

# Riktlinjer

---

för utredning, diagnostik och  
behandling av primär immunbrist:  
CVID, IgG-subklassbrist,  
IgA-brist, XLA, SCID, CGD,  
medfödda neutropenier och  
defekter i komplementsystemet

## Förord

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

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

Riktlinjerna skall ses som rekommendationer om vad som minst behöver utredas och följas upp. Av detta följer att varje patient naturligtvis måste bedömas individuellt och kan därför behöva kompletterande utredning eller ytterligare behandling. Tanken är också att riktlinjerna skall uppdateras med regelbundna intervall.

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

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

*Riktlinjerna har antagits maj 2007 och har reviderats för andra gången våren 2011  
En ny revidering skall ske senast maj 2013*

## Innehåll

Bevisgraderingssystem .....	4
Varningstecken för primär immunbrist hos barn och vuxna .....	5
X-kromosombunden agammaglobulinemi (Brutons sjukdom, XLA) .....	6
Variabel immunbrist (Common variable immunodeficiency, CVID) .....	8
IgG-subklassbrist .....	10
IgA-brist .....	12
Svår kombinerad immunbrist (Severe combined immunodeficiency, SCID) .....	14
Medfödd neutropeni .....	16
Kronisk granulomatös sjukdom (Chronic granulomatous disease, CGD) .....	18
Defekter i komplementsystemet .....	20
Tabell: Differentialdiagnoser vid IgG- och/eller IgA-brist .....	22
Vaccinationer vid immunbrist .....	23
Antibiotikabehandling vid antikroppsbrist (hos vuxna) .....	25

# Bevisgraderingssystem

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

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

## STYRKA I REKOMMENDATION DEFINITION

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

## BEVISKVALITET DEFINITION

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

# Varningstecken för primär immunbrist hos barn och vuxna

## Symtom

### ”VARNINGSTECKEN” FÖR PRIMÄR IMMUNBRIST (PID) HOS BARN

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

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

## Steg 1

### FÖRSLAG TILL UTREDNING VID UPPREPADE BAKTERIELLA INFEKTIONER

- Hb, LPK, diff och TPK
- Immunglobulinkvantifiering: IgG, IgA, IgM (elfores)
- Dokumentation av infektionsbenägenhet – Infektionsdagbok
- Tillväxtkurva

## Steg 2

Kontakta specialist inom området

## Symtom

### ”VARNINGSTECKEN” FÖR PRIMÄR IMMUNBRIST (PID) HOS VUXNA

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

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

## Steg 1

### FÖRSLAG TILL UTREDNING VID UPPREPADE BAKTERIELLA INFEKTIONER

- Hb, LPK, diff och TPK
- Immunglobulinkvantifiering: IgG, IgA, IgM (elfores)
- IgG-subklasser: IgG1 – IgG4
- Dokumentation av infektionsbenägenhet – Infektionsdagbok

## Steg 2

Kontakta specialist inom området

# X-kromosombunden agammaglobulinemi

(Brutons sjukdom, XLA)

## Definition

**X-KROMOSOMBUNDEN  
AGAMMAGLOBULINEMI, ICD-10: D80.0A**  
(INCIDENS: 1:70.000–300.000 NYFÖDDA)

### SÄKER DIAGNOS

- Pojke/man med inga eller mycket lågt antal B-celler och
- påvisad mutation i *BTK* (genen för Brutons tyrosinkinas) eller
  - avsaknad av *bt*k-proteinet (flödescytometri)

### TROLIG DIAGNOS

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

## Differentialdiagnos

- Autosomalt recessiva former av agammaglobulinemi som
  - defekt immunglobulinmolekyl  $\mu$ -kedja ( $\mu$ -heavy chain deficiency) (*IGHM*-mutation)
  - $\lambda$ 5-brist (*IGLL1*-mutation)
  - BLNK (B-cell linker protein) -defekt
  - TACI (transmembranaktivator och CAML-interaktör) -defekt
  - CD19-defekt
  - Variabel immunbrist (CVID)
- Andra orsaker till gammaglobulinbrist, se tabell: Differentialdiagnoser

## Sjukdomspanorama/Fynd

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

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

## Utredning

Görs i samråd med specialist inom PID

### PROVTAGNING

- s-IgG, s-IgA och s-IgM
- Hb, LPK, diff och TPK
- ASAT, ALAT, LD och ALP
- s-kreatinin
- CRP och SR
- Lymfocytmarkörer (CD3, CD4, CD8, CD19 och CD56)
- Specifik antikroppsscreening
- Vid encefalit
  - MR hjärna
  - Likvoranalys inkluderande bakteriell odling och PCR avseende tänkbara neurotrofa virus framför allt herpesgruppen, JC-virus, astrovirus och enterovirus

### INFÖR GAMMAGLOBULINBEHANDLING

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

### ÖVRIGA UNDERSÖKNINGAR

- Lungfunktion (dynamisk och statisk spirometri samt diffusionskapacitet och om tillgång till inertgas washout-undersökning)

## Behandling

### GAMMAGLOBULINBEHANDLING

- Substitution med gammaglobulin. Dos 100 mg per kg kroppsvikt/vecka. Eftersträva höga s-IgG värden, gärna >10 g/l som dalvärde. V.b högre dos 150–200 mg per kg kroppsvikt/vecka (**AI**). Höga serumkoncentrationer av IgG minskar risken för bakteriella infektioner (**BII**). Eventuellt utgör höga s-IgG också profylax mot encefalit (**CIII**).

### ÖVRIG BEHANDLING

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

## Kontroller

### 6 månader

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

### 12 månader och därefter som årlig kontroll

- Som vid 6 månader
- Spara serum

Vart 3:e år, om inte kliniskt motiverat redan dessförinnan

- Lungfunktionstest

### REFERENSLISTA

1. Abrahamsen TG, Sanderson H, Bustnes A. Home therapy with subcutaneous immunoglobulin infusions in children with congenital immunodeficiencies. *Pediatrics* 1996;98:1127-31.
2. Broides A, Yang W, Conley ME. Genotype/phenotype correlations in X-linked agammaglobulinemia. *Clin Immunol* 2006;118:195-200.
3. Bruton OC. Agammaglobulinemi. *Pediatrics* 1952;9:722-727.
4. Conley ME, Broides A, Hernandez-Trujillo V, et al. Genetic analysis of patients with defects in early B-cell development. *Immunol Reviews* 2005;203:216-234.
5. Conley ME, Howard V. Clinical findings leading to the diagnosis of X-linked agammaglobulinemia. *Pediatrics* 2002;141:566-71.
6. Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1161-78.
7. Schmidt NW, Thieu VT, Mann BA, et al. Bruton's tyrosine kinase is required for TLR-induced IL-10 production. *Immunol* 2006;177:7203-10.
8. Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, et al. X-linked agammaglobulinemia: Report on a United States registry of 201 patients. *Medicine* 2006;85:193-202.
9. Ziegner UH, Kobayashi RH, Cunningham-Rundles C, et al. Progressive neurodegeneration in patients with primary immunodeficiency disease on IVIG treatment. *Clin Immunol* 2002;102:19-24.

# Variabel immunbrist

(Common variable immunodeficiency, CVID)

## Definition

**CVID, ICD-10: D83.0**

(PREVALENS HOS VUXNA: 1:20.000)

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

**IgG/IgA-SÄNKNING, ICD-10: D83.8**

- s-IgG från 3 g/l upp till nedre referensområdet och s-IgA mellan 0,07 g/l och nedre referensområdet för laboratoriet
- > 4 års ålder
- Exklusionskriterier, se tabell: Differentialdiagnoser
- Den kliniska betydelsen är oklar

## Sjukdomspanorama/Fynd

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

## Utredning

Görs i samråd med specialist inom PID

**PROVTAGNING**

- s-IgG, s-IgA och s-IgM

- s-elfores (med kvantifiering av alfa-1-antitrypsin och albumin)
- s-IgG-subklasser (IgG1, IgG2, IgG3 och IgG4)
- s-anti-IgA
- Hb, LPK, diff och TPK
- ASAT, ALAT, LD och ALP
- s-kreatinin
- CRP och SR
- B<sub>12</sub> och Folat
- TSH och T<sub>4</sub>
- Urinsticka
- Screening för komplementbrist: Klassiska och alternativa vägen
- Lymfocytmarkörer (CD3, CD4, CD8, CD19 och CD56)

**INFÖR GAMMAGLOBULINBEHANDLING**

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

**ÖVRIGA UNDERSÖKNINGAR**

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

**EFTER INDIVIDUELL BEDÖMNING**

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

**Vid luftvägsinfektion**

- NPH-, sputum- och/eller svalgodling
- Mykoplasma species (PCR)

**Vid tarmsymtom**

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

**Vid urinvägssymtom**

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

## Behandling

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

**INDIKATION FÖR GAMMAGLOBULINBEHANDLING (AI)**

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

**GAMMAGLOBULINBEHANDLING**

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

**REFERENSLISTA**

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

**ÖVRIG BEHANDLING**

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

## Kontroller

**VID GAMMAGLOBULINBEHANDLING**

*6 månader*

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

- s-kreatinin
- CRP
- Utvärdering av infektionsfrekvens

*12 månader och därefter som årlig kontroll*

- s-IgG, s-IgA och s-IgM
- s-anti-IgA
- Hb, LPK, diff och TPK
- ASAT, ALAT, LD och ALP
- s-kreatinin
- CRP
- Utvärdering av infektionsfrekvens och eventuellt nyttkomna symtom

**EFTER INDIVIDUELL BEDÖMNING**

*Vart 3:e år, om inte kliniskt motiverat dessförinnan*

- Spirometri

# IgG-subklassbrist

## Definition

### IgG-SUBKLASSBRIST, ICD-10: D80.3

(UPPSKATTAD PREVALENS HOS VUXNA: 1:250-500)

- Minst två låga värden av samma IgG-subklass med minst 12 veckors intervall under infektionsfri period
- > 4 år. En del barn kan normalisera sitt s-IgG-subklassvärde några år senare, varför en definitiv diagnos inte bör ställas före skolåldern
- Exklusionskriterier, se tabell: Differentialdiagnoser
- s-IgG1 < 2,8 g/l
- s-IgG2 < 1,15 g/l
- s-IgG3 < 0,24 g/l

Barn 3-18 år

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

## Sjukdomspanorama/Fynd

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

## Utredning

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

### PROVTAGNING

- s-IgG, s-IgA och s-IgM
- s-elfores (med kvantifiering av alfa-1-antitrypsin, albumin)
- s-IgG-subklasser (IgG1, IgG2, IgG3 och IgG4)
- Hb, LPK, diff och TPK
- ASAT, ALAT, LD och ALP
- s-kreatinin
- CRP och SR
- B<sub>12</sub> och Folat
- TSH och T<sub>4</sub>

### INFÖR GAMMAGLOBULINBEHANDLING

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

### EFTER INDIVIDUELL BEDÖMNING

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

### Vid luftvägsinfektion

- NPH-, sputum- och/eller svalgodling
- Röntgen pulm och sinus

## Behandling

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

### INDIKATION FÖR GAMMAGLOBULINBEHANDLING (BII)

Inför eventuell gammaglobulinbehandling måste behandlingsbehovet dokumenteras

- Patienten skall föra infektionsdagbok
- ≥ 4 antibiotikakrävande luftvägsinfektioner årligen under minst två år hos vuxna
- Underliggande tecken på lungsjukdom/lungskada stärker behandlingsindikationen
- I övrigt efter individuell bedömning

### GAMMAGLOBULINBEHANDLING

- Rekommenderad initial dos är 100 mg per kg kroppsvikt/vecka (BII). Vid tillfredställande kliniskt svar kan dosen försöksvis sänkas till 50 mg per kg kroppsvikt/vecka (CIII)
- Vid svår lungfunktionsskada och fortsatt hög bakteriell infektionsfrekvens kan gammaglobulindosen behöva ökas till 150-200 mg per kg kroppsvikt/vecka (CIII)

### UTVÄRDERING AV BEHANDLINGSEFFEKT

- Innan gammaglobulinbehandling påbörjas skall patienten informeras om att ett behandlingsförsök planeras under 12-18 månader samt att ett lika långt kontrollerat behandlingssuppehåll ingår för att kunna utvärdera behandlingseffekten
- Patienten skall föra infektionsdagbok. Bakteriella infektioner skall verifieras
- Patienter med gravt nedsatt lungfunktion (FEV<sub>1</sub> < 30 %) och positivt terapivar på gammaglobulinbehandling är undantagna från utsättningsförsök
- Vid ökad frekvens av antibiotikakrävande luftvägsinfektioner (se ovan) under behandlingssuppehållet återinsätts gammaglobulinbehandling tidigare. Indikationen stärks för återinsättande om patienten har underliggande lungsjukdom, t.ex. astma, KOL eller om lungfunktionen försämras
- Efter individuell bedömning kan ett nytt kontrollerat utsättningsförsök vara lämpligt att överväga efter 3-5 år. Därefter kan eventuellt ytterligare utsättningsförsök göras med längre tidsintervall efter individuell bedömning. Med kontrollerat utsättningsförsök menas att patienten följs med infektionsdagbok och regelbundna kontroller samt att man söker dokumentera alla infektioner med i första hand luftvägsodlingar (sputum och NPH) och vid behov blodprover (CRP och LPK) och röntgen

### ÖVRIG BEHANDLING

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

## Kontroller

### VID GAMMAGLOBULINBEHANDLING

#### 6 månader

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

#### 12 månader och därefter som årlig kontroll

- s-IgG, s-IgA, s-IgM
- Hb, LPK, diff och TPK
- ASAT, ALAT, LD och ALP
- s-kreatinin
- CRP
- Utvärdering av infektionsfrekvens och eventuellt nyttkomna symtom

### IgG-SUBKLASSBRIST UTAN GAMMAGLOBULINBEHANDLING

#### MED SYMTOM

1-3 års intervall beroende på den kliniska bilden

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

#### UTAN SYMTOM

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

### REFERENSLISTA

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

# IgA-brist

## Definition

**IgA-BRIST, ICD-10: D80.2**  
(PREVALENS HOS VUXNA: 1:600)

- s-IgA < 0,07 g/l och normal nivå av s-IgM och normal eller förhöjd nivå av s-IgG
- > 4 år. En del barn kan normalisera sitt s-IgA några år senare, varför en definitiv diagnos inte bör ställas före 12 års ålder
- Exklusionskriterier, se tabell: Differentialdiagnoser
- s-IgA mellan 0,07 g/l och nedre referensområdet för laboratoriet (IgA-sänkning) saknar känd klinisk betydelse

## Sjukdomspanorama/Fynd

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

## Utredning

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

### PROVTAGNING

- s-IgG, s-IgA och s-IgM
- s-elfores (med kvantifiering av alfa-1-antitrypsin och albumin)
- s-IgG-subklasser (IgG1, IgG2, IgG3 och IgG4)
- s-anti-IgA
- Hb, LPK, diff och TPK
- ASAT, ALAT, LD och ALP
- s-kreatinin
- CRP och SR
- B<sub>12</sub> och Folat
- TSH och T<sub>4</sub>

### INFÖR EVENTUELL GAMMAGLOBULINBEHANDLING

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

### EFTER INDIVIDUELL BEDÖMNING

- Screening för subklassspecifik antikropsbrist
- Sekretoriskt IgA

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

#### Vid luftvägsinfektion

- NPH-, sputum- och/eller svalgöding
- Röntgen lungor och CT sinus

#### Vid tarmsymtom

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

## Behandling

### VID FREKVENTA INFEKTIONER

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

#### Övrigt

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

## Kontroller

### MED SYMTOM

1–3 års intervall beroende på den kliniska bilden

- S-IgG, S-IgA och S-IgM
- S-IgG-subklasser (IgG1, IgG2, IgG3 och IgG4)
- S-anti-IgA
- Hb, LPK, diff och TPK
- ASAT, ALAT, LD och ALP
- CRP
- Utvärdering av infektionsfrekvens
- Tänk på autoimmuna tillstånd

### UTAN SYMTOM

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

### VID GAMMAGLOBULINBEHANDLING

#### 6 månader

- s-IgG, s-IgA och s-IgM
- Hb, LPK, diff och TPK
- ASAT, ALAT, LD och ALP
- CRP
- Utvärdering av infektionsfrekvens
- Tänk på autoimmuna tillstånd

#### 12 månader och därefter som årlig kontroll

- s-IgG, s-IgA och s-IgM
- s-Anti-IgA
- Hb, LPK, diff och TPK
- ASAT, ALAT, LD och ALP
- CRP
- Utvärdering av infektionsfrekvens
- Tänk på autoimmuna tillstånd

### REFERENSLISTA

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

# Svår kombinerad immundefekt

(Severe combined immunodeficiency, SCID)

## Definition

### SCID, ICD-10: D81

(INCIDENS: ca 1,5:100.000 NYFÖDDA)

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

## Differentialdiagnos

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

## Sjukdomspanorama/Fynd

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

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

## Utredning

- Viktigaste screening-testet är totalantal lymfocyter i perifert blod  $< 2 \times 10^9 / l$
- CD3+ celler  $< 1 \times 10^9 / l$
- Analys av T- och B-cellsfunktion
- Påvisande av specifik mutation. OBS! Alla former av SCID är ännu inte definierade molekylärgenetiskt

## Behandling

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

### ÖVRIG BEHANDLING

- Erbjud familjen stöd av kurator/psykolog om behov finns

## Kontroller

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

## REFERENSLISTA

1. Aiuti A, Slavin S, Aker M, et al. Correction of ADA-SCID by stem cell gene therapy combined with nonmyeloablative conditioning. *Science* 2002;296:2410-3.
2. Antoine C, Müller S, Cant A, et al. For the European Group for Blood and Marrow Transplantation; European Society for Immunodeficiency. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: Report of the European experience 1968-99. *Lancet* 2003;361:553-60.
3. Bertrand Y, Müller SM, Casanova JL, et al. Reticular dysgenesis: HLA non-identical bone marrow transplants in a series of 10 patients. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:759-62.
4. Buckley RH. Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. *Annu Rev Immunol* 2004;22:625-55.
5. Chan B, Wara D, Bastian J, et al. Long-term efficacy of enzyme replacement therapy for adenosine deaminase (ADA)-deficient severe combined immunodeficiency (SCID). *Clin Immunol* 2005;117:133-43.
6. Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1161-78
7. Hague RA, Rassam S, Morgan G, et al. Early diagnosis of severe combined immunodeficiency syndrome. *Arch Dis Child* 1994;70:260-3.
8. Hoyer J, Cooper M, Gabrielsen A, et al. Lymphopenic forms of congenital immunologic deficiency diseases. *Medicine* 1968;47:201-26.
9. Jabado N, Le Deist F, Cant A, et al. Bone marrow transplantation from genetically HLA-nonidentical donors in children with fatal inherited disorders excluding severe combined immunodeficiencies: use of two monoclonal antibodies to prevent graft rejection. *Pediatrics* 1996;98:420-8.
10. Mazzolari E, Forino C, Guerci S, et al. Long-term immune reconstitution and clinical outcome after stem cell transplantation for severe T-cell immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:892-9.
11. Müller SM, Ege M, Pottharst A, et al. Transplacentally acquired maternal T lymphocytes in severe combined immunodeficiency: A study of 121 patients. *Blood* 2001;98:1847-1851.
12. Myers LA, Patel DD, Puck JM, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency in the neonatal period leads to superior thymic output and improved survival. *Blood* 2006;107:3091-3097.
13. Noguuchi M, Yi H, Rosenblatt HM, et al. Interleukin-2 receptor gamma chain mutation results in X-linked severe combined immunodeficiency in humans. *Cell* 1993;73:147-157.
14. Qasim W, Gaspar HB, Thrasher AJ. Update on clinical gene therapy in childhood. *Arch Dis Child* 2007;92:1028-31.
15. Rogers MH, Lwin R, Fairbanks L, et al. Cognitive and behavioral abnormalities in adenosine deaminase deficient severe combined immunodeficiency. *Pediatr* 2001;139:44-50.
16. Slatter MA, Rogerson EJ, Taylor CE, et al. Value of bronchoalveolar lavage before haematopoietic stem cell transplantation for primary immunodeficiency or autoimmune diseases. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:529-33.
17. Schwarz K, Gauss GH, Ludwig L, et al. RAG mutations in human B cell-negative SCID. *Science* 1996;274:97-99.
18. Villa A, Santagata S, Bozzi F, et al. Partial V(D)J recombination activity leads to Omenn syndrome. *Cell* 1998;93:885-896.

# Svår medfödd neutropeni

(Severe Congenital Neutropenia, SCN)

## Definition

**SVÅR MEDFÖDD NEUTROPENI, ICD-10: D70.9B**  
(INCIDENS: 1:250.000 NYFÖDDA)

### SÄKER DIAGNOS

- Svår neutropeni (neutrofila granulocyter (ANC)  $<0,5 \times 10^9/l$ ) samt dessutom påvisad mutation i en av följande gener
  - ELANE
  - HAX1 (= Kostmanns sjukdom)
  - WAS
  - GFI1

### TROLIG DIAGNOS

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

## Differentialdiagnos

- Autoimmun neutropeni hos barn under ffa. första levnadsåren
- Alloimmun neonatal neutropeni. Från modern transplacentärt överförda antikroppar riktade mot paternella antigen på den neutrofila granulocyten
- Cyklisk neutropeni: Cykler på ca 21 dagar, duration 3-6 dagar. Neutrofila granulocyter sjunker ner till  $0,1 \times 10^9/l$ , däremellan normal eller subnormal ANC. Mutation i ELANE över 90%
- Kronisk idiopatisk neutropeni. Neutropenier som inte är kongenitala, immunologiska eller neoplastiska. Heterogen grupp med okänd etiologi
- Neutropeni vid annan immunbrist som immunglobulinbrist, hyper-IgM-syndromet, svår kombinerad immundefekt (varianten retikulär dysgenesi eller som del av maternell engraftment med graft-versus-host-sjukdom) och WHIM-syndromet. WHIM-syndromet karakteriseras av vårtor (Warts), Hypogammglobulinemi, Infektioner och Myelokatexsis (retention av mogna granulocyter i mörger)
- Neutropeni som del i andra sjukdomar med särskilda särdrag
  - Glykogenos typ 1b. Karakteriseras av hypoglykemi, laktacidosis, hepatomegali och tillväxthämning
  - G6PC3-brist. Associerat med strukturella hjärtavvikelser, prominent ytlig ventekning och urogenitala missbildningar
  - Chédiak-Higashis syndrom. Partiell albinism, defekt NK-cellsfunktion, blödningsproblem och neurologiska symtom
  - Griscellis syndrom typ 2. Associerat med partiell albinism, (intermittent) neutropeni och defekt funktion av cytotoxiska lymfocyter

- Hermansky-Pudlaks syndrom, typ 2. Associerat med partiell albinism och förlängd blödningsstid p.g.a. trombocytdysfunktion
- p14-brist. Associerat med kortvuxenhet, immunglobulinbrist och defekt funktion av cytotoxiska lymfocyter
- Shwachmann-Diamonds syndrom. Karakteriseras av pankreasinsufficiens, tillväxthämning, skelettanomali och benmargssvikt. Risk för MDS/leukemi
- Cohens syndrom. Karakteriseras av mikrocefali, muskelhypotoni, utvecklingsförsening och ofta typiskt utseende
- Barths syndrom. Karakteriseras av dilaterad kardiomyopati, muskelhypotoni och karnitinbrist
- Pearsons syndrom. Karakteriseras bl.a av exokrin pankreasdysfunktion, kortvuxenhet, anemi förutom neutropeni
- Cartilage hair hypoplasia. Karakteriseras av kortvuxenhet pga.kondrodysplasi och tunt krusigt hår

## Sjukdomspanorama/Fynd

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

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

## Utredning

Görs i samråd med specialist inom PID

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

## Behandling

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

### ÖVRIG BEHANDLING

- Kontroller hos tandläkare/tandhygienist regelbundet
- Hematopoietisk stamcellstransplantation

## Kontroller

- Kliniska kontroller inklusive blodstatus var 3:e månad. Eftersträva ett ANC mellan 1 och  $1,5 (2) \times 10^9/l$ , vilket oftast räcker för skydd mot de flesta infektioner. OBS att lägre ANC kan vara otillräckligt och risken för svåra, t.o.m. letala infektioner är påtaglig då
- Årliga benmärgskontroller (vanliga utstryk, immunofenotypning, cytogenetisk analys och mutation i GCSF-receptorn) rekommenderas med tanke på malignitetsutveckling

### REFERENSLISTA

1. Zeidler C, Germeshausen M, Klein C, Welte K. Clinical implications of ELA2-, HAX1-, and G-CSF-receptor (CSF3R) mutations in severe congenital neutropenia. Br J Haematol 2009;144:459-67.
2. Klein C, Grudzien M, Appaswamy G, et al. HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). Nat Genet 2007;39:86-92.
3. Dale DC, Person RE, Bolyard AA, et al. Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia. Blood 2000;96:2317-22.
4. Bohn G, Welte K, Klein C. Severe congenital neutropenia: new genes explain an old disease. Curr Opin Rheumatol 2007;19:644-50.
5. Boztug K and Klein G. Genetic etiologies of severe congenital neutropenia. Curr Opin Pediatr 2011;23:21-26.
6. Carlsson G, Winiarski J, Ljungman P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in severe congenital neutropenia. Pediatr Blood Cancer 2011;56:444-51.
7. Dale DC, Bolyard AA, Schwinger BG, et al. The Severe Chronic Neutropenia International Registry: 10-Year Follow-up Report. Support Cancer Ther 2006;3:220-31
8. Bux J. Human neutrophil alloantigens. Vox Sang 2008;94:277-85.
9. Rosenberg PS, Alter BP, Link DC, et al. Neutrophil elastase mutations and risk of leukaemia in severe congenital neutropenia. Br J Haematol 2008;140:210-3.
10. Carlsson G, Wahlin YB, Johansson A, et al. Periodontal disease in patients with severe congenital neutropenia of the original Kostmann family. J Periodontol 2006;77:744-51.
11. Carlsson G, Van't Hooft I, Melin M, et al. Central nervous system involvement in severe congenital neutropenia: neurological and neuropsychological abnormalities associated with specific HAX1 mutations. J Intern Med 2008;264:388-400
12. Vårdplaneringsgruppen för pediatrik hematologi. Vårdprogram neutropeni [http://www.orebroll.se/vph/dokument/VpNEUTROPENI\\_GCAF\\_100802.pdf](http://www.orebroll.se/vph/dokument/VpNEUTROPENI_GCAF_100802.pdf)

# Kronisk granulomatös sjukdom

(Chronic granulomatous disease, CGD)

## Definition

### CGD, ICD-10; D84.8

(INCIDENS; ca 1:200.000 NYFÖDDA)

- X-kromosombunden CGD: Defekt i komponenten gp91<sup>phox</sup> av NADPH-oxidaset i fagocyter
- Autosomalt recessiv CGD: Defekt i en av komponenterna p47<sup>phox</sup>, p67<sup>phox</sup> eller p22<sup>phox</sup> i NADPH-oxidaset i fagocyter

### SÄKER DIAGNOS

- Manlig eller kvinnlig patient med abnormt NBT (nitroblue tetrazolium) -test eller "respiratory burst" i aktiverade neutrofiler, d.v.s. mindre än 5 % jämfört med kontroller, samt dessutom ett av följande:
  - Mutation i en av generna som kodar för gp91<sup>phox</sup>, p22<sup>phox</sup>, p47<sup>phox</sup>, p67<sup>phox</sup> d.v.s. *CYBB*, *CYBA*, *NCSF1* respektive *NCSF2*
  - Frånvaro av mRNA för en av ovan nämnda gener
  - Maternella kusiner, morbröder eller systersöner till patient med X-kromosombunden CGD som har defekt NBT-test eller "respiratory burst"
- "Respiratory burst" kan undersökas med:
  - "Burst test" dihydrorhodamin-flödescytometri (kallas på vissa lab för metabol aktivering eller fagoburst)
  - Kemoluminiscens (både från helblod samt renframställda granulocyter)
  - Superoxidjonsanalys
- Påvisande av specifik mutation görs på vissa specialiserade laboratorier i Europa. Möjlighet till prenataldiagnostik finns vid känd mutation

### SANNOLIK DIAGNOS

- Manlig eller kvinnlig patient med abnormt NBT-test eller "respiratory burst" i aktiverade neutrofiler, d.v.s. mindre än 5 % jämfört med kontroller, samt dessutom ett av följande:
  - Djupa infektioner såsom leverabscess, perianalabscess, lungabscess, adenit eller osteomyelit orsakad av *Staph. aureus*, *Serratia marcescens*, candida- eller aspergillusarter
  - Granulombildning i luftvägar, gastrointestinalt eller urogenitalt
  - "Failure to thrive", hepatosplenomegali eller lymfadenopati

## Differentialdiagnos

Exempelvis kan nämnas:

- Leukocytadhesionsdefektsyndromet (LAD)
- Granulomatösa tillstånd, t.ex. Crohns sjukdom, tuberkulos, sarkoidos, Blaus syndrom
- Hyper-IgE-syndrom

## Sjukdomspanorama/Fynd

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

## Utredning

Undersök samtliga syskon då CGD ibland kan uppvisa sen debut. Undersök också kvinnliga släktingar vid X-bunden sjukdom för identifiering av bärarskap

Utförs i samarbete med erfaren specialist inom PID eller CGD

### REGELBUNDEN PROVTAGNING

- Hb, LPK, diff och TPK
- ASAT, ALAT, LD och ALP
- Elfores
- Urinstatus
- SR och CRP

## EFTER INDIVIDUELL BEDÖMNING OCH BEROENDE PÅ SYMTOM

- Vid lokala infektioner utför alltid aggressiv mikrobiologisk diagnostik med inre biopsier och exempelvis BAL för bakterier, mykobakterier och svamp. Därefter insättes snarast lämpliga empiriskt funna antibiotika. Med tanke på de agens som kan förekomma, rekommenderas kontakt med mikrobiolog
- Lungfunktionsundersökning
- Lungröntgen, HRCT/MR lungor
- CT/MR/ultraljud inre organ
- Antikropps nivåer mot *Aspergillus fumigatus*
- Påvisande av specifik mutation utförs på vissa laboratorier i Europa. Möjlighet till prenataldiagnostik efter chorionvillibiopsi vid känd mutation

## Behandling

### PROFYLAX

- Kontinuerlig behandling med trimetoprim-sulfa i profylaxdos (AII) och itrakonazol (AI)
- Överväg profylax med gammainterferon (BII)

### AKUTBEHANDLING VID INFEKTION

- Kirurgiskt dränage vid abscessbildning (BIII)
- Använd företrädesvis antibiotika med god intracellulär penetration in i fagocyter efter odlingsvar, exempelvis trimetoprim-sulfa, klindamycin, ciprofloxacin samt rifampicin. Vid CGD krävs ofta mycket längre behandlingstider än normalt (AII). Undvik penicilliner som har dålig penetrationsförmåga
- Aspergillusinfektion behandlas i första hand med vorikonazol (AI) (undvik kombination med rifampicin) eller posakonazol (BII)
- Överväg granulocyttransfusioner under steroidskydd vid terapieresistenta och svåra infektioner (CIII)

## ÖVRIG BEHANDLING

- Steroidbehandling kan bli aktuell vid långdragen inflammation i tarm och andra organ under adekvat antibiotikaskydd (AII)
- Hematopoietisk stamcellstransplantation (SCT) vid X-kromosombunden sjukdom och svår autosomal CGD utförs helst så tidigt som möjligt och i första hand med HLA-identiskt syskon som donator. Överväg SCT även med ickebesläktad donator vid svår CGD (AII)
- Erbjud familjen stöd av kurator/psykolog om behov finns

## Kontroller

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

12 månader och därefter som årlig kontroll

- Benmärgsundersökning med morfologi, cytogenetik och analys av förvärvad mutation i G-CSF-receptorn
- Bentätetsmätning vart 3:e-5:e år

### REFERENSLISTA

1. Klein C. Genetic Defects in Severe Congenital Neutropenia: Emerging Insights into Life and Death of Human Neutrophil Granulocytes *Annu. Rev. Immunol.* 2011; 29:399-413.
2. Vårdplaneringsgruppen för pediatrik hematologi. Vårdprogram neutropeni [http://www.orebroll.se/vph/dokument/VpNEUTROPENI\\_GCAF\\_100802.pdf](http://www.orebroll.se/vph/dokument/VpNEUTROPENI_GCAF_100802.pdf)
3. Carlsson G, Winiarski J, Ljungman P et al. Hematopoietic stem cell transplantation in severe congenital neutropenia. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;56:444-51.
4. Zeidler C, Germeshausen M, Klein C, Welte K. Clinical implications of ELA2-, HAX1-, and G-CSF-receptor (CSF3R) mutations in severe congenital neutropenia. *Br J Haematol.* 2009;144:459-467.

# Defekter i komplementsystemet

## Definition

### DEFEKTER I KOMPLEMENTSYSTEMET, ICD-10: D84.1

- Avsaknad eller nedsatt funktion av faktorer som deltar i regleringen och aktiveringen av komplementsystemet
- De olika defekterna är monogena sjukdomar med mutationer i någon av de olika gener som styr bildningen av de olika komplementproteinerna.

## Sjukdomspanorama/Fynd

- Konsekvenserna av komplementbristen beror på vilken komponent som saknas
- Brister inom den klassiska aktiveringsvägen medför ökad risk för både bakteriella infektioner och autoimmuna sjukdomar, främst SLE
- Kopplingen mellan C1q-brist och insjuknande i SLE är mycket stark (>95%). Denna risk är mindre vid C4-brist och väsentligen mindre vid C2-brist (~10%)
- Vanligaste brister inom den klassiska aktiveringsvägen är C2-brist (1:20.000). Den dominerande kliniska konsekvensen är ökad infektionsbenägenhet för kapslade bakterier som pneumokocker, H. influenzae och meningokocker. En 5-faldigt ökad risk finns dokumenterad för utveckling av arterioskleros med insjuknande i stroke och hjärtinfarkt
- Brist inom den alternativa vägen inklusive properdin och den terminala sekvensen (C5-C9) medför ökad risk för infektioner främst med Neisseriabakterier (N. meningitidis och N. gonorrhoeae). Properdinbrist medför en kraftigt ökad risk för svår meningokockinfektion. I princip drabbas enbart manliga individer eftersom properdingenen finns på X-kromosomen
- Brister i lektinvägen domineras av MBL-bristen och kan leda till en viss ökad infektionsbenägenhet (framförallt hos barn yngre än 1,5 år). Kombinationen MBL-brist och annan immundefekt eller sjukdom har i ett flertal undersökningar förknippats med ökad infektionskänslighet och sämre prognos för överlevnad
- Brist på C1-esterasinhämmare (C1-INH) ligger bakom orsaken till sjukdomen hereditärt angioödem (HAE). Utmärkande är återkommande attacker av svullnad i hud och slemhinnor. Dessa kan vara livshotande vid engagemang av luftvägarna. HAE ger ofta akuta buksmärter. Kortikosteroider och antihistamin saknar effekt. Effekten av adrenalin är tveksam
- Faktor H är ett viktigt reglerprotein för C3-aktivering. Brist på faktor H har visat sig ha betydelse vid ett flertal sjukdomar såsom atypiskt hämolytiskt uremiskt syndrom (aHUS) som manifesterar sig med mikroangiopati, hämolytisk anemi, trombocytopeni och akut njursvikt. Nyligen har även ett flertal undersökningar beskrivet samband mellan en genvariant av faktor H och ögon-sjukdomen åldersrelaterad makuladegeneration
- Brist på de membranbundna komplementhämmarna DAF och CD59 ligger bakom paroxysmalt nattligt hämolytiskt

syndrom (PNH), som kännetecknas av anemi med nattligt hemoglobinuri

## Utredning

Görs i samråd med specialist inom PID

- Noggrann anamnes. Genomgång av eventuella ärftliga sjukdomar i släkten
- Screening för komplementbrist. Bör genomföras som ett funktionstest för de olika aktiveringsvägarna (t.ex. med ELISA (WIELISA®) eller hämolytisk analys av komplementfunktion). Nivåbestämning av C3- och C4-halter är inte tillräckligt
- Immunkemisk bestämning av enskilda komplementproteiner kan göras antingen på direkt indikation eller som nästa steg efter funktionstest

### ÖVRIG PROVTAJNING

- s-IgG, s-IgA och s-IgM
- s-elfores (med kvantifiering av alfa-1-antitrypsin och albumin)
- s-IgG-subklasser (IgG1, IgG2, IgG3 och IgG4)
- Hb, LPK, diff och TPK
- ASAT, ALAT, LD och ALP
- s-kreatinin
- CRP och SR
- B<sub>12</sub> och Folat
- TSH och T<sub>4</sub>
- ANA, ENA, ANCA och ds-DNA

## Behandling

- Specifik behandling saknas fränsett för HAE
- Vid infektion bör antibiotika insättas snabbt (AI). Eventuell långtidsprofylax med antibiotika (CII)
- Vaccination mot kapslade bakterier kan minska risken för svåra infektioner (BII)
- Vid samtidig IgG-brist överväg behandling med gammaglobulin subkutant eller intravenöst (BIII). Rekommenderad initial dos är 100 mg per kg kroppsvikt/vecka (BIII). Behovet av behandlingen bör omprövas framförallt om patienten uppnått tonårsålder eller är vuxen (BIII)
- Vid HAE: Behandling ges med C1-INH-koncentrat eller icatibant (AI). I nödfall kan även färskfrusen plasma ges (AII). Profylax inför planerade åtgärder med Danazol (licenspreparat) eller C1-INH-koncentrat (AI). Långtidsprofylax tranexamsyra, androgen behandling eller C1-INH-koncentrat (AI). Dessa patienter bör undvika ACE-hämmare, östrogen och NSAID-preparat framförallt COX1 (BII)

## Kontroller

- Vid komplementdefekt som leder till ökad infektionsbenägenhet bör serologisk bestämning göras av specifika antikroppar mot pneumokocker, H. influenzae och meningokocker inför eventuell vaccination. Specifika antikroppsnivåer bör följas årsvis för att se om vaccinations-svaret kvarstår i skyddande nivå
- Efter individuell bedömning beroende på typen av komplementdefekt och associerade sjukdomstillstånd som patienten uppvisar
- Överväg kontakt med specialist inom reumatologi, invärtesmedicin, ögonsjukdomar m.fl. för råd och behandling
- Defekterna är genetiskt betingade och familjeutredning bör göras
- Patienter utan symtom skall informeras om immunbristen. Återbesök vid behov

### REFERENSLISTA

1. Schwartz, B. 1991. Chemoprophylaxis for bacterial infections: principles of and application to meningococcal infections. *Rev Infect Dis* 13 Suppl 2:S170-2.
2. Söderström, C., J. H. Braconier, H. Käyhty, A. G. Sjöholm, and B. Thureson. 1989. Immune response to tetravalent meningococcal vaccine: opsonic and bactericidal functions of normal and properdin deficient sera. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 8:220.
3. Fijen, C. A., E. J. Kuijper, M. Drogari-Apiranthitou, Y. Van Leeuwen, M. R. Daha, and J. Dankert. 1998. Protection against meningococcal serogroup ACYW disease in complement-deficient individuals vaccinated with the tetravalent meningococcal capsular polysaccharide vaccine. *Clin Exp Immunol* 114:362.
4. Fijen, C. A., R. van den Bogaard, M. Schipper, M. Mannens, M. Schlesinger, F. G. Nordin, J. Dankert, M. R. Daha, A. G. Sjöholm, L. Truedsson, and E. J. Kuijper. 1999. Properdin deficiency: molecular basis and disease association. *Mol Immunol* 36:863.
5. Fasano, M. B., A. Hamosh, and J. A. Winkelstein. 1990. Recurrent systemic bacterial infections in homozygous C2 deficiency. *Pediatr Allergy Immunol* 1:46.
6. Alper, C. A., J. Xu, K. Cosmopoulos, B. Dolinski, R. Stein, G. Uko, C. E. Larsen, D. P. Dubey, P. Densen, L. Truedsson, G. Sturfelt, and A. G. Sjöholm. 2003. Immunoglobulin deficiencies and susceptibility to infection among homozygotes and heterozygotes for C2 deficiency. *J Clin Immunol* 23:297.
7. Butler, J. C., R. F. Breiman, J. F. Campbell, H. B. Lipman, C. V. Broome, and R. R. Facklam. 1993. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. *Jama* 270:1826.
8. Mollnes TE., Jokiranta TS., Truedsson L., Nilsson B., Rodrigues de Cordoba S., Kirschfink M. Complement analysis in the 21st century. *Mol Immunol* 2007;44(16):3838-49.
9. Figueroa, J. E., and P. Densen. 1991. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev* 4:359.
10. Gelfand, E. W., C. P. Rao, J. O. Minta, T. Ham, D. B. Purkall, and S. Ruddy. 1987. Inherited deficiency of properdin and C2 in a patient with recurrent bacteremia. *Am J Med* 82:671.
11. Jönsson, G., L. Truedsson, G. Sturfelt, V. A. Oxelius, J. H. Braconier, and A. G. Sjöholm. 2005. Hereditary C2 deficiency in Sweden: frequent occurrence of invasive infection, atherosclerosis, and rheumatic disease. *Medicine (Baltimore)* 84:23.
12. Pickering, M. C., M. Botto, P. R. Taylor, P. J. Lachmann, and M. J. Walport. 2000. Systemic lupus erythematosus, complement deficiency, and apoptosis. *Adv Immunol* 76:227.
13. Ross, S. C., and P. Densen. 1984. Complement deficiency states and infection: epidemiology, pathogenesis and consequences of neisserial and other infections in an immune deficiency. *Medicine (Baltimore)* 63:243.
14. Selander, B., H. Käyhty, E. Wedege, E. Holmström, L. Truedsson, C. Söderström, and A. G. Sjöholm. 2000. Vaccination responses to capsular polysaccharides of Neisseria meningitidis and Haemophilus influenzae type b in two C2-deficient sisters: alternative pathway-mediated bacterial killing and evidence for a novel type of blocking IgG. *J Clin Immunol* 20:138.
15. Späth, P. J., A. G. Sjöholm, G. N. Fredrikson, G. Misiano, R. Scherz, U. B. Schaad, B. Uhring-Lambert, G. Hauptmann, J. Westberg, M. Uhlen, C. Wadelius, and L. Truedsson. 1999. Properdin deficiency in a large Swiss family: identification of a stop codon in the properdin gene, and association of meningococcal disease with lack of the IgG2 allotype marker G2m(n). *Clin Exp Immunol* 118:278.
16. Thiel, S., P. D. Frederiksen, and J. C. Jensenius. 2005. Clinical manifestations of mann-binding lectin deficiency. *Mol Immunol* 43:86.
17. Walport, M. J. 2001. Complement. First of two parts. *N Engl J Med* 344:1058.
18. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L et al. Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third C esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 51-131.
19. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med* 2006; 119: 267-274.
20. Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pelleciani A, Agostoni A. Plasma bradykinin in angio-oedema. *Lancet* 1998; 351: 1693-1697.

# Tabell: Differentialdiagnoser vid IgG- och/eller IgA-brist

## Läkemedelsinducerade

(rapporterade t o m 2005)

### ANTIEPILEPTIKA

- Fenytoin
- Karbamazepin
- Valproat
- Levetiracetam

### IMMUNSUPPRESSIV/ANTI-INFLAMMATORISK BEHANDLING

- Diklofenak
- Glukokortikoider
- Guldalter
- Penicillamin
- Sulfasalazin

### ÖVRIGT

- Captopril

## Genetiska avvikelser

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

## Infektiösa sjukdomar

EBV  
HIV  
Kongenital rubella  
Kongenital CMV  
Kongenital toxoplasmos

## Malignitet

Immunbrist med tymom  
Kronisk lymfatisk leukemi  
Multipelt myelom  
Non-Hodgkin lymfom

## Övriga tillstånd

### STORA FÖRLUSTER AV IMMUNOGLOBULINER

- Lymfangiektasi
- Nefros
- Svår brännskada
- Svår diarré
- Svår svält

# Vaccinationer vid immunbrister

## Vaccination vid immunbrist

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

- del i utredning
- för att ge skydd mot infektioner som patienten kan vara särskilt mottaglig för. Gäller oftast kapselförsedda bakterier och influensa
- efter stamcellstransplantation
- splenektomi
- rese-vaccination

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

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

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

## Vaccination vid primär immunbrist

Följande vaccinationer kan övervägas vid ökad infektionskänslighet:

- Pneumokockvaccin
  - Konjugerat vaccin:
    - Prevenar: 13 serotyper av pneumokocker eller
    - Synflorix: 10 serotyper av pneumokocker och protein D, som ev kan skydda mot okapslade H influenza, data saknas
  - Polysackaridvaccin; 23 serotyper
- Influensavaccin
  - Influensavaccin mot säsongsinfluensa tas varje år inför säsong
  - Pandemivaccin, överväg nytta och risker hos barn och ungdom vid vaccination
- Meningokockvaccin
  - Menveo; konjugerat vaccin innehåller serotyp A, C, W135 och Y (godkänt från 11 år i Sverige, i USA från 2 år)
- H. influenzae typ B, (ActHib):
  - Skyddar mot kapselförsedda Hemophilus influenzae typ B men ej verksamt mot okapslade H. influenzae

## Vaccination vid splenektomi

Vaccinationsschema inför planerad splenektomi

- Pneumokockvaccin
  - konjugerat: 2 doser (3 doser vid svår immunbrist) ges med 1-2 månader mellan doserna följt av
  - polysackarid (23 serotyper) 1-3 månader senare

Boosterdos ges efter 3-5 år av antingen konjugerat- eller polysackaridvaccin

- Meningokockvaccin, konjugerat (Menveo) 2 doser med 2 månader mellan doserna
- H. influenzae B vaccin, konjugerat 1 dos till vuxna och till tidigare vaccinerade barn

## Vaccination – avdödat vaccin

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

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

## Vaccination – levande vaccin

**VARNING: ska ej ges till patienter med**

- T-cellsdefekter eller gravt nedsatt immunförsvar
- XLA
- CVID
- CGD

**Kan ges till patienter med**

- IgA-brist
- IgG-subklassbrist
- Komplementbrist

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

# Vaccinationer vid immunbrister

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

Levande vacciner
Morbilli – parotit – rubella (MPR)
Varicella
Tuberkulos (BCG)
Gula febern
Oralt tyfoidvaccin
Rotavirus vaccin
Oralt poliovaccin (OPV)

# Antibiotikabehandling vid antikroppsbrister (hos vuxna)

## Patienter med hypogammaglobulinemi – CVID eller XLA

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

### GRUNDPRINCIP

Ta odling (sputum, NPH) vid infektion. Kliniskt lämpligt antibiotika insättes så snart odling är tagen för att undvika bestående vävnadsskada i bl.a. lungorna. Ev. antibiotikajusterings efter odlingsfynd (sputum, NPH)

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

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

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

### Specialfall A

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

### Specialfall B

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

### FÖRSLAG PÅ ANTIBIOTIKABEHANDLING

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

## Patienter med IgA-brist och/eller IgG-subklassbrist

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

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

## Tabell: Behandlingsförslag vuxna Behandlingstid 10-21 dagar

### *Streptococcus pneumoniae, känsliga för Pc*

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

### *Moraxella catarrhalis*

- Makrolid, ex.
  - Erytromycin 250 mg 2x2
  - Azitromycin 250 mg 2x1 1 d, följt av 1x1 4 d, följt av 1 varannan dag. Total behandlingstid 14 d eller 500 mg 1x1 7–10 d
- Doxycyklin 100 mg 1x2
- Ciprofloxacin<sup>1,4</sup> 500–750 mg 1x2
- Amoxicillin med klavulansyra<sup>3</sup> 500 mg 1x3

### *Haemophilus influenzae*<sup>2</sup>

- Amoxicillin<sup>2</sup> 500 mg 1x3
- Amoxicillin med klavulansyra<sup>3</sup> 500 mg 1x3
- Trimetoprim-sulfa 400/80 mg 1–2x2
- Doxycyklin 100 mg 1x2
- Ciprofloxacin<sup>1,4</sup> 500–750 mg 1x2
- Cefalosporiner (perorala) i undantagsfall
- Ceftriaxon i.m./i.v. 2 g x1

### *Odling saknas*<sup>5</sup>

Behandlingen bör i normalfallet täcka pneumokocker, HI och *Moraxella catarrhalis*

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

### *Påvisad eller misstänkt mykoplasmainfektion*

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

## Antibiotikaproylax

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

### *Förslag på preparat*

- Amoxicillin 750 mg 1x1-2
- Amoxicillin med klavulansyra 500–875 mg 1x1
- Ciprofloxacin 500–750 mg 1x1
- Doxycyklin 100 mg 1x1
- Trimetoprim-sulfa 400/80 mg 1x1-2

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

2. Ej amoxicillin vid beta-laktamasproducerande HI

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

4. Dålig effekt på pneumokocker men god på *Moraxella catarrhalis*

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

## Riktlinjerna har tagits fram och reviderats av en arbetsgrupp inom SLIPI

Janne Björkander | prof  
Medicinkliniken  
Länssjukhuset Ryhov | JÖNKÖPING

Maria Björkqvist | dr  
Barnkliniken  
Universitetssjukhuset | ÖREBRO

Nicholas Brodzki | öl  
Barn- och Ungdomssjukhuset  
Universitetssjukhuset | LUND

Anders Fasth | prof  
Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus  
| GÖTEBORG

Pia Forsberg | prof  
Infektionskliniken  
Universitetssjukhuset | LINKÖPING

Vanda Friman | doc  
Infektionskliniken | Sahlgrenska  
Universitetssjukhuset/Östra | GÖTEBORG

Carl Granert | öl  
Immunbristenheten | Karolinska Universitets-  
sjukhuset, Huddinge | STOCKHOLM

Lennart Hammarström | prof  
Immunbristenheten | Karolinska Universitets-  
sjukhuset, Huddinge | STOCKHOLM

Göran Jönsson | öl  
Infektionskliniken  
Universitetssjukhuset | LUND

Peter Lanbeck | öl  
Infektionskliniken  
Universitetssjukhuset MAS | MALMÖ

Kerstin Löfdahl | öl  
Allergologen | Sahlgrenska  
Universitetssjukhuset | GÖTEBORG

Lars Marthinsen | öl  
Barnkliniken  
Länssjukhuset | HALMSTAD

Hans Matsols | öl  
Allergimottagningen  
Falun Lasarett | FALUN

Ann-Margreth Olinder-Nielsen | öl  
Infektionskliniken  
Länssjukhuset Ryhov | JÖNKÖPING

Sólveig Óskarsdóttir | öl  
Drottning Silvias barn- och ungdomssjuk-  
hus | GÖTEBORG

Karlis Pauksens | doc  
Infektionskliniken  
Akademiska sjukhuset | UPPSALA

Per Wågström | öl  
Infektionskliniken  
Länssjukhuset Ryhov | JÖNKÖPING

Anders Åhlin | öl  
Sachsska barnsjukhuset | STOCKHOLM

*Riktlinjerna har antagits maj 2007 och  
har reviderats för andra gången våren 2011  
En ny revidering skall ske senast maj 2013*

### **Riktlinjerna stöds av:**

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

**PIO** – Primär Immunbrist Organisationen

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

Baxter Medical AB