

Primära immunbristtillstånd hos barn

LEENA KAINULAINEN

Primära immunbristtillstånd är sällsynta, prevalensen är 1:500 (IgA-brist) – 1: > 100 000, vilket gör att det ofta dröjer länge innan diagnosen ställs. De senaste 20 åren har fler än 200 primära immunbristtillstånd identifierats, och den genetiska bakgrunden har klarlagts för ungefär 150 av dem (1).

Infektionsbenägenhet är det vanligaste kännetecknet på immunbristtillstånd. För barn ger detta ibland upphov till onödig oro, eftersom ett friskt barn under sina första levnadsår kan genomgå cirka tio luftvägsinfektioner om året. Vanligen är det fråga om infektioner orsakade av virus, särskilt rinovirus. Orsaker till upprepade infektioner hos små barn är bl.a. utvecklade försvarsmekanismer, konfrontation med nya patogener för första gången och stor utsatthet för smitta (daghem). Ett friskt barn mår dock bra trots ”flunsorna” och tillväxten är normal. Varningssignaler med avseende på immunbrist har samlats i tabell I.

De tecken som bäst tyder på primär immunbrist är dålig längd- och viktillväxt

(failure to thrive), positiv släktanamnes med avseende på immunbristtillstånd, infektioner som krävt sjukhusvård, upprepade lunginflammationer samt att tillfrisknandet från infektioner kräver längre antibiotikakurer än vanligt (2, 3).

Antikroppsbrister

Antikroppsbristerna utgör den största gruppen immunbristtillstånd (70 procent) (Tabell II). Typiska drag för antikroppsbrister är upprepade bakteriella luftvägsinfektioner, t.ex. pneumonier, otiter, sinuiter, bakteriella bronkiter samt besvärliga och utdragna diarréer.

Tabell I. Varningssignaler som tyder på immunbrist.

• ≥ 2 lunginflammationer som kräver sjukhusvård
• ≥ 6 mellanöroninflammationer om året alternativt kronisk perforation eller mastoidit som komplikationer
• Upprepade sinuiter som läks ut dåligt hos icke-allergiska barn
• ≥ 2 svåra bakteriella infektioner, som meningit, sepsis eller osteit
• Atypiska patogener
• Upprepade mjukdelsinfektioner och/eller djupa abscesser
• Kronisk jästsvampsinfektion på munnens slemhinnor eller huden/naglarna
• Upprepat dåligt svar på antibiotikabehandling
• Avvikande längd- och viktillväxt
• Fortlöpande diarré, hudutslag
• Primär immunbrist i släkten

Tabell II. Klassificering av immunbristtillstånd.

• Antikroppsbrister
• Kombinerad immunbrist
• Defekter i de fagocyterande cellerna
• Specifika syndrom
• Defekter i den naturliga immuniteten
• Komplementbrister
• Autoinflammatoriska störningar
• Störningar i regleringen av immunförsvaret

SKRIBENTEN

Leena Kainulainen är docent i pediatrik och verkar som specialistläkare vid pediatrika kliniken vid ÅUCS klinik för barn och unga samt som chef för ansvarsområdet pediatrik. Hon ansvarar för diagnostiken och uppföljningen av barn och unga samt vuxna med primär immunbrist.

X-kromosombunden agammaglobulinemi (XLA, Brutons agammaglobulinemi) är det tillstånd med antikroppsbrist som upptäcktes allra först; det beskrevs av Ogden Bruton 1952. Genfelet (mutationen Btk) upptäcktes 1993. Denna mutation gör att mognaden av B-cellerna i benmärgen förhindras och följden är att det inte finns mogna B-celler i det perifera blodet. Småpojkar börjar insjukna i upprepade bakteriella infektioner från sex månaders ålder, när det immunglobulinförråd som har kommit från modern har förbrukats. Statusfynd hos dessa pojkar är hypoplasi av den lymfatiska vävnaden, bl.a. saknas tonsiller och svalgtonsill. Laboratoriefynd är mycket låga halter av IgG, IgA och IgM. Vid bestämning av undergrupper av lymfocyter är halten CD19-positiva B-celler under en procent. XLA kan säkerställas genom att Btk-aktiviteten och Btk-messenger-RNA (3) undersöks.

Av de primära antikroppsbristerna är sjukdomen *CVI (common variable immunodeficiency)* vanligast. Den genetiska bakgrunden är ännu inte klarlagd. Med all sannolikhet är det fråga om en polygen sjukdom, eftersom flera mutationer har beskrivits hos CVI-patienter (bl.a. ICOS, CD19, CD81, CXCR4, BAFF-R). Trots att CVI är en primär immunbrist kan sjukdomen bryta ut vid vilken ålder som helst. Många patienter får symtom först som vuxna, men en del redan som barn. Patienterna lider av upprepade bakteriella infektioner i luftvägarna. Dessa gör att många patienter utvecklar bestående förändringar i lungorna, exempelvis bronkiektasier. Sjukdomen kan också manifesteras med autoimmuna symtom, som ledsymtom eller ITP. En del har tarmsymtom, bl.a. diarré. Symtomen påminner ofta om celiaki och biopsier visar lägre tarmludd än vanligt, men plasmaceller saknas. Glutenfri kost är vanligen inte till någon nytta. Patienterna har också ökad risk för att få maligna sjukdomar, som non-Hodgkin lymfom eller adenokarcinom i magsäcken. Till de diagnostiska kriterierna hör IgG i serum som ligger under referensvärdena, dessutom lågt IgM och IgA. Förutom låga immunglobuliner måste man påvisa att kroppen inte kan producera antikroppar, vilket görs genom undersökning av vaccinationssvaret (svaret på proteinvacciner, t.ex. DT, och polysackaridvaccin: okonjugerat pneumokockvaccin som undersöks med avseende på serotypspecifikt svar). Möjligheten av sekundär antikroppsbrist måste också uteslutas (t.ex.

immunsuppressiv läkemedelsbehandling, protein losing enteropathy). Diagnosen CVI kan inte ställas på barn under fyra år, eftersom de kan ha *övergående antikroppsbrist* (transient hypogammaglobulinemia of infancy), som beror på försenad utveckling av försvarsmekanismerna (4–7).

Kombinerad T- och B-cellsbrist

SCID (severe combined immunodeficiency) är en pediatrik immunologisk nödsituation. Det är ett mycket sällsynt immunbristtillstånd (1:100 000). Tio olika genfel har beskrivits ligga bakom tillståndet. Förutom T-cellsbrist har patienten också B- eller NK-cellsbrist (T-B+SCID, T-B-SCID, T-B +NK -SCID, T- B+ NK+ SCID). Den vanligaste formen är X-kromosombunden SCID (T -B+ NK-). Patienterna får symtom redan i spädbarnsåldern. Infektionerna orsakas av atypiska patogener, exempelvis *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni. Patienterna kan också ha allvarliga episoder av sepsis orsakade av gramnegativa bakterier, allvarliga cytomegalovirusinfektioner m.m. Barnen har dålig viktillväxt och de har ofta diarré. Också kroniskt makulopapulärt hudutslag kan förekomma. Det beror på en immunologisk reaktion orsakad av T-celler från modern som kommit in i barnets kropp. Tymus är vanligen liten och tonsillerna saknas. I blodstatus ses i typiska fall lymfopeni (absoluta antalet lymfocyter mindre än $2 \times 10^9/l$). Obehandlad SCID är letal och utan stamcellstransplantation avlider barnen vanligen innan de hunnit fylla två år. Ju tidigare stamcellstransplantation görs desto bättre är prognosen (95 procent av patienterna tillfrisknar efter transplantation om den görs när de under 3,5 år, 65 procent om den görs senare). X-kromosombunden SCID och ADA-SCID har också behandlats med genterapi (8). I Finland ställs för närvarande ungefär en SCID-diagnos om året. Förenta staterna och flera europeiska länder har infört screening av nyfödda. Screeningen går ut på att påvisa TREC (T cell receptor excision circle) i ett torrdroppsprov från hälen. TREC är en DNA-biomarkör som utvisar normal utveckling av T-cellerna. I USA har screeningen visat att incidensen för SCID är större än man tidigare antagit, 1:60 000. Den tidiga diagnosen gör att barnen snabbare får stamcellstransplantation och prognosen har därför förbättrats. I Finland har screeningstestet än så länge inte införts (9).

Defekter i de fagocyterande cellerna

Det kan vara fråga om minskat antal fagocyterande celler, d.v.s. neutropeni. Neutropeni i barndomen kan vara medfödd (Kostmans sjukdom), godartad neutropeni i tidig barndom eller autoimmun neutropeni. Vid misstanke på cyklisk neutropeni måste antalet neutrofiler mätas upprepade gånger (tre gånger i veckan i tre till sex veckor). Om antalet neutrofiler är mindre än $0,5 \times 10^9/l$ ökar risken för allvarliga infektioner.

Neutrofilernas funktion kan vara bristfällig, som vid kronisk granulomatos där deras oxidationsförmåga är nedsatt. Kronisk granulomatos är sällsynt, cirka 1:200 000. Den X-kromosombundna typen är vanligare (70 procent) och den uppvisar allvarligare symtom än den autosomala typen. Kronisk granulomatos predisponerar för allvarliga stafylokock- och svampinfektioner. Ett patognomont drag är leverabscess orsakad av *S. aureus* samt upprepade perianala abscesser. Pneumonit orsakad av *Aspergillus* kan vara letal.

Sjukdomen diagnostiseras genom undersökning av neutrofilernas oxidationsförmåga, t.ex. med dihydrorodamintest (DHR), neutrofilkemoluminiscens eller NBT-test. Diagnosen kan säkerställas med ett gentest. Patienterna använder livslång antibiotikaprofylax (sulfatrimetoprim och itrakonazol). Vid den X-kromosombundna sjukdomstypen rekommenderas stamcellstransplantation (10).

DiGeorges syndrom

Till DiGeorges syndrom hör T-cellsbrist, strukturella störningar i hjärtat och de stora kärlen, hypoplasi eller avsaknad av tymus, funktionsnedsättning av bisköldkörtlarna samt typiska ansiktsdrag (bl.a. hypertelorism, rund form på ytteröronen, liten haka, smal mun, hög gom). Många patienter, dock inte alla, har heterozygot deletion av 22q11.2. Detta kan diagnostiseras med den s.k. FISH-metoden.

Patienter med betydande T-cellsbrist har likadana allvarliga opportunistiska infektioner som SCID-patienterna, och det behövs transplantation av stamceller eller tymus. Hos största delen av patienterna är immunbristen dock måttlig och går över med åldern. Om antalet T-celler är mycket lågt bör levande attenuerade virusvacciner (rotavirus, MPR) undvikas under det första

levnadsåret. Patienterna har ofta fördröjd talutveckling och med åldern kan beteendestörningar uppkomma (11).

Brosk-hårhypoplasi

Hör till det finländska sjukdomsarvet. Det är en autosomalt recessiv sjukdom med korta extremiteter och hårhypoplasi som typiska symtom. Incidensen i Finland är 1:23 000. Orsaken är en mutation i genen RMRP. En del patienter har varierande brist av T- och B-celler, största delen utvecklar anemi i tidig barndom och en del har Hirschsprungs sjukdom. Om T-cellsbristen är betydande eller om patienten är beroende av erytrocyttransfusioner kan man överväga stamcellstransplantation (12).

Wiskott-Aldrichs syndrom (WAS)

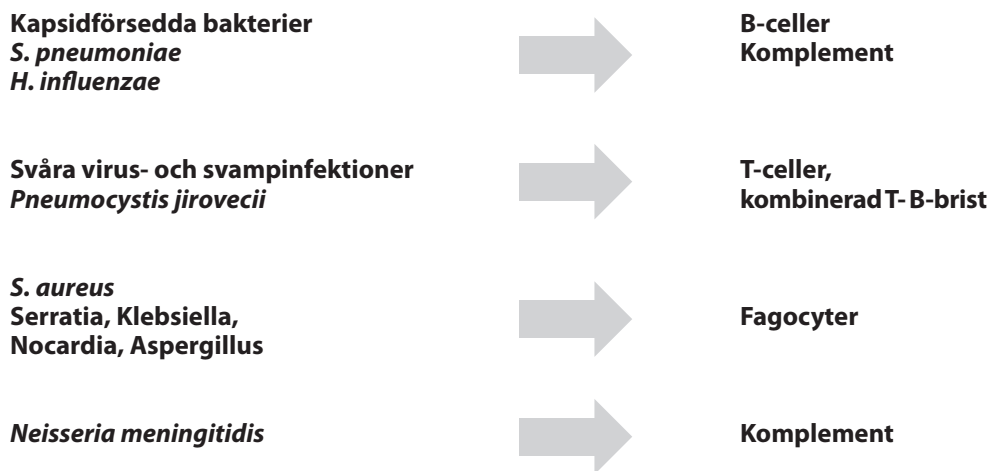
Ett sällsynt X-kromosombundet recessivt ärftligt syndrom omfattande trombocytopeni med små trombocyter, eksem, upprepade infektioner, autoimmuna manifestationer och ökad risk för B-cellslymfom. Den första yttringen är petekier och blåmärken, oftast redan hos nyfödda. WAS bör misstänkas hos alla gossebarn som har trombocytopeni och eksem. Diagnosen säkerställs med gentestet för WASP. Stamcellstransplantation är en kurativ behandling.

Det finns också en lindrigare form av WAS, X-kromosombunden trombocytopeni, med betydligt bättre prognos (13).

Hyper-IgE-syndrom

Den vanligaste typen av hyper-IgE nedärvs autosomalt dominant och orsakas av en mutation i genen STAT3. Patienterna har ökad risk för besvärliga hudinfektioner, så som abscesser, orsakade av *S. aureus*, och pneumonier. Ett typiskt drag är att mjölkändarna inte lossnar. Till sjukdomen hör också skelettförändringar, bl.a. skolios. Skelettförändringarna kommer fram först vid senare ålder, under tillväxtpurten. De typiska grova ansiktsdragen kommer inte fram i tidig barndom. Nivån av IgE i blodet är vanligen över 2000 (14).

Det autosomalt recessiva *hyper-IgE-syndromet som orsakas av en mutation i DOCK8* identifierades först 2009. Patienterna har besvärligt eksem, svåra allergier och astma. Risken för svåra virusinfektioner är ökad. Patienterna har rikligt med mollus-



Figur 1. Typen av infektion kan ge en fingervisning om i vilken gren av immunförsvaret störningen finns.

ker. De insjuknar i lymfom vid ung ålder, i medeltal vid 12,5 år. Stamcellstransplantation är en kurativ behandling (15).

Komplementbrister

Komplementsystemet består av den klassiska vägen, den alternativa vägen och lektinvägen samt den gemensamma slutvägen. Defekter i den klassiska vägen predisponerar i högre grad för immunkomplexsjukdomar än för infektioner. Defekter i den alternativa vägen (bl.a. brist på properdin) är mycket sällsynta och predisponerar för meningokockinfektioner. Defekter i lektinvägen är å andra sidan vanliga. Cirka tio procent av befolkningen har brist på mannosbindande lektin (MBL), som har visats öka infektionsbenägenheten i någon mån, speciellt hos barn. Defekter i komplementsystemets slutväg predisponerar för upprepade neisseriainfektioner. Meningokock- och pneumokockvaccination är till nytta för patienter med komplementbrist (16).

Diagnostik

Vid misstanke på eventuell immunbrist kan screeningundersökningar göras redan inom primärvården. Till screeningundersökningarna hör:

- grundlig anamnes med avseende på genomgångna infektioner
- släktanamnes
- blodstatus med differentialräkning av leukocyterna (neutrofiler, lymfocyter)
- IgG, IgA, IgM (observera åldersspecifika referensvärden!)

Om misstanken på primärt immunbristtillstånd efter detta stärks, ska patienten remitteras till en specialistpoliklinik vid ett universitetssjukhus för närmare utredning. En noggrann diagnostisk utredning är viktig innan man fattar beslut om behandlingen och innan en livslång behandling med immunglobulinsubstitution inleds. Gentester får allt större betydelse inom diagnostiken (17) (Figur 1).

Behandling

Vid brist på antikroppar (hypogammaglobulinemi) består behandlingen fortfarande av regelbunden substitution med immunglobulin med målet att uppnå en IgG-nivå som ligger inom referensområdet. På så sätt kan upprepade bakteriella luftvägsinfektioner förhindras, likaså uppkomsten av bestående lungförändringar. Substitutionsbehandlingen minskar inte risken för maligna sjukdomar. Regelbunden uppföljning är viktig för att eventuella komplikationer ska upptäckas i tid (18).

Stamcellstransplantation är en kurativ behandling vid svåra kombinerade T- och B-cellsbrister. Transplantationsresultaten har förbättrats de senaste åren i och med större erfarenhet. Den förberedande behandlingen avviker från den vid hematologiska maligniteter. Före transplantationen ges immunglobulinbehandling och antibiotikaproylax som stödbehandling.

Det är viktigt att känna igen de primära immunbristtillstånden för att behandlingen inte fördröjs. Med i tid insatt behandling kan

man bota de letala, allvarliga kombinerade immunbristtillstånden. I tid insatt behandling med immunglobulinsubstitution hos patienter med antikroppsbrist förhindrar bestående organskador och förbättrar på så sätt patientens livskvalitet.

Leena Kainulainen
leena.kainulainen@tyks.fi

*Bindningar:
Föreläsningsarvoden och kongressresor:
Octapharma, CSL Behring och Infucare*

Referenser

1. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova L ym. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency diseases. *Front Immunol* 2011;2:1–26.
2. Subbarayan A, Colarusso G, Hughes S ym. Clinical features that identify children with primary immunodeficiency diseases. *Pediatrics* 2011;127:810–816.
3. Ochs H, Smith CI. XLA: a clinical and molecular analysis. *medicine* 1996;75:287–299.
4. Kainulainen L, Nikoskelainen J, Ruuskanen O. Diagnostic findings in 95 Finnish patients with primary hypogammaglobulinemia. *J Clin Immunol* 2001;21:145–149.
5. Kainulainen I, Varpula M, Liippo K ym. Pulmonary abnormalities in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1031–36.
6. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999;92:34–48.
7. Urschel S, Kayiki L, Wintergerst U ym. CVI disorders in children: delayed diagnosis despite typical clinical presentation. *J Pediatr* 2009;154:888–894.
8. Rivers L, Gaspar HB. Severe combined developments and guidance on clinical management. *Arch Dis Child* 2015 doi:10.1136.
9. van der Spek, Groenwold R, van der Burg ym. TREC based newborn screening for severe combined immunodeficiency: a systematic review. *J Clin Immunol* 2015;35:416–430.
10. Winkelstein J, Marino M, Johnston R ym. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine* 2000;79:155–169.
11. McDonald-McGinn D, Sullivan K. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Medicine* 2011;90:1–18.
12. Mäkitie O, Kaitila I. Cartilage-hair-hypoplasia -clinical manifestations in 108 Finnish patients. *Eur J Pediatr* 1993;152:211–217.
13. Ochs H, Filipovich A, Veyes P ym. Wiskott-aldrich syndrome: diagnosis, clinical and laboratory manifestations. *Biol blood marrow transplant*. 2009;15:84–90.
14. Holland S. Hyper-IgE syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013;27:89–99.
15. Aydin S, Kilic S, Aytakin C ym. DOCK8: clinical and immunological phenotype and treatment options – a review of 136 patients. *J Clin Immunol* 2015;35:189–198.
16. Stiehm E, Ochs H, Winkelstein J toim. *Immunologic disorders in Infants and children* 2004. Elsevier Saunders.
17. Kainulainen L, Ruuskanen O. Hypogammaglobulinemia diagnostiikka ja hoito. *Duodecim* 2002;118:1873.
18. Orange JS, Grossman W, Navickis R ym. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol* 2010;137:21–30.

Summary

Primary immunodeficiencies in children

Primary immunodeficiencies (PID) are rare disorders. Failure to thrive, recurrent bacterial infections by unusual pathogens, and autoimmune manifestations are clinical signs of immunodeficiency. Primary immunodeficiencies must be recognized as early as possible to avoid possible complications. Severe combined immunodeficiency (SCID) is an immunologic emergency which should be recognized within the first months of life in order that Human Stem Cell Transplantation (HSCT) will occur as early as possible. Neonatal screening of SCID is not yet available in Finland, but lymphopenia in a neonate should arouse suspicion. Antibody deficiencies are the most common PIDs for which the treatment is lifelong immunoglobulin replacement therapy.