfælde skyldes de novo mutationer om end sygdommen kan arves dominant med meget varierende penetrans.

Årsagen til 22q11 deletion syndromet er ikke sikkert afklaret, men er formentlig knyttet til et gen (TBX1), placeret i deletionsområdet. Sygdommen skyldes en mangelfuld udvikling af 3. og 4. brankialbue. Immundefekten skyldes helt eller delvis fravær af thymus. De fleste patienter med 22q11 deletion har kun partiel thymus defekt og er ikke væsentligt immundefekte, omvendt har ca. 10 % af patienter som opfylder ovenstående definition på DiGeorge syndrom ikke 22q11 deletion. Mange af disse tilfælde skyldes defekt i et gen beliggende på kromosom 10p13, og CHARGE syndrom kan også give anledning til DGS lignende tilstand, med svær immundefekt.

DIAGNOSTISKE KRITERIER

Betegnelsen DiGeorge syndrom forbeholdes ihh til ESID kriterierne patienter med:

- Dokumenteret microdeletion af 22q11 eller 10p13
- Og immundefekt med recurrense eller svære infektioner
- Og/eller immundysregulation

KLINIK

- Let ansigtsdysmorfier med hyperteleorisme, smal næse, mikrognati, ganespalte og lavtsiddende ører
- Mb. cordis congenitus
- Andre misdannelser
- Dysartri med åbent snøvl
- Sinopulmonale infektioner
- Retardatio psychomotorica
- ADHD
- Høretab
- Evt. lavt ioniseret s-calcium og risiko for hypocalcæmiske kramper
- Normalt eller reduceret immunglobulin
- Evt. immundefekt (ved "komplet DGS" ses SCID-lignende symptomatologi, ved "atypisk DGS" ses Omenn lignende sygdomsbillede)
- Tendens til udvikling af autoimmunsygdom

UDREDNING

- Kromosom undersøgelse for mikrodeletioner på kromosom 22 og kromosom 10
- EKKO-cardiografi
- Undersøgelse for hypocalcæmi
- Undersøgelse for immundefekt (TBNK, naive T-celler, Recent Thymic Emigrants, B-celle funktion)
- Undersøgelse af vaccinationsrespons på småbarns-vaccinationer
- Ultralyd mhp. thymusstørrelse
- Talepædagogisk vurdering
- Otologisk udredning

DIFFERENTIALDIAGNOSE

SCID (se side 30).

CID (se side 34).

CHARGE syndrom.

BEHANDLING

- Hypoparathyroidisme; behandles med kalktilskud og D-vitamin (alfacalcidol)
- Operativ behandling af hjertesygdom er ofte nødvendig
- DGS børn med let immundefekt behandles med antibiotika efter dyrkning og resistensbestemmelse
- Vaccination med de inaktiverede børnevacciner vigtig. MFR-vaccine gives ikke hvis der er tale om svær T-celle defekt. Forholdsregler herfor, se afsnit om vaccination (side 82)
- Talepædagog
- Evt. pædagogisk støtte
- Forældre til børn med 22q11 deletion bør selv udredes for dette
- Patienter med svær immundefekt behandles som SCID
- Patienter med svær immundefekt pga. komplet thymusmangel har med fordel været behandlet med allogen thymus transplantation (neonatal thymusvæv) uden hensyntagen til HLA type forlig

REFERENCER

- Olesen C, et al. [22q11 deletion syndrome]. Ugeskr Laeger. 2010 Mar 29;172(13):1038-46. Review. Danish
- Morsheimer M, et al. The immune deficiency of chromosome 22q11.2 deletion syndrome. Am J Med Genet A. Am J Med Genet A. 2017 Sep;173(9):2366-2372

ISOLERET CD4 LYMPHOPENI

Synonym: Idiopatisk CD4 lymfopeni (ICL)

ICD: D72.8D

Incidens: Ukendt.

Forekomst, formentlig meget sjælden. Ingen kønsforskel. Viden stammer helt overvejende fra kasuistiske rapporter.

Patogenesen med reduceret CD4 T-celle tal er formentlig heterogen. Nedsat T-celle proliferation, forstyrret cytokinproduktion, nedsat antal naive T-celler, nedsat kemotaxi samt øget tilbøjelighed til apoptose er blevet beskrevet i forbindelse med ICL. Nyligt er hypomorfe mutationer i Magnesium transporter genet (*MAGT1*), Recombination activating gene (*RAG1*) og i Uncoordinated 119 (Unc 119) blevet identificeret hos enkeltstående ICL patienter. For majoriteten er genesen ukendt (heraf navnet).

DIAGNOSTISKE KRITERIER

- Konfirmeret CD4 celledetal $< 300 \times 10^6/L$ (for børn under 2 år $< 100 \times 10^6/L$) eller $< 20\%$ af T-lymfocytter målt ved to separate målinger med min. 2–3 måneders interval
- Udelukkelse af sekundære årsager til CD4 T-cellepeni (inkl. HIV-testning)
- Normal eller øget CD8 T-celle-, B-celle- og NK-celle koncentration
- Udelukke anden årsag til lymfopeni, specielt HIV

KLINIK

- Opportunistisk infektion hos i øvrigt rask person. Hyppigt kryptokok- og mykobakteriel sygdom samt Progressiv multifokal leucoencefalopati (PML)
- Øvrige beskrevne infektiøse komplikationer inkluderer candida, VZV, HPV, HSV, PCP, CMV og toxoplasmose
- Også andre parasitære infektioner f.eks. Leishmaniasis og bakterielle infektioner (f.eks. salmonella- og nocardia infektion) er beskrevet
- Tilfælde uden infektiøse komplikationer kan forekomme
- Øget forekomst af autoimmune sygdomme (vitiligo, Mb Sjögren, antifosfolipid syndrome, autoimmun hæmolytisk anæmi m.fl.)
- Maligne lidelse, herunder lymfom og virus-associerede maligne lidelser

Tegn på CD4 celle aktivering (øget HLA-DR ekspression) synes at have alvorligere forløbende infektioner og forværret prognose.

UDREDNING

Se afsnit om udredning af SCID, side 32.

DIFFERENTIALDIAGNOSE

- CID
- Transient CD4 T-celle lymfopeni uden god forklaring er også beskrevet

BEHANDLING

Der findes ingen guidelines. Pga. sammenfald af infektionspanorama med opportunistiske infektioner ved fremskredne HIV-infektioner, har retningslinjer fra AIDS-behandling dannet udgangspunkt for behandlingen. $INF\gamma$ (i forbindelse mykobakterielle infektioner) og IL-2 behandling er kasuistisk beskrevet med god effekt.

En del patienter med CD4 lymfopeni uden komplikationer vil i løbet af de første års opfølgning have normalisering af CD4 T-celle koncentrationen. For patienter med komplikationer kan langvarig (evt livslang) behandling være nødvendig.

Patienter uden komplikationer monitoreres med CD4 T-celle måling hver 3. til 6. måned, tættere hos patienter med komplikationer.

REFERENCER

- Yarmohammadi H, Cunningham-Rundles C. Idiopathic CD4 lymphocytopenia: Pathogenesis, etiologies, clinical presentations and treatment strategies. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017 Oct;119(4):374-378

WISKOTT-ALDRICHS SYNDROM (WAS)

ICD D82.0

Incidens: ca. 1:250.000 nyfødte drenge.

X-bunden recessiv sygdom med svær T-lymfocytdedefekt, dermatitis og trombocytopeni. Sygdommen skyldes mutation i det gen, der koder for WAS-protein, som er en komponent i cytoskelettet, der bl.a. indgår i dannelsen af den immunologiske synapse mellem T-celler og antigenpræsenterende celler. Det udtrykkes kun i hæmopoietiske celler.

KLINISKE DIAGNOSTISKEKRITERIER

Drenge med kongenit trombocytopeni (< 70.000 trombocytter/ μ L), små trombocytter og mindst et af følgende:

- Manglende WAS-mRNA eller WAS-protein i leukocytter
- Mutation i WAS genet

På mødrener side mandlige slægtninge med trombocytopeni og små trombocytter.

KLINIK

- Små trombocytter og trombocytopeni m. blødningstendens, ofte i form af blodig diarré i de første levemåneder
- Oftest udtalt dermatitis
- Gentagne virale og bakterielle infektioner
- Øget tendens til autoimmunsygdom (som vaskulitis, hæmolytisk anæmi, glomerulonefritis)
- Med alderen øget tilbøjelighed til udvikling af leukæmi, malignt lymfom og hjernetumorer

Patienterne er oftest plaget af øvre luftvejsinfektioner og infektioner med Herpes simplex og EBV. Patienter kan få livstruende infektioner med kapselbærende bakterier, så som *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria* arter og *Haemophilus influenzae type b*. Endvidere kan der udvikles infektion med lavpatogene mikroorganismer såsom *Pneumocystis jirovecii* og svampe.

UDREDNING

- Små trombocytter (kan påvises ved mikroskopi, flow undersøgelse etc.) og trombocytopeni
- Lavt IgM (og evt. IgG-subklasser) samt evt. forhøjet IgA og IgE
- Fravær af relevante blodtype (AB0) antistoffer
- Nedsat evne til produktion af antistoffer mod bakterielle kapselpolysaccharider, f.eks. efter vaccination med ukonjugeret pneumokokvaccine
- Med alderen faldende T-lymfocytantal og T-lymfocyt funktion
- Fravær af WAS-proteinet i leukocytter
- WAS mutation

DIFFERENTIALDIAGNOSE

Andre former for T-celle defekt, herunder HIV, CID, Syndromer med svær dermatit og svær atopisk dermatit. Hyper-IgE syndrom (inkl. DOCK8 defekt).

X-bundet trombocytopeni (XLT) og X-bundet neutropeni kan skyldes mutationer i andre positioner af WAS genet.

BEHANDLING

- Eneste kurative behandling er allogen stamcelletransplantation
- Indtil stamcelletransplantation kan gennemføres bør infektioner forebygges med sulfamethoxazol med trimetoprim, svampeprofylakse, aciclovir og evt. antibakteriel profylakse
- Der bør altid gives penicillin ved feber pga. risikoen for især pneumokokbakteriæmi
- Ved svær trombocytopeni kan splenektomi komme på tale, men herved øges risikoen for pneumokokbakteriæmi
- Vaccination mod pneumokokker med konjugeret vaccine bør gennemføres
- Genetisk rådgivning er nødvendig

REFERENCER

- Chandra S, Bronicki L, Nagaraj CB, Zhang K. WAS-Related Disorders. 2004 Sep 30, [updated 2016 Sep 22]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mefford HC, Stephens K, Amemiya A, Ledbetter N, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1178/>

HYPER-IgM SYNDROM (HIGM)

Synonymer: Klasse-skift rekombinations (CSR) defekt. Agammaglobulinæmi med højt eller normalt plasma IgM.

ICD D80.5

Incidens: 1:1.000.000 nyfødte.

Sygdommen skyldes et svigt i B-cellernes evne til immunglobulin classeskift fra IgM produktion til IgG, IgA og IgE. I sin typiske form drejer det sig om en X-bunden defekt i genet, der danner et bindingsmolekyle (CD40-liganden), som udtrykkes på aktiverede T-celler. Modsvarende findes en autosomt recessiv defekt i B-cellernes bindingsreceptor (CD40), der ligeledes medvirker til at styre immunglobulin classeskift og affinitetsmodning af antistofferne. CD40/CD40L indgår også i makrofag/T-celle interaktionen, hvorfor disse patienter kan have en betydende grad af T-celle dysfunktion.

Andre genetiske defekter (i generne for enzymerne AICD og UNC), resulterer ligeledes i manglende evne til immunglobulin classeskift og affinitetsmodning af antistofferne. I en del tilfælde er årsagen til sygdommen ukendt. Det drejer sig om mildere former, der primært debuterer med hypogammaglobulinæmi.

DIAGNOSTISKE KRITERIER

Mindst en af følgende:

- Øget tilbøjelighed til infektioner (recidiverende og/eller opportunistiske, inkl. cryptosporidiose)
- Immundysregulation (autoimmunitet, lymfoproliferation, scleroserende cholangitis)
- Cytopeni (neutropeni eller autoimmune cytopenier)
- Malignitet
- Afficerede familiemedlemmer

Og svært reduceret IgG ved gentagne målinger

Og normalt eller eleveret IgM

Og ingen mistanke om svær T-celle defekt (kvantitativ som funktionel)

Og ingen mistanke om AT

KLINIK

Det kliniske billede er præget af pyogene infektioner. Særligt ved de typiske og svære former for hyper-IgM syndrom (CD40 og CD40L defekt) ses desuden diarré, mundsår og infektioner med opportunistiske mikroorganismer, såsom *Pneumocystis jirovecii* eller cryptosporidier. Endvidere ses kronisk leverlidelse, scleroserende cholangitis, autoimmune manifestationer herunder cytopenier. Øget risiko for udvikling af malign sygdom (lymfom).

UDREDNING

- Måling af immunglobuliner
- Immundefekt undersøgelse inkl. speciel undersøgelse for CD40 ekspresion og CD40L opregulering
- Leverenzymmer
- Genetisk diagnostik

DIFFERENTIALDIAGNOSE

Andre tilstande med lavt IgG.

BEHANDLING

- Livslang immunglobulin substitution
- Profylaktisk behandling mod pneumocyster og cryptosporidier
- Allogen stamcelletransplantation er den eneste kurative behandling og anvendes ved de svære former for Hyper-IgM syndrom
- Genetisk rådgivning

REFERENCER

- de la Morena MT. Clinical Phenotypes of Hyper-IgM Syndromes. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016 Nov - Dec;4(6):1023-1036

HYPER-IgE SYNDROM (HIES)

ICD-10: D82.4

Incidens: < 1:100.000 nyfødte.

HIES er karakteriseret ved recidiverende svære stafylokokinfektioner i hud og lunger og markant øget IgE koncentration.

Sygdommen findes i to former:

1. Den autosomal dominante form: oftest forårsaget af mutation i et gen, der koder for proteinet STAT 3. Disse patienter har desuden multiorgan dysfunktion (skelet-, bindevævs-, hjerte- og hjerne-abnormiteter).

2. Den autosomal recessive form: uden somatiske dysfunktioner, men med udtalte kutane virusinfektioner (herpes, HPV), atopi og neurologiske komplikationer. Nyligt er det vist, at genetisk defekt i DOCK8 gen, både i form af større deletioner og mutationer kan være baggrunden for den recessive form. Patienter med resesive mutationer i Tyrosine Kinase TYK2 kan have normalt IgE eller i varierende grad moderat forhøjet IgE, men TYK2-defekter er i øvrigt mere knyttet til sygdomme med øget tilbøjelighed til atypiske mycobakterieinfektioner og kategoriseres oftest under disse.

KLINISK

Typiske symptomer er:

- Kløende eksem fra fødslen
- Hudinfektioner med furunkulose og kutane abscesser
- Lungeabsces med *Staphylococcus aureus*, cystedannelse
- Svampeinfektioner i hud og lunger
- Der kan være betydelig eosinofili

STAT3-DEFEKT (SIGNAL TRANSDUCER AND ACTIVATOR OF TRANSCRIPTION 3 DEFICIENCY)

Synonymer: *Jobs syndrom* eller *Buckleys syndrom*

- Forhøjet IgE (>2.000 UL). En væsentlig del af IgE antistofferne er rettet mod *Staphylococcus aureus* og *Candida*
- Øget modtagelighed for infektionssygdomme
- Ingen tegn på T-celle mangel (ikke lavt T-celle tal, lav koncentration af naive T-celler eller reduceret T-celle proliferation)
- Ingen tegn på B-celle mangel (ikke lavt B-celle tal eller hypogammaglobulinæmi)

Patienter med den dominante form har grove asymmetriske ansigtstræk som et af symptomerne på skelet, bindevævs, hjerte og hjerneanomaliteterne.

DOCK8 DEFEKT (DEDICATOR OF CYTOKINESIS 8-DEFICIENCY)

Sygdommen præsenterer sig oftest i 1–2 leveår i form af eczem og bakterielle sinopulmonale infektioner, har oftest kombineret immundefekt.

- Signifikant forhøjet IgE niveau (>2.000 IU/L) i næsten alle patienter
- Ofte udtalt T-celle dysfunktion: T-celle lymfopeni (ofte incl. reduceret TREC) og reduceret Th17-celle koncentration
- Til tider B-celle dysfunktion og hypogammaglobulinæmi
- Stærkt øget letalitet i forbindelse med infektioner
- Stærkt øget forekomst af tidlig malign sygdom (i anden eller tredje dekade af livet)

UDREDNING

Genetisk diagnostik. Ved mistanke om DOCK8 defekt udføres initialt Comparativ genomisk hybridisering (CGH)-array mhp. påvisninger af deletioner.

Generel T-celle og B-celle subpopulations undersøgelse og T-celle funktionelle analyser.

Ved DOCK8-defekt: Dysfunktion især svarende til de CD8pos T-celler med bl.a. nedsat signalering via STAT5 efter stimulation med IL-2 og IL-7.

BEHANDLING

Behandlingen er symptomatisk i form af:

- Antibiotika behandling, primært rettet mod *Staphylococcus aureus*
- Profylaktisk behandling mod såvel bakterie som svampeinfektioner er ofte effektivt
- Immunglobulinbehandling er klart indikeret ved DOCK8-defekt, mens effekten er mere kontroversiel ved STAT3-defekt
- Allogen stamcelletransplantation i tidlige barnealder anbefales ved DOCK8-defekt (da disse patienter har stærkt øget risiko for at udvikle maligne sygdomme) og er mere kontroversiel ved STAT3-defekten (STAT3-defekten er en systemisk sygdom, hvor tidlig død dog oftest er associeret til svære infektioner)

REFERENCER

- Zhang Q, Jing H, Su HC. Recent Advances in DOCK8 Immunodeficiency Syndrome, J Clin Immunol. 2016 Jul;36(5):441-9
- Mogensen TH. Primary Immunodeficiencies with Elevated IgE. Int Rev Immunol, 2016;35(1):39-56

FAMILIÆR HÆMOFAGOCYTERENDE LYMFOHISTIOCYTOSE (FHL)

Synonym: Familiær erythrocytphagocyterende lymfocytose (FEL)
ICD D76.1

Incidens: ca. 1:50.000 nyfødte (muligvis hyppigere).

Sygdommen forårsager en ukontrolleret stimulation og prolifération af makrofager og lymfocytter i de afficerede organer, primært lever, milt, knoglemarv, lunger og hjerne. Tilstanden nedarves recessivt og skyldes i nogle tilfælde en mutation, som giver nedsat funktion af cytotoxiske celler pga. defekt i perforingenet. Flere andre typer af mutationer kendes og der er beskrevet defekter i følgende gener, som påvirker andre dele af den cytotoxiske mekanisme, bl.a. intracellulær transport og degranulering af de granula, som indeholder perforin:

Type 1) ukendt

Type 2) Perforin 1; *PRF1*

Type 3) Munc 13-4; *UNC13D*

Type 4) Syntaxin 11; *STX11*

Type 5) Syntaxin-binding protein 2; *STXBP2*

KLINIK

- Afficerer typisk børn under 2 år (neonatal debut ca. 10 %), men findes op i voksenalderen afhængigt af sværhedsgraden af gendefekten Hurtig fatal hos småbørn
- Mindre eksplosiv sygdom hos ældre børn udløses ofte af virusinfektion

DIAGNOSTISKE KRITERIER

5 af 8 skal være til stede eller molekylær diagnostik:

1. Feber
2. Hepatosplenomegali
3. Cytopeni (knoglemarvspåvirkning)
4. Hypertriglyceridæmi
5. Hyperfibrinogenæmi
6. Hæmfagocytose (f.eks. lever, milt, knoglemarv) (findes ikke altid - ses evt. først senere i forløbet)
7. Forhøjet Ferritin (> 500 mikrogram/L; >10.000 mikrogram/L meget suspekt for HLH)
8. Forhøjet solubelt IL 2-receptor (sCD25), (>2.400 U/mL) og forhøjet solubelt CD163 (makrofagmarkør)

Desuden sees:

- Lymfeknudesvulst
- Udslæt
- Encefalitislignende CNS-symptomer

UDREDNING

- Forhøjet ferritin
- Hyperfibrinogenæmi
- Hypertriglyceridæmi
- Påvirkede leverenzymmer og hyperbilirubinæmi
- Nedsat cytotoxiske aktivitet
- Forhøjet solubel IL 2-receptor (CD25)
- Evt. fravær af granzym og perforin i cytoplasma fra cytotoxiske celler
- Evt. hæmfagocytose i marv, lymfeknude, lever eller spinalvæske
- Genetisk diagnostik

DIFFERENTIALDIAGNOSE

- Macrofagaktiveringssyndrom (sekundær HLH, MAS)
- Chediak-Higashi syndrom
- Grisellis syndrom

BEHANDLING

Ud over symptombehandling af det ofte meget syge barn gives for at hæmme den ukontrollerede lymfoproliferative proces, behandling med:

- Kemoterapi (etoposide), cyclosporin og binyrebarkhormon
- Tidlig allogent stamcelletransplantation er den eneste kurative behandling
- Genetisk rådgivning er nødvendig



Barn med Familiær Hæmfagocyterende LymfoHistiocytose (FHL). Billedet er taget af overlæge dr. med. Carsten Heilmann.

GRISCELLIS SYNDROM TYPE 2

ICD D82.8; E70.3

Incidens: Sjælden, <1:1.000.000 nyfødte.

Griscellis syndrom er en sjælden autosomal recessiv immundefekt med mutation svarende til 15q21 (*RAB27A*) som regulerer cytotoksiske cellers exocytose af granula. Der findes to andre former for Griscellis syndrom med partiel albinisme men uden tendens til immundefekt.

KLINIK

- Tilstanden udviser partiel albinisme. Hos patienter med Griscellis syndrom ses karakteristisk sølvfarvet hår
- Symptomerne debuterer i barnealderen, hvor der optræder øget modtagelighed for både virus og bakterier
- I forløbet af tilstanden kan udvikles en accelereret fase med hæmfagocyterende lymfocytose (HLH), som klinisk og paraklinisk minder meget om familier HLH

UDREDNING

Ved Griscellis syndrom ses *ikke* kæmpegranula i leukocyternes cytoplasma som ved Chediak-Higashis syndrom, men i hår og melanocytter findes forandringer som ved Chediak-Higashis syndrom.

- Lysmikroskopi af hår
- Reduceret lymfocyt de-granulering og reduceret cytotoxicitet
- Genetisk diagnostik

DIFFERENTIALDIAGNOSE

- Chediak-Higashis syndrom
- Familiær hæmfagocytose
- Hermansky-Pudlak syndrom

BEHANDLING

- Behandling af interkurrante virus og bakterielle infektioner
- Evt. behandling som ved HLH med immunsuppression og/eller kemoterapi
- Allogen stamcelle transplantation

REFERENCER

- Zhang K, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, Familial, GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017, 2006 Mar 22 [updated 2013 Jan 17]

REFERENCER

- Meeths M, et al. Clinical presentation of Griscelli syndrome type 2 and spectrum of RAB27A mutations. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Apr;54(4):563-72

NK-CELLE DEFEKTER

CHEDIAK-HIGASHIS SYNDROM

ICD D82.8; E70.3

Incidens: Sjælden <1:1.000.000 nyfødte.

Chediak-Higashis syndrom er en sjælden autosomal recessiv sygdom med mutation svarende til 1q42-q43. Mutationen giver dysfunktion af genet *LYST* (LYSosomal Trafficking regulator). Tilstanden er karakteristisk ved partiel albinisme.

KLINIK

- Symptomerne debuterer i barnealderen, hvor der optræder øget modtagelighed for både virus og bakterier
- I forløbet af tilstanden kan udvikles en accelereret fase med hæmofagocyterende lymfocytose (HLH), som klinisk og paraklinisk minder meget om familiær HLH
- Tilstanden kan være ledsaget af neurologiske symptomer. Disse kan være en del af den primære sygdomsproces med perifer neuropati eller af den accelererede fase med HLH
- Hepatosplenomegali

UDREDNING

- Lysmikroskopisk us for karakteristiske cytoplasmatiske kæmpegranula i neutrofile granulocytter, makrofager og cytotoxiske lymfocytter
- Lysmikroskopi af hår mhp. påvisning af karakteristiske pigmentklumper i hår og melanocytter
- Genetisk diagnostik

DIFFERENTIALDIAGNOSE

- Grisellis syndrom
- Familiær hæmatofagocytose
- Hermansky-Pudlak syndrom

BEHANDLING

- Behandling af interkurrante virus og bakterielle infektioner
- Evt. behandling som ved HLH med immunsuppression og/eller kemoterapi
- Allogen stamcelle transplantation
- Livslang klinisk kontrol pga. de associerede neurologiske og evt. psykologiske følgesygdomme

REFERENCER

- Maaloul I, et al. Chediak-Higashi syndrome presenting in accelerated phase: A case report and literature review. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2016 Jun;9(2):71-5

FAGOCYTDIFEKTER

KRONISK NEUTROPENI

Omfatter en gruppe af genetiske og ikke genetiske sygdomme, karakteriserede ved vedvarende neutrofilcytkoncentration <1,5 x 10⁹/L.

Mild neutropeni, hvis koncentration er 1–1,5 x 10⁹/L, moderat, hvis koncentrationen er 0,5–1,0 x 10⁹/L og svær neutropeni ved en koncentration på <0,5 x 10⁹/L.

Kronisk neutropeni: varighed på mindst 3 måneder. Kan være medfødt eller erhvervet.

KRONISK BENIGN NEUTROPENI

ICD-10: D70.9

Incidens 1:100.000 nyfødte.

DIAGNOSTISKE KRITERIER

Kronisk neutropeni uden karakteristisk modningsstop ved knoglemarvsundersøgelse. Langt den hyppigste årsag til kronisk neutropeni hos småbørn er autoimmun betinget (evt. alloimmun). Ætiologien ukendt, men næppe genetisk.

Typisk debut ca. 1 år gammel ofte med svær neutropeni. Prognosen er god, idet neutrocyttallet normaliseres inden for 2 år hos næsten alle patienterne.

KLINIK

- Almindeligvis ret beskedne symptomer
- Invasive bakterielle infektioner er sjældne
- De fleste patienter har alene hyppige virale infektioner oftest i luftvejene
- Pga. den svære neutropeni vil patienterne dog hyppigt blive behandlet med antibiotika ved feberepisoder

UDREDNING

Påvisning af membran granulocyt-antistoffer. Gentagne undersøgelser er ofte nødvendige da antistoftiteren synes at variere over tid.

DIFFERENTIALDIAGNOSE

Svær kongenit neutropeni.

BEHANDLING

Symptomatisk behandling af infektionerne er oftest tilstrækkelig.

Hos patienter med gentagne alvorlige infektioner bør behandling med G-CSF overvejes.

SVÆR KONGENIT NEUTROPENI

ICD-10: D70.9.

Incidens 1:250.000 nyfødte.

Svær kongenit neutropeni (SCN) (ANC <0,5 x 10⁹/L) pga. øget apoptose via forskellige mekanismer, eller sfa manglende sensitivitet overfor endogen G-CSF. Modningsstop ved knoglemarvsundersøgelse.

De fleste patienter har isoleret SCN og symptomer som følge af infektionstendens.

En række genetiske årsager er beskrevet. Hovedparten (ca. 50 %) har mutation i ELANE genen, dvs. SCN1 og CyN, som forårsager hhv. kronisk og cyklisk neutropeni.

Ca. 1/3 af SCN tilfælde har ikke de kendte mutationer.

OMIM KLASSIFIKATION

SCN1	Autosomt dominant. Mutation af ELANE-genet, der koder for neutrofil elastase. Den hyppigste form af SCN (50 %). Samme gen er muteret ved cyklisk neutropeni (se nedenfor).
SCN2	Autosomal dominant. Mutation af <i>GFI1</i> -genet. Nedregulerer ELANE genen. Nedsat B- og T- celle koncentration.
SCN3	Autosomt recessiv. Klassisk Kostmanns syndrom. Mutation i <i>HAX-1</i> -genet. Koder for et mitochondrie-protein, involveret i regulering af myeloid apoptose. Associeret med epilepsi, indlæringsvanskeligheder og retardering.
SCN4	Autosomal recessiv. Mutation af <i>G6PC3</i> -genet. Associeret med hjertemisdannelser, hepatomegali, intermitterende trombocytopeni, overfladiske kutane vener og primær svær pulmonal hypertension.
SCN5	Autosomal recessiv. Mutation i <i>VPS45</i> -genet. Associeret med myelofibrose. Refraktær overfor behandling med GCS-F.
SCN6	Autosomal recessiv. Mutation i <i>JAGN</i> – genen. Associeret med dårlig trivsel, retardering og skelet anomali.
SCN7	Autosomal recessiv. Mutation i <i>CSF3R</i> -genet. Refraktær overfor behandling med GCS-F.
SCNX	X-bundet. Mutation i <i>WASP</i> -genet. Forårsager Wiskott-Aldrichs syndrom, se denne.
CyN	Autosomt dominant <i>Cyklisk neutropeni</i> . Mutation i ELANE-genet (90 %).

KLINIK

SCN: Almindeligvis symptomer tidligt i første leveår:

- Bakterielle infektioner udgående fra hud og slimhinder, kutane abscesser, flegmone, pneumoni, osteoartikulære infektioner og sepsis, oftest sfa. *Staphylococcus aureus*, Streptokokker, *P. aeruginosa* eller svampe
- Mange patienter udvikler kronisk gingivitis med tidligt tab af de blivende tænder
- Ubehandlet dør de fleste i barnealderen

CyN: Neutrocyttallet udviser regelmæssige cykliske svingninger på 16–28 dage medførende svær neutropeni ned til < 0,5 x 10⁹/L i 3–7 dage. Imellem er patienterne symptomfri, oftest med let til moderat neutropeni.

Infektion svarende til perioden med nadir i neutrocyttallet og samtidig:

- Aftøs stomatitis og
- Abdominal smerte

UDREDNING

SCN: Undersøgelse for neutrofilspecifikke antistoffer, Knoglemarvsundersøgelse og gendiagnostik.

CyN: Måling af neutrocyttallet 2–3 gange ugentlig over en 4 ugers periode og gendiagnostik.

BEHANDLING

- Granulocyt koloni stimulerende faktor (G-CSF) medfører normalisering af neutrocyttallet og udtalt reduktion af infektionstilbøjeligheden
- Høj risiko for udvikling af myelodysplastisk syndrom/akut myeloid leukæmi (10–22 %) kan være korreleret til dosis og varighed af behandling med G-CSF. Derfor regelmæssige knoglemarvsundersøgelser
- Eneste kurative behandling er stamcelletransplantation

DIFFERENTIALDIAGNOSER

Neutropeni uden modningsstop ved knoglemarvsundersøgelse.

Neutropeni kan ses ved anden immundefekt såsom antistofmangel og kombinerede immundefekter.

Neutropeni kan ses ved metaboliske tilstande og som led i andre tilstande, f.eks.:

Barth syndrom:	Kardiel involvering og neuromuskulære symptomer, lav højde.
Chediak-Higashi syndrom:	Albinisme, fotofobi, perifer neuropati (se side 50).
Cohen syndrom:	Dysmorft ansigt, hypotoni, mikrocefali, retardering, trunkal fedme.
Clericuzio-type poikiloderma	Poikiloderma, pachyonychia.
Glycogen storage disease type Ib:	Dårlig trivsel, hypoglykæmi, laktat-acidose, colitis, hepatomegali.
Griscelli syndrom type 2:	Hypo-pigmentation (silver-hair), trombocytopeni, HLH-episode (se side 49).
Hermansky-Pudlak syndrom (type 2):	Oculokutan albinisme, blødningstendens sfa trombocytdefekt.
Shwachman-Diamond syndrom:	Lav højde, skeletanomali, pancreasinsufficiens, retardering.
WHIM syndrom:	Vorter, let Hypo-IgG, Infektioner (inkl HPV), Myelokatexi (defekt neutrofil mobilisering), lymfopeni, monocytopeni (se side 66).

KRONISK GRANULOMATØS SYGDOM (CGD)

ICD-10: D71.9

Incidens: ca. 1:250,000 nyfødte.

Mutation med deraf følgende defekt i en af de fem subunits i NADPH oxidase. NADPH er et enzymssystem, der er afgørende for aktivering af fagocytternes oxidative stofskifte.

X-BUNDET CGD

Udgør 2/3 af CGD (defekt i gp91phox komponenten i NADPH oxidase). Denne type har et betydeligt alvorligere forløb. Sygdomsdebut inden for de første få leveår, højere morbiditet og mortalitet.

AUTOSOMAL RECESSIV CGD

Defekt i en af følgende komponenter: p47-phox, som er den hyppigste blandt de autosomale (25 %), p22phox, p67phox eller p40phox. Symptomdebut senere, undertiden først i voksenalderen. Kan have årelange symptomfrie intervaller.

KLINIK

Sværhedsgrad varierer ved begge typer.

- Øget modtagelighed for infektioner med katalase-positive bakterier (*Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacia*, nocardia, gram-negative tarmbakterier) og svampe, candida og især Aspergillus. Ofte svært at opnå positive dyrkningsfund
- Ikke øget risiko for infektioner med kapselbærende bakterier eller virus
- Granulomdannelse i indre organer, særlig karakteristisk omkring antrum pylori og i blæren
- Suppurerende abscedering i lymfeknuder, lunger, lever og andre indre organer med nævnte karakteristiske mikroorganismer
- Mb. Crohn-lignende billede i colon med granulomdannelse, strikturer og perianal fisteldannelse
- Recidiverende bakterie- og svampeinfektioner i hud og slimhinder
- Svær acne vulgaris
- Osteomyelitis
- Kronisk gingivitis
- Dårlig trivsel

Anlægsbærere for den X-bundne form har ofte diskoid lupus-lignende hudforandringer og hyppigt recidiverende aftøs stomatitis.

UDREDNING

Granulocytfunktionsundersøgelse: Dihydro-rhodamine (DHR) test / neutrofil oxidativt burst. Konfirmerende genetisk diagnostik.

Anlægsbærerne for den X-bundne form har to fagocytpopulationer, oftest omkring 50 % raske og 50 % defekte. Store udsving kan imidlertid forekomme og medføre symptomer på CGD, hvis ved < 10 % raske celler. Mulige kvindelige bærere på maters side undersøges.

Anlægsbærertilstand ved de autosomale former kan kun påvises ved mutationsdiagnostik og medfører ingen kliniske symptomer.

Prænatal diagnostik er mulig.

REFERENCER

- D Bozug K, Klein C. Genetic etiologies of severe congenital neutropenia. *Curr Opin Pediatr*; 2011. 23:21-26
- Hauck F, Klein C. Pathogenic mechanism and clinical implications of congenital neutropenia syndromes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013. 13:596-606
- Kiykim A, et al. G6PC3 Deficiency: Primary Immune Deficiency Beyond Just Neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015 Nov;37(8):616-22

FAGOCYTDEFEKTER

BEHANDLING

- Profylakse i form af sulfamethoxazol med trimetoprim og itraconazol
- Behandling med subcutan gamma-interferon er kontroversiel
- Kurativ hæmatopoietisk stamcelletransplantation så tidlig som mulig ved X-bundet CGD og svær Autosomal recessiv CGD

PROGNOSE

De fleste patienter overlever ind i voksenalderen. Specielt den X-bundne CGD har stadig betydelig øget mortalitet.

FAGOCYTDEFEKTER

LEUKOCYT ADHÆSIONS DEFEKT (LAD)

ICD-10: D70.9

Incidens hos nyfødte: sjælden.

LAD er en autosomal recessiv immundefekt karakteriseret ved en defekt funktion af leukocytters evne til at adhærere til karendothel. Som følge heraf er de neutrofile celler ikke i stand til at forlade karbanen og migrere til steder med inflammation eller infektion. Kroppens totale antal neutrofile er normalt og funktion er normal.

LADI: Defekten forårsages af mutationer i genet der koder for CD18, der er den fælles integrin beta2 kæde, som kombineres med de membranbundne integrin alpha adhæsionmolekyler CD11a, CD11b og CD11c.

LADII: Defekt i GDP-fucose transporter I/CD15s. Ekstrem sjælden, på verdensplan < 10 patienter.

LADIII: Defekt i genet FERM3 der koder for Kindlin 3, som indgår i signalvejen for aktivering af de andre adhæsionsmolekyler, fører således også til defekt funktion af trombocytterne.

KLINISK

Afhængig af LAD undertype.

Generelt:

- Recidiverende bakterielle infektioner i hud, mavetarm-kanalen og lunger – typisk uden pus dannelse
- Periodontitis
- Svær neutrocytose

LADI: Forsinket navlesnorsfald (>30 dage) evt med omfalitis. Mildere form med 1–30 % ekspresion af CD18 diagnosticeres undertiden først i voksenalderen.

LADII: vækst og psykosocial retardering.

LADIII: Forsinket navlesnorsfald evt med omfalitis og blødningstendens.

LABORATORIEFUND

- Diagnosen LADI stilles ved flowcytometrisk undersøgelse, hvor fravær af CD11/CD18 på leukocytter konstateres
- Diagnosen LADII stilles ud fra klinik og blodtype Bombay
- Genetisk diagnostik

DIFFERENTIALDIAGNOSE

- Kronisk granulomatøs sygdom

BEHANDLING

- Kurativ behandling er allogen stamcelletransplantation

REFERENCER

- Hanna S, Etzioni A. Leukocyte adhesion deficiencies. Ann N Y Acad Sci. 2012, Feb;1250:50-5

REFERENCER

- Wolach B, et al. Chronic granulomatous disease: Clinical, functional, molecular, and genetic studies. The Israeli experience with 84 patients. Am J Hematol. 2017 Jan;92(1):28-36
- van den Berg JM, et al. Chronic granulomatous disease: the European experience. PLoS One, 2009;4(4):e5234

IMMUNDEFEKT MED ØGET MODTAGELIGHED FOR EPSTEIN BARR VIRUS

Der kendes fire immundefekt tilstande med særlig modtagelighed for EBV infektion, hvor der ofte udvikles lymfoproliferativ sygdom. Det drejer sig om XLP (SH2D1A), XIAP, ITK og CD27. Kun XLP er set i Danmark.

X-BUNDEN LYMFOPROLIFERATIV SYGDOM (XLP)

Synonymer: *Duncans syndrom, Purtilos syndrome*

ICD-10: D82.3

Incidens: ca. 1:200.000 nyfødte.

Patienterne har en specifik nedsat evne til cellulært immunforsvar mod Epstein-Barr Virus (EBV).

KLINISK

Patienterne, drenge eller mænd er som regel asymptomatiske til de erhverver EBV-infektion. XLP er ofte dødeligt forløbende allerede i barndommen, pga. et eller flere af følgende problemer:

- Fatal mononukleose med fulminant hepatitis
- Lymfoproliferativ sygdom evt. med hæmfagocytose
- B-lymfom
- Ofte hypogammaglobulinæmi

LABORATORIEFUND

- Nedsat cytotoksisk funktion
- Lave immunglobuliner

UDREDNING

Den specifikke diagnose udredes med gendiagnostik. Ved lymfoproliferativ sygdom har patienten ofte positiv EBV PCR i plasma.

BEHANDLING

- Eneste kurative behandling er allogen stamcelletransplantation
- Lymfoproliferativ sygdom kan ofte behandles effektivt med monoklonalt antistof mod de EBV-inficerede CD20 positive B-lymfocytter
- Genetisk rådgivning

REFERENCER

- Tangye SG. XLP: clinical features and molecular etiology due to mutations in SH2D1A encoding SAP. *J Clin Immunol.* 2014 Oct;34(7):772-9
- Veillette A, Pérez-Quintero LA, Latour S. X-linked lymphoproliferative syndromes and related autosomal recessive disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013 Dec;13(6):614-22

IMMUNDEFEKT MED ØGET MODTAGELIGHED FOR MYKOBAKTERIER

Synonym: *Mendelian susceptibility to mycobacterial disease (MSMD)*

ICD-10: D82.8

Incidens: ikke kendt.

DIAGNOSTISKE KRITERIER

Sjælden immundefekt tilstand med:

- Selektiv modtagelighed for infektion med mykobakterier, herunder atypiske mykobakterier og BCG
- Øget forekomst af infektion med Salmonella arter

Tilstanden kan forårsages af flere forskellige defekter i gener involveret i interleukin-12 (IL-12/IL-23) afhængig interferon-gamma (IFN γ) signalering:

1. Autosomale gener med mutationer i IFN γ -receptoren, STAT1 eller IL-12-receptoren (IFNGR1, IFNGR2, STAT1, IL12B, IL12RB1, ISG15, and IRF8).
2. X-bundet: mutation i NEMO (NF- κ B essential modulator) og CYBB.

UDREDNING

- Funktionel undersøgelse af IL-12/IFN γ signaleringsvejene, med måling af f.eks. TNF- α og IFN γ produktion efter stimulering af monocytter og T-celler
- Gendiagnostik

BEHANDLING

- Antibiotika, evt. profylaktisk
- Inteferon- γ behandling har effekt ved visse af de kendte genetiske defekter

DIFFERENTIALDIAGNOSER

- GATA2 defekt med fravær af monocytter/dendritiske celler
- Autoantistoffer mod IFN γ eller receptoren

REFERENCER

- Bustamante J, et al. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN- γ immunity. *Semin Immunol.* 2014 Dec;26(6):454-70
- Boisson-Dupuis S, et al. Inherited and acquired immunodeficiencies underlying tuberculosis in childhood. *Immunol Rev.* 2015 Mar;264(1):103-20

RECIDIVERENDE INVASIVE PNEUMOKOKINFEKTIONER

Incidens: ikke kendt

ICD-10: D82.8.

Øget forekomst af recidiverende infektioner med invasive bakterier specielt pneumokokker. Flere defekter i molekyler involveret i Toll-Like Receptor signaleringsveje, er nu beskrevet, så som:

- IL-1R-associeret kinase-4 (IRAK4) defekt med autosomal recessiv arvegang
- Nuclear factor kappa-B essential modulator (NEMO) defekt med X-bunden arvegang
- MYD88 defekt med autosomal recessiv arvegang

KLINISK

- Perifere og/eller svære invasive infektioner (specielt *Streptococcus pneumoniae*)
- En del patienter har infektioner med *Staphylococcus aureus*
- Gram-negative infektioner kan forekomme

Ved IRAK4 defekt: Dødelighed stor i småbørnsalderen (under 8 år), men spontan bedring med alderen (over 14 år ingen invasive infektioner).

LABORATORIEFUND

Normale antistof niveauer (ved IRAK4-defekt dog ofte moderat IgE forhøjelse). Specifikt dårligt respons overfor polysaccharid antigener.

UDREDNING

- Funktionel undersøgelse af Toll-Like Receptor signaleringsveje
- Funktionel undersøgelse af IL-12/IFN γ signaleringsvej
- Genetisk diagnostik

DIFFERENTIALDIAGNOSER

- Kongenit aspleni
- Komplementdefekt
- Antistofdefekt

BEHANDLING

- Antibiotika, i form af profylaktisk behandling i småbørnsalderen
- Immunglobulinbehandling anbefales frem til 6–8 års alderen
- Vaccination
- Stamcelletransplantation ved svære tilfælde af NEMO-defekt kan komme på tale
- Genetisk rådgivning

REFERENCER

- Picard C, Casanova JL, Puel A. Clin Microbiol Rev. 2011 Jul;24(3):490-7. Infectious diseases in patients with IRAK-4, MyD88, NEMO, or I κ B α deficiency
- Ingels H, et al. Immunodeficiency among children with recurrent invasive pneumococcal disease. Pediatr Infect Dis J. 2015 Jun;34(6):644-51
- Mortaz E, et al. Pattern recognition receptors in immunodeficiency disorders. Eur J Pharmacol. 2017 Aug 5;808:49-56
- Maglione PJ, Simchoni N, Cunningham-Rundles C. Toll-like receptor signaling in primary immune deficiencies. Ann N Y Acad Sci. 2015 Nov;1356:1-21

RECIDIVERENDE HERPESVIRUSINFEKTION MED RISIKO FOR HERPES ENCEFALITIS

Synonym: Mendelian predisposition to herpes simplex encephalitis

ICD: D82.8

Incidens: ikke kendt.

Øget forekomst af recidiverende svære infektioner fra patienten har sin primærinfektion med Herpes simplex oftest i form af herpes encefalitis i barnealderen.

Diverse defekter i Toll-Like Receptor signaleringsveje, menes at danne baggrund. Indtil nu er der hos et mindre antal af disse patienter påvist:

- Autosomal dominant genetisk defekt i Toll-Like Receptor 3 (TLR3)
- Autosomal recessiv defekt i intracellulært protein, UNC-93B, involveret i TLR3, -8 og -9 signalering

KLINISK

- Selektiv modtagelighed for Herpes simplex infektion
- Sporadisk viral encefalitis
- Oftest kun en encefalitis, men flere herpes infektioner

UDREDNING

- Funktionel undersøgelse af Toll-Like Receptor signaleringsveje, med speciel undersøgelse af TLR3-signalering
- Cytotoksisk funktionsundersøgelse herunder evt. IFN α/β måling efter stimulation af monocytter med Herpes simplex virus
- Genetisk diagnostik

BEHANDLING

Profylaktisk antiviral behandling.

REFERENCER

- Zhang SY, Abel L, Casanova JL. Mendelian predisposition to herpes simplex encephalitis. Handb Clin Neurol. 2013;112:1091-7

ATAXIA TELANGIECTASIA (AT)

Synonym: *Louis-Bars syndrom*

ICD G11.3

Incidens: 1:40.000–100.000

Sygdommen er karakteriseret ved progredierende cerebellar ataksi, telangiectasier og immundefekt. Lidelsen er autosomal recessiv og skyldes en mutation i *ATM* genet. Der er beskrevet mere end 150 forskellige mutationer, og de fleste patienter er såkaldt compound heterozygote, idet de to *AT*-gener bærer hver sin mutation. Defekten bevirker øget kromosomal instabilitet/DNA reparations defekt og øget cellulær følsomhed for strålebeskadigelse og cytostatika.

DIAGNOSTISKE KRITERIER

- Ataksi

Og mindst to af følgende:

- Oculocutan telangiectasi
- Forhøjet alfaføtoprotein
- Lymfocyt kloner med *AT*-caryotype (translokation 7;14)
- Cerebellum hypoplasi på MR

KLINIK

- Cerebellar ataksi begynder ofte i 2–5 års alderen
- Senere optræder nystagmus, skelen og dysartri
- Telangiectasier herunder okulære telangiectasier
- Øvre og nedre luftvejsinfektioner
- Øget risiko for cancer især i form af lymfom eller leukæmi

Forløbet er langsomt fremadskridende med tiltagende ataksi. Tendensen til immundefekt og risikoen for udvikling af malign sygdom tiltager ligeledes med alderen. Dødeligheden er omkring 40 % inden det fyldte 20. år. Heterozygote kvindelige bærere af *AT*-genet har øget risiko for cancer mammae.

UDREDNING

- Forhøjet serum α -føtoprotein
- Afvigende immunglobulinmønster med IgA-mangel og evt. med lavt serum IgG og IgE
- Cytogenetisk undersøgelse viser kromosomale-brud, translokationer og inversioner
- Neurologisk undersøgelse
- Øjenundersøgelse
- Måling af *ATM*-protein niveau
- Genetisk diagnostik
- DNA repair undersøgelse
- Immundefekt monitorering

DIFFERENTIALDIAGNOSE

Ataksi af anden årsag.

BEHANDLING

- Kurativ behandling er ikke mulig
- Behandlingen er symptomatisk og især rettet mod de neurologiske symptomer
- Ved lavt IgG-niveau og tendens til luftvejsinfektioner bør immunglobulin substitutionsbehandling påbegyndes
- Stamcelletransplantation er ikke mulig pga. den øgede følsomhed for kemoterapi og bestråling
- Genetisk rådgivning er derfor nødvendig

REFERENCER

- van Os NJH, et al.; A-T Study Group. Ataxia-telangiectasia: recommendations for multidisciplinary treatment. *Dev Med Child Neurol.* 2017 Jul;59(7):680-689

GATA2-DEFEKT

ICD-10 D84.9

Incidens: Ukendt, formentlig underdiagnosticeret pga. varierende fænotype og sen sygdomsdebut.

Mutationer i GATA2 bindende protein (GATA er et DNA motiv) giver anledning til fire forskellige syndromer:

- MonoMAC (Monocytopeni, Mycobakterium Avium Complex)
- DCML (Dendritisk Celle, Monocyt, B-og NK-celle mangel)
- Familiær MDS/AML
- Emberger syndrom (primært lymfødem med MDS)

Der er tale om kompliceret genotype-fænotype sammenhæng med symptomer af karakteren immuno-viro-hemato-endocrino-pulmono-gastroentero-dermato-oncologisk sygdom. Senere er GATA2-defekt også påvist hos 10 % af patienter med kronisk neutropeni og aplastisk anæmi. GATA2-defekt udtrykkes dominant med fuld penetrans, men meget varierende fænotype og debutalder.

DIAGNOSTISKE KRITERIER

En eller flere af følgende:

- Infektion med atypiske mykobakterier
- Svære virale hudinfektioner med bl.a. HPV, HSV eller molluscum contagiosum
- Familiær MDS/AML/CMML
- Høretab
- Pulmonary alveolar proteinosis
- Lymfødem

Og en eller flere af følgende:

- Monocyt konc <240 celler/ μ L
- B-celle konc <60 celler/ μ L
- NK-celle konc <126 cells/ μ L

KLINIK

Svarende til de diagnostiske kriterier: Kronisk infektion med non-TB mykobakterier, svære virale hudinfektioner med bl.a. HPV og molluscum contagiosum, udvikling af MDS/AML, tab af hørelse, pulmonær alveolar proteinose, lymfødem.

Ofte rask i barnealderen senere progressivt tab af monocytter, dendritiske celler, NK-celler og B-celler, med tiden udvikling af MDS.

UDREDNING

- Familieanamnese: Autosomal dominant arvegang (haploinsufficiens) ofte med sen debut af MDS
- Differentialtælling, hvor der ses svær monocytopeni
- Flowcytometrisk måling af T-, B- og NK-celler, hvor der ses nedsat B-celle og NK-celle koncentration. Dendritiske celler mangler også
- IgM, IgG, IgA koncentration. IgG ofte normal, men kan være forhøjet, IgA normal eller nedsat
- Genetisk diagnostik

DIFFERENTIALDIAGNOSE

Da spektret af sygdomsbilleder ved GATA2-defekt er ganske stort, vil differentialdiagnostiske overvejelser afhænge af konkret klinik:

- Atypiske mykobakterie infektioner pga. defekter i IL-12/IFN γ akse og ved autoantistoffer mod IFN γ
- Svære virale hudinfektioner med bl.a. HPV, HSV og molluscum contagiosum ses også ved andre gendefekter
- Familiær MDS/AML med anden genetisk baggrund
- Pulmonal alveolær proteinose hos ptt med autoantistoffer mod GM-CSF og mutationer i GM-CSF receptor
- Lymfødem af anden årsag

BEHANDLING

Eneste kurative behandling er stamcelletransplantation. Derfor er tidlig diagnostik og genetisk rådgivning af største betydning.

REFERENCER

- Pasquet M, et al. High frequency of GATA2 mutations in patients with mild chronic neutropenia evolving to MonoMac syndrome, myelodysplasia, and acute myeloid leukemia. Blood. 2013 Jan 31;121(5):822-9
- Spinner MA, et al. GATA2 deficiency: a protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity. Blood. 2014 Feb 6;123(6):809-21
- Hsu AP, McReynolds LJ, Holland SM. GATA2 deficiency. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2015 Feb;15(1):104-9
- Collin M, Dickinson R, Bigley V. Haematopoietic and immune defects associated with GATA2 mutation. Br J Haematol. 2015 Apr;169(2):173-87

WHIM (WARTS-HYPOGAMMAGLOBULINÆMI INFEKTIONER OG MYELOKATHEXIS) SYNDROM

ICD: D82.8

Incidens: Sjælden.

Sygdommen arves autosomt dominant "Gain-of-function" mutation i genet for kemo-kinreceptor 4 (CXCR4, lokalisation 2q21) resulterende i neutropeni pga. tilbageholdelse af modne granulocytter i knoglemarven (myelokathexis).

Der er en funktionel T-celledefekt formentlig som følge af dendritcelle (og monocyt) mangel, som medfører nedsat resistens for bl.a. HPV.

DIAGNOSTISKE KRITERIER

Kronisk neutropeni

- Og Lymfopeni
- Og Monocytopeni
- Og Myelokathexis påvist i knoglemarvsaspirat

Og mindst en af følgende:

- Tilbagevendende og alvorlige HPV-infektioner
- Tilbagevendende bakterieinfektioner
- Mycobakterieinfektioner
- Mild hypogammagobulinæmi

KLINIK

- Recurrente bakterielle infektioner
- Endvidere er der et stort antal svære *verrucae vulgares* infektioner (HPV)
- Tendens til Mycobakterieinfektioner

UDREDNING

- Hæmatologi (leukocyt og diff-tælling: monocyt mangel)
- Immunglobulin målinger
- T-, B-, NK-celle tælling/T-celle funktions undersøgelse

DIFFERENTIALDIAGNOSE

Andre tilstande med mange HPV relaterede vorter og neutropeni.

BEHANDLING

- Plerixafor, neutrofil mobilisering fra knoglemarv
- G-CSF behandling
- Immunglobulin substitution
- Lokalbehandling af vorter

REFERENCER

- Heusinkveld LE, et al. Pathogenesis, diagnosis and therapeutic strategies in WHIM syndrome immunodeficiency. Expert Opin Orphan Drugs. 2017;5(10):813-825

BAGGRUND

Disse sygdomme er karakteriserede ved brud på autotolerancen:

- Central T-celle tolerance udvikles i Thymus, hvor AIRE (transkriptionsfaktoren "autoimmune regulator") styrer ekspresion af autoantigener på thymus epithelcellerne, hvor autoreaktive celler elimineres ved apoptose styret af det proapoptotiske molekyle BIM
- Perifer T-celle tolerance opretholdes bl.a. ved hjælp af regulatoriske CD4 T-celler (Treg), der udtrykker FoxP3, CTLA4, (måske PD-1 oa.). Disse virker på såkaldte immun-checkpoints og terminerer normalt et fuldt udviklet immunrespons. Defekt i disse molekyler resulterer i autoimmun sygdom (IPEX se side 71)
- Central B-celle tolerance, udvikles i knoglemarven, hvor B-celler med høj affinitet til autoantigener elimineres ved apoptose styret af proapoptotiske molekyler FAS/FASL
- Perifer B-celle tolerance styres tilsvarende, i sekundær lymfoide organer i forbindelse med B-celle affinitetsmodning/somatisk hypermutation, af FAS/FASL, hvorved nyopståede autoreaktive B-celler normalt elimineres

KRONISK MUKOKUTAN CANDIDIASIS (CMC)

En række forskellige tilstande beskrives under fællesbetegnelsen kronisk mukokutan candidiasis (CMC) pga. deres tilbøjelighed til kronisk infektion med candidaspecies, især svarende til slimhinder, men også ofte hud og negle. Ofte er årsagen ukendt. Modstandsdygtigheden mod Candida er betinget af IL-17 (og IL-22) medieret aktivering af bl.a. granulocytter til produktion af antimikrobielle peptider i slimhinderne. IL-17/IL-22 produceres af visse CD4 T-celler (Th17-celler). Således ledsages defekter i hele IL-17/IL-22 akse af tilbøjelighed til CMC. Nedenfor beskrives to vidt forskellige årsager til CMC: 1) APECED og 2) STAT1 Gain-of function (GOF) mutation.

1. APECED (AUTOIMMUNITET, POLYENDOKRINOPATI, CANDIDIASIS OG EKTODERMAL DYSTROFI)

Synonym: Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 (APS-1)

ICD-10: D82.8

Prævalens: ikke sikkert kendt, APECED sjælden i DK, hyppigere i Finland.

APECED er en autosomal recessiv sygdom, som bl.a. ledsages af CMC. Sygdommen skyldes et brud på T-cellernes udvikling af central autotolerance i thymus, hvor AIRE-genproduktet, der er en transkriptionsfaktor, normalt dirigerer ekspresionen af en række organspecifikke proteiner, hvorved autoreaktive T-celler kan elimineres. Således kan der dannes neutraliserende antistoffer mod en række proteiner som interferon- α og - ω , insulin og IL-17/IL-22.

DIAGNOSTISKE KRITERIER

Mindst 2 af følgende:

- CMC oralt, øsofagealt, genitalt, på hud og/eller negle - bekræftet ved dyrkning
- autoimmun hypoparathyroidisme /hypocalcæmi
- autoimmun adrenokortikal sygdom (Addison's sygdom)
- anden autoimmun manifestation:
 - hypergonadotrop hypogonadisme
 - alopeci
 - vitiligo
 - autoimmun hepatitis
 - type 1 diabetes
 - autoimmun gastrointestinal sygdom
- Ektodermal dystrofi: dental emaljehypoplasi, negle dystrofi

KLINIK

Diagnosen APECED stilles typisk på det kliniske billede baseret på triaden:

- Addisons sygdom
- Hypoparathyroidisme
- Kronisk mukokutan candidiasis

Typisk forekommer candidiasis i den tidlige barndom efterfulgt af hypoparathyroidisme og binyreinsufficiens senere i livet.

UDREDNING

- Podning for og resistensbestemmelse af gærsvamp
- Undersøgelse for endokrinopati (binyrebarkfunktion, parathyreoideafunktion, thyreoideafunktion, kønshormoner, diabetes etc.)
- Ved almindelig immundefektudredning påvises ofte ingen afvigelser
- Undersøgelse for autoantistoffer mod IFN α og IFN ω og / eller IL-17A, IL-17F, IL-22 (specialanalyse)
- Genetisk diagnostik

BEHANDLING

- Antimykotisk primært med azol-præparater iht. dyrkning og resistensbestemmelse
- De endokrinologiske problemer kræver hormonsubstitution
- Stamcelletransplantation er ikke indiceret idet erstatning af de hæmatologiske celler ikke korrigerer den underliggende defekt af den centrale tolerance

REFERENCER

- Orlova EM, et al. Expanding the Phenotypic and Genotypic Landscape of Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Sep 1;102(9):3546-3556
- Fishman D, et al. Autoantibody Repertoire in APECED Patients Targets Two Distinct Subgroups of Proteins. *Front Immunol.* 2017 Aug 16;8: 976
- Valenzise M, et al. APECED syndrome in childhood: clinical spectrum is enlarging. *Minerva Pediatr.* 2016 Jun;68(3):226-9

2. STAT1-GOF (SIGNAL TRANSDUCER AND ACTIVATOR OF TRANSCRIPTION 1 GAIN-OF-FUNCTION MUTATION)

ICD-10: D82.8

Incidens: ukendt men sjælden.

Gain-of-function mutationer i STAT1 genet er karakteriseret ved dominant arvegang, autoimmunitet og CMC. Ved GOF mutationerne ses manglende nedregulering af STAT1 efter aktivering. Patogenesen bag tendensen til autoimmun sygdom er uafklaret.

Recessive defekter i STAT1-molekylet med funktionstab giver anledning til immundefekt med anden infektionstendens (se afsnit om atypiske mykobakterier, side 59).

DIAGNOSTISKE KRITERIER

- CMC oralt, øsofagealt, genitalt, på hud og/eller negle - bekræftet ved dyrkning
- andre infektioner: hudabscesser, rosacea, lungeinfektioner, øjeninfektioner
- autoimmunitet: hypothyroidisme, vitiligo, alopeci, autoimmun hepatitis
- Intrakranielle vaskulære anomalier
- Familiehistorie / tidlig debutalder

KLINIK

Øget infektionstendens med gærsvampe i form af CMC. Desuden stafylokokinfektion i bl.a. hud samt tilbagevendende bakterielle infektioner i nedre luftvej som øger risikoen for udvikling af kronisk lungesygdom.

Øget tendens til autoimmunitet, hvor sygdomsbilledet ved STAT1-GOF kan præsenteres sig med autoimmune manifestationer som det ses ved IPEX og betegnes da IPEX-like, men med bevaret forekomst af Tregs.

Dårlig prognose ses hos patienter med invasive svampeinfektioner, såsom coccidioidomycosis og histoplasmosis. Desuden ses en øget forekomst af orofaryngeal og esophageal cancer samt cerebrale aneurismer. Der er de senere år beskrevet udtrætning af T-cellerne som resultat af kronisk immunaktivering, med udvikling af Progressiv Multifokal Leukoencephalopati (PML) eksperimentelt søgt behandlet med "Check-point Inhibitorer".

UDREDNING

- Podning for og resistensbestemmelse af gærsvamp svarende til slimhinder, hud og negle
- Undersøgelse for endokrinopati (binyrebarkfunktion, parathyreoideafunktion, thyreoideafunktion, kønshormoner, diabetes etc.)
- Genetisk diagnostik
- Monitorering af immunfunktion pga. risiko for progression af immundefekt/udtrætning

BEHANDLING

Som ved APECED (se side 68).

Specialistopgave.



Barn med kronisk mukokutan candidiasis (STAT1-GOF). Billedet er taget af overlæge dr. med. Carsten Heilmann.

IPEX (IMMUNODYSREGULATION, POLYENDOCRINO-PATHY, AND ENTEROPATHY, X-LINKED) SYNDROM

ICD-10: D84.8

Incidens: ukendt men sjælden.

IPEX er forårsaget af mutationer i FoxP3 genen. FoxP3 er en transskriptionsfaktor ansvarlig for udviklingen og funktionen af T-regulatoriske celler (Tregs). Tregs hæmmer autoreaktive T-celler og Treg dysfunktion fører til tab af perifer tolerance og tillader aktivering af autoreaktive lymfocytter og heraf følgende autoimmun sygdom.

IPEX syndrom – er karakteriseret ved behandlingsresistent kronisk diarré sekundær til autoimmun enteropati, der starter i tidlig barndom samt anden autoimmun sygdom, atopisk dermatitis. Der er udtalt dårlig prognose med høj letalitet.

DIAGNOSTISKE KRITERIER

Mindst en af følgende:

- Alvorlig og langvarig enteropati med villøs atrofi hos et drengespædbarn
- Alvorlige, ofte multiple endokrinopater

Og

- Udelukkelse af hypogammaglobulinæmi

Og mindst en af følgende:

- Fraværende FoxP3-positive Tregs
- Ingen mistanke om svær T-celle defekt (T-celle proliferation normal)
- Forhøjede IgA og IgE niveauer
- Normal CD25-ekspression

KLINISK

Udtalt tendens til autoimmunitet hos drenge under et år. Mest almindeligt er følgende symptomer: vandtynd diarré, dermatitis og endokrinopati ofte med insulinkrævende diabetes mellitus. Endvidere ses autoimmun hæmolytisk anæmi, thrombocytopeni og neutropeni. De fleste patienter dør inden for første leveår pga. metabolisk sygdom eller sepsis. IPEX-lignende syndromer (uden mutation i FoxP3), der typisk har senere debut (>5år) kendes også.

UDREDNING

- Lymfocytsubpopulations undersøgelse. Typisk mangler patienterne Foxp3 positive regulatoriske T-lymfocytter, men nogle patienter kan udtrykke et dysfunktionelt Foxp3
- Genetisk diagnostik

REFERENCER

- Toubiana J, Okada S, Hiller J et al, Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype, Blood. 2016 Jun 23;127(25):3154-64

DIFFERENTIALDIAGNOSE

Kombineret immundefekt (CID).

BEHANDLING

- Behandlingen er symptomatisk og hormonsubstitution er nødvendig
- Allogen stamcelletransplantation har været forsøgt

REFERENCER

- Tangye SG. XLP: clinical features and molecular etiology due to mutations in SH2D1A encoding SAP. *J Clin Immunol.* 2014 Oct;34(7):772-9
- Veillette A, Pérez-Quintero LA, Latour S. X-linked lymphoproliferative syndromes and related autosomal recessive disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013 Dec;13(6):614-22

ALPS (AUTOIMMUNE LYMPHOPROLIFERATIVE SYNDROME)

ICD10:D72.8, D89.8

Incidens: 2–3 per 100.000 nyfødte.

Lymfoproliferativ sygdom karakteriseret ved defekt lymfocyt apoptose. De kliniske manifestationer skyldes dels ophobning af lymfocytter pga. defekt apoptose og dels autoimmune manifestationer pga. utilstrækkelig elimination af autoreaktive lymfocytter.

En stor del af patienterne med ALPS har mutation i generne for komponenterne i de signalveje, som udløser apoptose, men hos ca. 20–30 % finder man ingen genetisk forklaring. Hos en mindre del af patienterne er der tale om somatiske mutationer, som evt. kan påvises i bestemte lymfocyt subpopulationer, hvilket kræver cellesortering.

Flere genetiske defekter kan medføre ALPS, mutationer indenfor FAS (CD95), FASL (CD178), CASPASE 8, CASPASE 10, KRAS samt NRAS. Hovedparten af patienterne har heterozygot mutation i FAS, men flere andre typer er rapporteret, homozygot FAS mutation, somatisk FAS mutation, heterozygot mutation i FAS-L eller CASPASE10. Tilsvarende benævnes diagnosen, når den er genetisk defineret, efter det defekte gen: ALPS-FAS, ALPS-sFAS, ALPS-CASP8 og ALPS-CASP10.

KLINISKE DIAGNOSTISKE KRITERIER:

Mindst et af følgende:

- splenomegali
- kronisk (>3 mdr.) ikke-infektøs, benign lymfadenopati
- autoimmune cytopenier (>= 2 linier)
- tidligere lymfom
- ALPS i familien

Og mindst ét af følgende:

- mindst 6 % alfa/beta positive CD3pos T celler, negative for CD4 og CD8 ("dobbelt negativ" (DNT)).
- eleverede biomarkører (mindst to af følgende):
 - sFASL > 200pg/ml
 - Vitamin B12 > 1500ng/L
 - IL-10 > 20pg/ml
 - Reduceret FAS medieret apoptose *in vitro*

KLINIK:

- Debut: 3 år median (0–30 år)
- Splenomegali og lymfeknudeforstørrelse ses hos næsten alle og hyppigt hepatomegali
- Autoimmune manifestationer omfatter hæmolytisk anæmi, trombocytopeni med blødning (Evans Syndrom), glomerulonefrit, alopeci, pankreatit, hepatitis og uveit, m.fl.
- Der er øget risiko for malign transformation specielt lymfom

UDREDNING

Prøver mhp. verifikation af de diagnostiske kriterier og differentialdiagnoser inkl.:

- Flowcytometri mhp. DNT
- Billeddiagnostik omfattende CT/MR/Ultralydsscanning
- Patologi/mikrobiologi: lymfeknuder til mikroskopi og dyrkning
- Ekstensiv mikrobiologiske undersøgelse inkl. EBV, CMV med videre.
- Knoglemarvsundersøgelse
- Autoantistoffer mhp. autoimmune cytopenier samt differentialdiagnoser
- Immunglobuliner mhp. differentialdiagnosen CVID
- Genetisk diagnostisk (evt. på flow-sorterede DNT eller på lymfeknudemateriale)

DIFFERENTIALDIAGNOSER

- CVID
- Splenomegali af anden årsag inkl. infektion og malignitet
- Autoimmune cytopenier af anden årsag f.eks. SLE.; ikke klassificeret immundysregulation og ikke klassificeret immundefekt

BEHANDLING OG KONTROL

- Corticosteroider initialt evt. som puls og evt. periodevist ved exacerbationer
- Vedligeholdelsesbehandling med immunsupresiva som mycophenolat mofetil og sirolimus
- Intravenøst immunglobulin kan have effekt ved cytopenier særligt i kombination med corticosteroid
- Rituximab ved svære autoimmune cytopenier, men anses som problematisk til ALPS pga. risiko for hypogammaglobulinæmi

I svære tilfælde allogent stamcelletransplantation; oftest ved homozygoti eller compound heterozygoti for FAS defekter.

Patienterne følges regelmæssigt mhp. malignitetsrisiko for specielt lymfom.

REFERENCER

- George LA, Teachey DT, Optimal Management of Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome in Children, Paediatr Drugs. 2016 Aug;18(4):261-272

CTLA-4 (CYTOTOXIC T LYMFOCYTE ANTIGEN-4) DEFEKT

ICD: D80

Incidens: Ukendt. Formentlig sjældent forekommende.

Mutationer i CTLA-4 er beskrevet ved CVID. Sygdomsbilledet CTLA-4 funktionsnedsættelse er først beskrevet i 2014 og defekten skyldes tab af funktion svarende til det ene allel (haploinsufficiens).

CTLA4 er en inhibitorisk receptor der udtrykkes på T-celler, herunder især på regulatoriske T-celler (Tregs). CTLA4 hæmmer interaktionen mellem antigen-præsenterende celler (APC) og aktiverede T-celler således at aktiveringen af T-lymfocytter bremses. CTLA-4 beskrives som et immunologisk checkpoint. CTLA-4 haplo-insufficiens medfører Treg dysregulering ledende til hyperaktivering af effektor T-celler og lymfocytinfiltration i forskellige organer. De fleste patienter med CTLA-4 mutationer har hypogammaglobulinæmi med lave og progressivt faldende B-celler og nedsat andel af isotypeskiftede memory B-celler og overvægt af autoreaktive B-celler. Samtidig er CTLA-4 medvirkende til at holde autoreaktive T-celler nede, hvor for CTLA-4 defekt giver anledning til forskellige autoimmune manifestationer.

KLINIK

Symptomdebut spænder fra tidlig barnealder til yngre voksenalder. Der er inkomplet penetrans (60 %). En del familiemedlemmer, tidligere beskrevet som immunologisk raske, har dog autoimmune lidelser.

- Recidiverende øvre og nedre luftvejsinfektioner på baggrund af hypogammaglobulinæmi
- De fleste symptomer er relateret til immundysregulation og autoimmune lidelser (se Tabel nedenfor)
- Malignitet, især lymfomsygdom og øvre GI malignitet, forekommer som ved flere andre immundefekter med øget hyppighed

Prognose: en stor del af de initialt beskrevne patienter havde alvorlig sygdom og prognose. Der var formentlig en overrepræsentation af svære kliniske sygdomsbilleder blandt disse patienter. Man fandt flere familiemedlemmer med samme mutationer og med enten ingen eller kun milde symptomer (herunder forskellige autoimmune lidelser). Den inkomplette penetrans kan være relateret til andre genetiske faktorer eller miljøpåvirkninger. Længere tids observation er nødvendig for at vurdere hvor stor en del af bærerne, der udvikler yderligere symptomer på immundefekt/-dysregulation samt autoimmunitet.

DIFFERENTIALDIAGNOSER

Anden årsag til CVID med autoimmune manifestationer herunder defekter i LRBA og PIK3CD.

UDREDNING

Se "Udredning ved antistofmangel", side 20.

- Autoimmunodiagnostik afhænger af symptomatologien
- Genetisk undersøgelse

BEHANDLING

- Immunglobulinbehandling: Se under "Behandling af immundefekter", side 84
- Evt. forebyggende antibiotisk behandling
- Immunsupprimerende behandling ofte nødvendig. Der findes ingen guidelines men corticosteroid (ofte repetitive) har været benyttet. Som steroid-besparende immun-supprimerende behandling har sirolimus, rituximab, MMF, Cyclosporin A, anti-thymocyt globulin samt anti-TNF midler været benyttet

Abatacept, et CTLA-4-immunglobulin fusionsprotein, godkendt til behandling af reumatoid arthritis er kasuistisk beskrevet effektivt ved infiltrativ lungesygdom ved LRBA. Belatacept, som benyttes i forbindelse med nyretransplantation, og med højere ligand affinitet end abatacept, vil muligvis også have en plads i behandlingspanelet, men viden om såvel effekt som bivirkningsprofil er meget begrænset.

- Ved behandlingsresistent CTLA-4 defekt overvejes stamcelletransplantation

KLINISKE MANIFESTATIONER FORBUNDET MED CTLA-4 MUTATIONER

Lungesygdom	Granulomatøs Lymfocytisk Interstitial Lungefibrose Bronchiectasi
Cytopenier	Autoimmun hæmolytisk anæmi Autoimmun trombocytopeni Autoimmun neutropeni
Gastrointestinalt	Diarré / enteropati Gastrisk cancer
Anden autoimmunitet	Type 1 diabetes Autoimmun thyroiditis Artrit Psoriasis Uveitis Vitilig Myasthenia gravis
Andre	Lymfadenopati Splenomegali Lymfocytisk infiltration af ikke-Lymfoide organer (lunge, knoglemarv, tarm, hjerne) Malignitet

GENERELT OM FEBERSYNDROMER

Heterogen gruppe af sygdomme med tilbagevendende feber og forhøjede akutfase reaktanter som følge af overaktivering af innate immunmekanismer, uden tegn på autoimmunitet, malignitet eller infektion. Generelt velbefindende og normalisering af blodprøver mellem anfald.

Gruppen rummer en række sjældne monogene sygdomme samt sygdomme uden kendt ætiologi. Differentialdiagnoser: anden immunologisk-, inflammatorisk - eller malign sygdom som f.eks. infektion, neutropeni, leukæmi, inflammatorisk tarmsygdom og autoimmunitet.

MONOGENE AUTOINFLAMMATORISKE SYGDOMME

ICD M04.1-2

Incidens: sjældne, fraset Familiær Middelhavsfeber (FMF).

Monogene sygdomme karakteriseret ved tilbagevendende feberepisoder og forhøjede akutfase reaktanter som følge af overaktivering af innate immunmekanismer.

Gruppen indeholder et stigende antal syndromer og rummer bl.a. Familiær middelhavsfeber (FMF), Mevalonat Kinase Deficiens (MKD) (synonym: Hyper IgD Syndrom (HIDS)), TNF Receptor Associated Periodic Syndrome (TRAPS), og cryopyrin associerede syndromer (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (FCAS) (synonym: familier kulde urticaria), Muckle Wells syndrome (MWS), Chronic Infantile Neurologic Cutaneous and Articular Syndrome (CINCA)) (se skema sidst i dette afsnit).

KLINIK

FMF er den hyppigste monogene autoinflammatoriske sygdom, og ses primært i de etniske grupper, der stammer fra middelhavsområdet. Sygdommen er karakteriseret ved periodisk feber og polyserositis og forhøjede akutfase-reaktanter. Den primære behandling er colchicin. Hos patienter der ikke responderer, kan anvendes IL-1 antagonister. Monitorering af nyrefunktionen er vigtig.

MKD (HIDS) er præget af tilbagevendende feber, der ofte ledsages af lymfadenopati, gastrointestinale symptomer, artralgi, myalgi, hududslæt og after. Patienter med MVA kan have intrauterin væksthæmning og medfødte defekter (katarakt, forkortede lemmer og dysmorfe træk), neurologisk sygdom og dårlig trivsel. På trods af synonymet HIDS er bestemmelse af IgD ikke tilstrækkeligt sensitiv eller specifikt i diagnostisk øjemed. Mange har øget mevalon syre i urinen under anfald. Diagnostikken hviler primært på gen testning.

TRAPS skyldes en defekt i TNF receptor I og er klinisk karakteriseret ved tilbagevendende feber, myalgi, abdominal smerter, udslæt, hovedpine, okulære symptomer og risiko for udvikling af amyloidose. Modsat de øvrige febersyndromer kan feberepisoderne vare mere end en uge. Den primære behandling er TNF-antagonisten etanercept.

FCAS giver kuldeudløst kløende udslæt af timer til dages varighed ledsaget af feber, ledsmerter (hænder, knæ og ankler) og evt. conjunctivitis, hovedpine og kvalme. MWS præsenterer sig med lignende, men ofte sværere symptomer, og kan medføre progredierende høretab og amyloidose.

CINCA debuterer oftest indenfor de første 3 levemåned med urtikarielt udslæt, smertefuld arthritis med udvikling af kontrakturer og CNS manifestationer i form af kronisk meningitis med involvering af syn og hørelse, forøget intrakranielt tryk og udvikling af epilepsi. På længere sigt vækst forstyrrelser og forsinket pubertet. Febermanifestationerne er hyppige men ofte milde.

REFERENCER

- Verma N, et al Immune deficiency and autoimmunity in patients with CTLA-4 (CD152) mutations, Clin Exp Immunol. 2017 Oct;190(1):1-7

AUTOINFLAMMATORISKE PERIODISKE FEBERSYNDROMER

PFAPA (PERIODISK FEBER, AFTØS STOMATITIS, PHARYNGITIS, CERVICAL ADENITIS)

ICD-10: M04.8

Incidens: ikke sjælden.

Idiopatisk tilstand med regelmæssigt tilbagevendende feber, markant forhøjelse af serologiske inflammationsmarkører inkl. CRP samt mindst én af følgende: aftøs stomatitis, faryngitis, cervical adenitis.

KLINIK

- Debut: alle aldre men oftest i 2–5 års alderen
- Tilbagevendende feber med typisk 3–4 ugers interval og en varighed på 3–6 dage i kombination med aftøs stomatitis, faryngitis og/eller cervical adenitis. Andre symptomer inkl. gastrointestinale gener, artralgi og hududslæt kan forekomme
- Forhøjede akutfase reaktanter og leukocytose
- Fuld normalisering mellem anfald; ingen påvirkning af trivsel og vækst
- Ofte spontan remission indenfor nogle år

UDREDNING

- Hgb., leuko-diff, trombocytter
- CRP samt evt. SR under og mellem anfald
- ALT, LDH, bilirubin, basisk fosfatase
- Se-creatinin og urin stix
- svælgpodning
- ANA
- IgM, IgG, IgA
- Follow-up i 6–9 mdr. inkl. feberdagbog
- Evt. undersøgelse for monogene autoinflammatoriske sygdomme afhængigt af det kliniske billede (se skema side 79)

DIFFERENTIALDIAGNOSE

Infektion, immundefekt, malignitet, autoimmunsygdom og monogene autoinflammatoriske sygdomme.

BEHANDLING

- Symptomatisk behandling med paracetamol eller NSAID under anfald
- En-to doser corticosteroid ved start af feberepisoder kan overvejes for at afkorte episoderne, hvor der er sociale- og af skolemæssige hensyn, men medfører dog ofte øget anfaldshyppighed
- Tonsilektomi er ofte effektivt
- Colchicin kan forsøges mhp. reduktion af anfaldshyppighed

AUTOINFLAMMATORISKE PERIODISKE FEBERSYNDROMER

Syndrom (ICD10)	FMF (M04.1)	MKD (HIDS) (M04.1)	TRAPS (M04.1)	Cryopyrin associerede syndromer		
				FCAS (M04.2)	MWS (M04.2)	CINCA (M04.2)
Gen	MEVF	MVK	TNFR1A	NLRP3		
Arvelighed	AR	AR	AD	AD		
Protein	Pyrin	Mevalonat kinase	TNFRSF1A	Cryopyrin		
Debut	Børn-unge	< 1år	< 20 år	0–2 år		
Hud udslæt	Erysipelas lignende	Vaskulit lignende	Variere, lokaliseret, ømt rødt sv.t. faciitis	Urtikarielt		
Led	Arthritis	Artrit/artralgi	Artrit/artralgi	Artralgi	Artrit/artralgi	Artropati
Feber varighed	½–3 døgn	3–7 døgn	1–3 uger	< 1 døgn	1–2 døgn	langvarige
Øvrige kliniske manifestationer	Middelhavsområdet Polyserositis (kan forekomme uden ledsagende feber), Splenomegali	Adenit, GI-gener, hovedpine, opkastning, diarré	Arthro-myalgia, poly-serositis, peri-orbitalt ødem, splenomegali, opkast, diarré	Kuldeudløst, conjunctivitis, hovedpine	Evt. conjunctivitis	Ofte neonatal debut, aseptisk meningit, okulær inflammation
Forløb	Kronisk recidiverende, amyloidose	Livslang, sjældent amyloidose	Livslang; risiko for amyloidose		Livslang, høretab, amyloidose	Kronisk, motorisk dysfunktion, mental retardering, risiko for amyloidose
Diagnose	Gentest	Gentest, evt. urin mevalonsyre under anfald	Gentest	Gentest	Gentest	Gentest
Behandling	Colchicin, NSAID, IL-1 antagonist	NSAID, corticosteroid, IL-1 antagonist	NSAID, corticosteroid, etanercept, IL-1 antagonist	NSAID, corticosteroid, IL-1 antagonist	IL-1 antagonist	IL-1 antagonist

REFERENCER

- Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M. PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016 Jun 27;14(1):38
- Özen S, Batu ED, Demir S. Familial Mediterranean Fever: Recent Developments in Pathogenesis and New Recommendations for Management. *Front Immunol.* 2017 Mar 23;8:253
- Zhang S. Natural history of mevalonate kinase deficiency: a literature review. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016 May 4;14(1):30
- Özen S, Demir S. Monogenic Periodic Fever Syndromes: Treatment Options for the Pediatric Patient. *Paediatr Drugs.* 2017 May 11. doi: 10.1007/s40272-017-0232-6

GENETISK DIAGNOSTIK VED PRIMÆR IMMUNDEFEKT

Immunologiske metoder har længe været helt afgørende for diagnostik og valg af behandling ved primær immundefekt og hertil er det i de seneste år blevet vigtigt med klinisk genetiske metoder. Som eksempel har DNA sekvensering af specifikke kandidatgener mhp. mutationsdiagnostik (Sanger sekvensering) været et betydningsfuldt redskab til at stille den præcise diagnose og dermed kunne iværksætte den mest relevante behandling og give familien genetisk rådgivning. Idet der ofte er mange kandidatgener bliver metoden dyr og ofte i sidste ende tidskrævende hvorfor det er vigtigt med et godt bud på hvilke kandidatgener, det er relevant at undersøge. Her har *in vitro* cellulære studier (f.eks. flowcytometri, proliferationsstudier og enzym målinger) sammen med klinikken ofte kunnet hjælpe med at indsnævre, hvilke gener det var relevant at sekvensere. Sanger sekvenseringen kan som regel ikke afsløre deletion af et stykke af et kromosom, da det andet, uberørte kromosom vil give signaler, som om området var homozygot (det er faktisk hemizygot). Her kan komparativ genomisk hybridisering (CGH) have betydning for diagnostik af eventuelle små deletioner. CGH kan til gengæld ikke afsløre de punktmutationer, som oftest er årsagen til en primær immundefekt. De to metoder supplerer således hinanden.

I de seneste år er nye genetiske teknikker som under et kaldes "Next Generation Sequencing" (NGS) taget i brug. Disse metoder analyserer DNA sekvensen af hele genomet (Whole Genome Sequencing, WGS) eller evt. de dele af genomet, der udtrykkes via RNA, dvs. exomet (Whole Exome Sequencing, WES). Da alle mennesker spredt i hele genomet har adskillige tilfældige varianter (mutationer) uden klinisk betydning, er en meget omfattende analyse af de fundne DNA sekvenser afgørende. Her spiller det selvfølgelig først og fremmest en rolle at koncentrere sig om de kendte gener, der har betydning for immunfunktionen (i 2017 kendes 300 – 400 gener). Ved analysen påvises varianter, hvor man vil undersøge om disse tidligere er beskrevet at være sygdomsgivende og se om de er homozygote eller compound heterozygote (dvs. to forskellige mutationer, en på hvert kromosom). Man vil ofte finde varianter, som ikke er beskrevet sygdomsfremkaldende før. Ved opslag i internationale databaser over DNA sekventerede normal-populationer, fås et skøn over hyppigheden og om der blandt normale forekommer homozygoter. Yderligere kan bioinformatik give en forventning om den proteinkemiske konsekvens af en given mutation.

Mhp. at vurdere betydningen af heterozygote mutationer, der kunne være dominante (ofte "Gain Of Function" mutationer GOF, evt. dominant negative mutationer) kan det være væsentlig at gennemføre en egentlig "Trio analyse" hvor man ser om forældrene til patienten med den formodede immundefekt bærer den samme mutation og måske er rask, - hvilket altså vil gøre det mindre sandsynligt at mutationen skulle have klinisk betydning hos patienten. Dog er der indenfor immundefekt området velkendt at et sygdomsfremkaldende gen kan have meget forskellig penetrans indenfor samme familie. Ofte vil det være relevant at inddrage eventuelle søskende (både raske og syge, omhyggelig familieanamnese) i sådanne familieundersøgelser. NGS-undersøgelser er relativt dyre og er der tale om familieundersøgelser selvfølgelig endnu dyrere, det er derfor vigtigt at beslutningen om NGS træffes i et samråd af eksperter inden for genetik og immundefekttilstande. Når en NGS-analyse er udført og eventuelle kandidatgener er fundet er det afgørende at sammenholde viden om de fundne gener med klinikken og *in vitro* funktionsanalyser for at kunne vurdere, hvilken af de ved NGS fundne mutationer, der er klinisk relevant.

GENETISK DIAGNOSTIK VED PRIMÆR IMMUNDEFEKT

En nucleotid variant i en given position i genomet vil man arbitrært kalde en "Single Nucleotide Polymorphisms" (SNP) hvis allelhypigheden er mere 5 % og en mutation, hvis allelhypigheden er under 5 %.

Visse immundefekter synes ikke at være monogene, dette gælder f.eks. visse typer af CVID, og man kan her tænke sig at uheldige kombinationer af SNPs. Desuden kan arvelige men reversible forandringer i genudtrykket som er uafhængige af DNA sekvensen, såkaldte epigenetiske problemstillinger spille en rolle, f.eks. ved udtrætning af immunsystemet i forbindelse med kronisk infektion/inflammation. Sygdomme, der debutere hos børn har større sandsynlighed for at være genetisk betinget.

VACCINATION/IMMUNISERING

I forbindelse med vaccination bør vaccinationsrespons monitoreres.

VED DEFEKTER I DET INNATE IMMUNSYSTEM

Patienter med komplement- og fagocytdefekter kan vaccineres med alle vacciner, inkl. de levende virusvacciner, som indgår i det danske børnevaccinationsprogram.

Komplementdefekter kan vise sig ved infektion med kapselbærende bakterier som *S. pneumoniae*, *H. influenzae* og *N. meningitidis*. De tilgængelige vacciner mod disse mikroorganismer indeholder imidlertid ikke alle de serotyper, som patienterne burde beskyttes imod.

Den 13-valente konjugerede pneumokokvaccine (PCV13) indeholder således kun kapselpolysakkarider fra 13 serotyper, og vaccination hermed bør hos voksne og børn over 2 år følges op efter minimum 8 uger med den 23-valente polysakkaridvaccine (PPV23).

H. influenzae type b vaccine beskytter mod type b og ikke mod andre biotyper. Konjugeret Hib vaccine kan overvejes til voksne.

Meningokoksygdom ses specielt hos patienter med faktor C5–C9- og properdin-defekter og disse patienter bør vaccineres med tetravalent konjugat meningokokvaccine mod gruppe A, C, W135 og Y samt den multikomponente proteinbaserede vaccine mod meningokok gruppe B. Behovet for booster-dosis er endnu ikke klarlagt, men internationalt anbefales det livslangt at revaccinere komplementdefekte personer med 4-valent konjugat meningokokvaccine mod gruppe A, C, W135 og Y hver 5. år, ligesom vaccination m proteinbaserede vaccine mod MenB kan overvejes.

Årlig influenza vaccination anbefales.

VED DEFEKTER I DET ADAPTIVE IMMUNSYSTEM

Hos patienter med defekter i det adaptive immunsystem er der en øget risiko for hyppige og svære infektioner og de bør derfor beskyttes bedst muligt ved både aktiv og passiv immunisering afhængigt af immundefektens sværhedsgrad. Langt de fleste kan vaccineres med ikke-levende vacciner, som et vigtigt behandlingsredskab, men i visse situationer kan vaccination være værdiløs. Vaccination med levende/levende-svækkede vacciner er en specialistopgave og må således ikke gives ved svære T-celledefekter.

Hos patienter med bevaret, men nedsat, antistofdannelse, f.eks. IgG subklassedefekter kan dræbte vacciner anvendes og disse patienter bør vaccineres med inaktiveret poliovaccine type 1, 2 og 3. Under immunglobulin substitutionsbehandling er vaccination og revaccination med de almindelige børnevacciner ofte ikke virksom mens årlig influenza vaccination kan anbefales til patienter med delvist bevaret B-celle aktivitet.

Det anbefales generelt at vaccinere patienter med defekter i det adaptive immunsystem med pneumokokvaccine og influenzavaccine. Vaccination med konjugeret Hib vaccine og meningokokvaccine kan overvejes ligesom, hepatitisvaccine kan gives til risikopatienter. Passiv immunisering kan komme på tale ved specifik eksposition eller som rejseprofylakse. Rejseprofylakse ved PID er en specialist opgave.

Vaccination af familiemedlemmer til immundefekte patienter bør overvejes for at beskytte patienten mod smitte.

REFERENCER

- Eibl MM, Wolf HM, Vaccination in patients with primary immune deficiency, secondary immune deficiency and autoimmunity with immune regulatory abnormalities. *Immunotherapy*.2015;7(12):1273-92
- Rubin LG, et al. Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014 Feb;58(3):309-18

ANTIBIOTIKABEHANDLING

PROFYLAKTISK ANTIBIOTIKA

- Ved visse komplement defekter og hos børn med øget modtagelighed for pneumokokker kan profylaktisk antibiotika være indiceret, især de første 3–6 leveår
- CGD bør være i profylaktisk svampebehandling med Itraconazol samt i Sulfametoxazol-trimetoprim behandling
- Patienter med nedsat CD4 T-lymfocyt-koncentration (hos voksne under 200 celler/ μ L) bør være i profylaktisk Sulfametoxazol-trimetoprim behandling
- Børn med svær T-lymfocyt defekt kan have behov for profylakse med Sulfametoxazol-trimetoprim, Aciclovir og Fluconazol
- Hos patienter med primær hypogammaglobulinæmi og bronkiektasier kan der være indikation for profylaktisk antibiotisk behandling med Azithromycin eller Sulfametoxazol-trimetoprim. Sidstnævnte er førstevalg ved samtidig betydende T-celle defekt

BEHANDLING MED ANTIBIOTIKA

Ved temperaturstigning over 38°C er antibiotikabehandling indiceret hos alle patienter med visse komplementdefekter (perforin-defekt samt defekter i terminale komplement defekter) pga. risiko for meningokokinfektion. Disse patienter bør forsynes med penicillin til selvbehandling.

IMMUNGLOBULINBEHANDLING

FØR IMMUNGLOBULINBEHANDLING

HBsAg, HIV-RNA og HCV-RNA.

Gem evt. 0-prøve (serum).

Kontroller immunglobulin niveauer.

INDIKATION FOR IMMUNGLOBULINBEHANDLING

- Patienter med medfødte B-lymfocyt defekter (f.eks. Bruton)
- Patienter med CVID
- Patienter med IgG-subklassedefekt og uklassificerbar hypogammaglobulinæmi
- Andre primære immundefekter associeret med hypogammaglobulinæmi

Formålet med immunglobulinbehandling er at øge IgG-niveauet, til over 8 g/L, mhp. at reducere antallet af infektioner og hindre progredierende lungesygdom. Nogle patienter opnår først symptomfrihed ved høje serum IgG-koncentrationer. IgG-niveauet kan ikke anvendes til monitorering af patienter med IgG-subklassedefekt.

Inden evt. immunglobulinbehandling skal behandlingsbehovet dokumenteres:

- Patienten skal føre infektionsdagbog
- Mere end 4 antibiotikkrævende luftvejsinfektioner om året i mindst to år hos voksne
- Bagvedliggende tegn på lungesygdom (bronkiektasi) forudgået af lungeudredning inkl. HRCT-scanning, udvidet lungefunktionsundersøgelse og reversibilitets undersøgelse forstærker behandlingsindikationerne
- I øvrigt efter individuel vurdering

IMMUNGLOBULINBEHANDLING

De fleste patienter behandles subkutan eller intravenøst med immunglobulin. Den anbefalede dosis er normalt 100 mg pr. kg kropsvægt/uge givet som subkutane infusioner (SCIG). Hvis ikke muligt kan immunglobulin gives intravenøst (400 mg pr. kg kropsvægt/ 4. uge).

Ved nedsat lungefunktion med fortsat høj infektionsfrekvens kan dosis øges til 150–200 mg pr. kg kropsvægt/uge.

Ved øget tab af IgG, særligt ved inflammatorisk tarmsygdom, skal dosis evt. øges yderligere.

Indledningsvis kan man give behandlingen hyppigere for hurtigt at forhøje IgG-niveauet, f.eks. gennem subkutane infusioner (100 mg pr. kg kropsvægt) i fem dage og derefter ugentlige infusioner i henhold til ovennævnte.

INTRAVENØS BEHANDLING MED IMMUNGLOBULIN (IVIG)

Intravenøs behandling med immunglobulin foregår ambulant på sygehuset. Patienten får infusionen af læge eller sygeplejerske, og behandlingen gives med 3–6 ugers intervaller.

SUBCUTAN BEHANDLING MED IMMUNGLOBULIN (SCIG) OG (fSCIG)

Koncentrationen af immunglobulin er højere i præparater til indsprøjtning under huden, hvilket betyder at det volumen der skal infunderes, er mindre end ved intravenøs behandling. Den samlede dosis immunglobulin i gram ændres ikke, men deles op i mindre portioner, der tages 1–2 gange om ugen, evt. sjældnere.

Subkutan administration kan gives enten direkte ind i subcutis:

- Via en lille infusionspumpe eller som
- "Rapid push", hvor patienten selv injicerer volumen via en almindelig infusions sprøjte og en "sommerfugl"

Større volumina kan administreres via:

- Faciliteret infusion (fSCIG), hvor der præinjiceres med rekombinant hyaluronidase. Faciliteret subcutan behandling giver mulighed for infusion af et stort volumen, op til 600 ml ved hver indstikssted, og gives hver 3–4 uge

Fordelen ved subkutan behandling er, at det er sikkert og nemt at lære, behandlingen kan efter oplæring, foregå i eget hjem.

Immunglobulin infunderes under huden ved hjælp af en pumpe. Infusionen tager gennemsnitligt en time. Substitutionsbehandling med subkutan immunglobulin kan anvendes til både børn og voksne.

VURDERING AF BEHANDLINGSEFFEKT VED IgG-SUBKLASSE DEFEKT OG IgA-MANGEL

Inden immunglobulinbehandling påbegyndes, skal patienten med IgG-subklassedefekt og IgA-mangel informeres om, at der planlægges et behandlingsforsøg på 12–18 måneder og evt. et behandlingsstop for at kunne vurdere behandlingseffekten.

Hos patienter med alvorligt nedsat lungefunktion og klar bedring under immunglobulinbehandling vil man ofte undlade at pausere.

Ved øget infektionstilbøjelighed i løbet af behandlingsstoppet genoptages immunglobulinbehandling. Indikationen for genoptagning af immunglobulinbehandling styrkes, hvis patienten har en underliggende lungesygdom, f.eks. KOL, eller hvis lungefunktionen reduceres.

Nyt forsøg på behandlingsstop kan evt. overvejes efter 3–5 år.

REFERENCER

- Perez EE, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. J Allergy Clin Immunol. 2017 Mar;139(3S):S1-S46

ALLOGEN STAMCELLETRANSPLANTATION

Ved allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) fjernes med kemoterapi og/eller strålebehandling patientens hæmopoiese, herunder produktionen af immunologisk aktive lymfocytter.

Efter transplantationen er hæmopoiesen af donoroprindelse. Ved sygdomme i det adaptive immunsystem, i NK-lymfocyt- og i neutrofilfunktionen kan immunfunktionen normaliseres ved allogen HSCT. De PID-tilstande som behandles med allogen HSCT er karakteriseret ved at være livstruende inden for få måneder eller år, hvis transplantation ikke gennemføres (f.eks. SCID, HLH, WAS, HIG M eller CGD). Ved SCID er henvisning til HSCT en hastesag og henvisning til specialafdeling mhp. udredning for SCID bør derfor ikke forsinkes. Mindre alvorlige PID-tilstande f.eks. de humorale immundefekter, hvor substitutionsbehandling med immunglobulin er tilstrækkelig, tilbydes ikke HSCT.

GENTERAPI

Forsøg på genterapi har været gennemført ved transfektion af autologe stamceller med med lentivirus eller retro-virus, der er modificeret så de ikke kan formere sig og som bærer en kopi af det raske gen. Der har foreløbig været forholdsvis få diagnoser hvor denne type behandling har haft succes, fordi de tilførte transfekterede celler ikke har haft en vækstfordel i forhold til patientens tilsvarende ikke-transfekterede celler. Patienter med SCID er teoretisk set gode kandidater til genterapi. Mange patienter med XL-SCID og ADA-defekt SCID er de seneste år blevet behandlet med succes på denne måde. Der har været tilfælde af klonal celleekspansion førende til en T-lymfocyt leukæmi lignende tilstand efter genterapi men denne meget uheldige konsekvens af behandlingen synes nu minimeret med valget af nye vektorer.

REFERENCER

- Touzot F, et al. Gene therapy for inherited immunodeficiency. Expert Opin Biol Ther. 2014 Jun;14(6):789-98. Review
- Ghosh S, Gaspar HB. Gene Therapy Approaches to Immunodeficiency. Hematol Oncol Clin North Am. 2017 Oct;31(5):823-834

GENETISK RÅDGIVNING

En række PID-tilstande er genetisk velkarakteriserede med kendte mutationer og af denne grund vil der ofte være behov for genetisk rådgivning når et barn med PID er diagnosticeret. Det kan være relevant at gennemføre bærerdiagnostik på forældre og evt. ved X-bunden arvegang på kvindelige familiemedlemmer til barnets mor. Endvidere vil der ofte i forbindelse med senere graviditeter være mulighed for fosterdiagnostik på baggrund af mutationsdiagnostik på chorion-villus-biopsi.

ANDEN BEHANDLING

Anden behandling med f.eks interferoner, vækstfaktorer og enzym erstatning etc. kan komme på tale afhængig af immundefekt typen:

- Gamma interferon gives i relation til bekæmpelse af virus infektioner. Feber og forkølelseslignende symptomer er kendte bivirkninger og reducerer derfor ofte brugen heraf.
- Vækstfaktorer i form af G-CSF (Granulocyte Colony Stimulerende Faktor) kan anvendes ved neutropeni
- Desuden er det vigtigt løbende at monitøre for udvikling af autoimmunitet, allergi, inflammatoriske- og/eller lymfoproliferative tilstande og behandle disse optimalt da de alle potentielt kan resultere i svær organskade.

REFERENCER

- Mahlaoui N, et al. Advances in the Care of Primary Immunodeficiencies (PIDs): from Birth to Adulthood. J Clin Immunol. 2017 Jul;37(5):452-460

**DENNE UDGAVE AF RETNINGSLINJERNE
(3. UDGAVEN), ER REVIDERET JANUAR 2018 AF:**

Overlæge, Ph.D. Hanne V. Marquart
Vævstypelaboratoriet, Klinisk Immunologisk afdeling, Rigshospitalet

Overlæge, dr. med. Carsten Heilmann
BørneUngeKlinikken, Rigshospitalet

Overlæge, Ph.D., dr. med. Terese Katzenstein
Infektionsmedicinsk klinik, Rigshospitalet

Overlæge, dr. med. Carsten Schade Larsen
Infektionsmedicinsk afdeling, Århus Universitetshospital, Skejby

Professor, overlæge, Ph.D., dr.med. Klaus Müller
BørneUngeKlinikken, Rigshospitalet

Overlæge, Ph.D. Thomas Hoffmann
BørneUngeAfdelingen, Hvidovre Hospital

Afdelingslæge, Ph.d. Helene Ingels
BørneUngeAfdelingen, Næstved Sygehus

Senior immunolog, cand.scient. Lars P. Ryder
Vævstypelaboratoriet, Klinisk Immunologisk afdeling, Rigshospitalet

Overlæge, Ph.D. Thyge Lynghøj Nielsen
Lunge- og Infektionsmedicinsk Afdeling, Nordsjællands Sygehus

Overlæge, Ph.D. Niels Fisker
Børneafdelingen, Odense Universitetssygehus

Overlæge, Ph.D. Jens Erik Veirum
Børneafdelingen, Århus Universitetshospital, Skejby

Redaktør for retningslinierne:

Overlæge, Ph.D. Hanne V. Marquart
Vævstypelaboratoriet, Klinisk Immunologisk afdeling, Rigshospitalet

Retningslinierne er tilgængelige som net-version på:
www.immunodefekt-diagnostik.dk

Retningslinierne er udformet med støtte fra Shire.
Shire er ikke ansvarlig for indholdet af denne bog.

Information på nettet:

European Society for Immunodeficiencies:
www.esid.org
www.immunodeficiencysearch.com

Retningslinjerne blev vedtaget første gang i oktober 2009 og er revideret i januar 2013 samt senest i januar 2018.
Retningslinjerne skal senest revideres igen i januar 2021