

---

# Återkommande allvarliga luftvägsinfektioner – när ska jag misstänka immunbrist hos vuxna?

TIMI MARTELIUS OCH MIKKO SEPPÄNEN

---

Bakom ofta återkommande övre luftvägsinfektioner finns oftast andra orsaker än immunbrist. Lungsjukdomar, såsom astma och kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL), systemsjukdomar, sekundära immunbristsjukdomar som HIV, hematologiska maligniteter och läkemedelsbehandlingar som tär på immunförsvaret och ökar risken för infektioner i nedre luftvägarna. Det är viktigt att utreda en möjlig primär immunbrist hos en patient som ideligen insjuknar i pneumonier eller andra allvarliga infektionssjukdomar. Tecken på en primär det vill säga genetisk immunbrist är till exempel återkommande pneumonier, pneumonier orsakade av en ovanlig mikroob, andra allvarliga infektioner, samtliga eller tidigare hematologiska eller organspecifika inflammatoriska sjukdomar, inflammatoriska tarmsjukdomar, generaliserade bronkiektasier eller immunbrist hos en nära släkting. De vanligaste immunbristerna hos den vuxna befolkningen är antikroppsbrister och de verkar vara vanligare i Finland än i andra länder. Genom tidig diagnos och rätt behandling vid immunbrist förbättras patientens överlevnadsprognos med flera decennier.

Diagnostiken av sällsynta genetiska immunbristsjukdomar har blivit effektivare. Också i Finland hittar vi nya monogena immunsjukdomar i allt snabbare takt. Klinikerns viktigaste arbetsredskap är noggrann anamnes, där tyngdpunkten ligger på dels de infektions- och inflammationssjukdomar som patienten haft under sitt liv, dels släktanamnesen. Till standardundersökningarna hör fullständig blodbild, IgG, IgA, IgM, IgE och kombinationstest för HIV. Den fortsatta utredningen sker inom den specialiserade sjukvården, och för vuxna hos infektionsläkaren.

Att upptäcka infektionskänslighet och brister i immunförsvaret kan rädda liv. Den stigande medelåldern hos befolkningen, kroniska sjukdomar såsom diabetes och hematologiska sjukdomar hos äldre samt medicinska interventioner som tär på immunförsvaret leder till sekundär infektionskänslighet. Behandling av lymfom, reumatologiska sjukdomar eller hematologiska sjukdomar ökar infektionskänsligheten, vilket utgör en betydande hälsorisk. Genom att identifiera och behandla infektionskänsligheten kan man i betydande utsträckning förbättra patientens prognos och hälsotillstånd. Globalt sett är HIV den vanligaste sjukdomen som förstör immunförsvaret. Tidig diagnos och

behandling av HIV bryter smittokedjan från patient till patient.

Diagnostiken, behandlingen och identifieringen av nya sjukdomsformer av primär, det vill säga genetisk, immunbrist utvecklas snabbt (1–5). Identifiering, noggrann diagnostik och rätt behandling ökar patienternas livslängdsprognos rentav med flera decennier samtidigt som deras livskvalitet förbättras och behovet av dyr sjukhusvård minskar (5–7). Tidigare anamnes och släktanamnes är de viktigaste faktorerna vid bedömning av behovet

## SKRIBENTERNA

**Timi Martelius**, MD är specialläkare i inre medicin och infektionssjukdomar vid sektionen för infektionssjukdomar vid HUCS Inflammationscentrum.

**Mikko Seppänen** är docent i inre medicin och specialist i infektionssjukdomar. Han verkar som avdelningsöverläkare vid Centrum för sällsynta sjukdomar (HAKE) på Barn- och ungdomssjukhuset och vid sektionen för infektionssjukdomar vid HUCS Inflammationscentrum.

Tabell I. Varningstecken vid primär immunbrist.

• Det finns en känd immunbrist i släkten.
• Patienten har behandlats tre eller flera gånger för pneumoni på sjukhus eller pneumonin är radiologiskt verifierad.
• Patienten har haft luftvägsinfektioner som krävt fyra antibiotikabehandlingar om året.
• Patienten har haft två allvarliga bakterieinfektioner (till exempel meningit, sepsis, osteomyelit).
• Infektionen orsakas av en mikrob som vanligtvis orsakar infektioner enbart hos immunsupprimerade.
• Patienten har upprepade dålig respons på sedvanlig antibiotikabehandling.
• Patienten har ovan beskriven infektionskänslighet och kronisk diarré och/eller en ansamling av autoimmuna sjukdomar.

för fortsatt utredningar av en patients infektionskänslighet och immunförsvaret (Tabell I). Om någon i släkten har påvisat immunbrist, ökar risken för patienten tiofaldigt. En patient med återkommande svåra och djupa infektioner måste utredas. När anamnesen är noggrant beskriven i remissen, kan man utifrån den dra långtgående slutsatser om den immunologiska skadans natur och djup och mer exakt bestämma de fortsatta undersökningarna.

Till exempel vid återkommande övre luftvägsinfektioner och ytliga bakterieinfektioner i huden eller urinvägarna hittar man mycket sällan primär immunbrist. Djupgående immunologiska utredningar ska i regel undvikas om patienten inte har något som tyder på en ovanlig infektionsbenägenhet i anamnesen (8).

### Vilka luftvägsinfektioner tyder på immunbrist?

#### *Återkommande infektioner i övre luftvägarna*

Incidensen av infektionssjukdomar minskar med åldern. Spädbarn och barn i lekåldern kan ha 10–12 övre luftvägsinfektioner per år, medan en vuxen i snitt har 2–4 förkylningar årligen (9). Då infektionsutbudet är stort kan småbarnsföräldrar insjukna i 5–8 virusinfektioner om året utan att ha försämrat immunförsvaret. Patogenesen vid kronisk rinosinuit är oftast allergisk-inflammatorisk. Allergisk snuva och näspolypos ökar betydligt incidensen av bakteriell sinuit (10, 11). Om en patient haft flera okomplicerade övre luftvägsinfektioner utan en enda lunginflammation eller någon annan allvarlig allmäninfektion, tyder det på ett fungerande immunförsvaret. I sådana fall behövs sällan immunologiska

utredningar. I jämförelse med den övriga befolkningen är allergiker, astmatiker, rökare och deprimerande personer oftare sjuka, och de har eventuellt också allvarligare luftvägsinfektioner (10). Bakom återkommande infektioner i övre luftvägarna ligger alltså sällan en genetisk sjukdom om patienten inte också haft lunginflammation eller andra invasiva infektioner (11, 12).

En majoritet av de patienter som diagnostiseras med immunbrist i vuxenålder har trots allt just "vanliga" bakteriella luftvägsinfektioner. En enskild allvarlig sjukhusepisod för en patient med immunbrist skiljer sig oftast från det normala bara vad beträffar infektionsanamnesen. Om en patient berättar att hen har haft återkommande allvarliga bakterieinfektioner, bör anamnesens tillförlitlighet bedömas noga och diagnos ställas på ett så tidigt stadium som möjligt (8). Enbart utifrån anamnesen är det svårt att bedöma om patienten haft en pneumoni eller en bronkit. Om man i öppenvården misstänker pneumoni hos en patient som har återkommande bakteriella infektioner, bör misstanken verifieras med lungröntgen. Numera är klinikerna bra på att misstänka immunbrist i extrema fall då återkommande pneumonier lett till sjukhusvistelse eller i samband med mycket avvikande opportunistiska infektioner.

#### *Återkommande pneumonier*

En pneumoni är en allvarlig och ofta livsfarlig infektion <http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/suositus?id=hoi50100>. Hög ålder, rökning, stor alkoholkonsumtion och därtill hörande kroniska sjukdomar såsom astma, KOL, hjärt-, lever- och njursjukdomar ökar risken för pneumonier (13). Vid återkommande pneumokockinfektioner (pneumoni,

meningit, sepsis) bör man alltid utesluta HIV, antikropps- och komplementbrist. I en isländsk studie av återkommande pneumokockinfektioner i en HIV-negativ nationell patientkohort upptäcktes primär eller till en hematologisk sjukdom sekundär antikroppsbrist hos 50 procent av barnen och 54 procent av de vuxna. I övriga fall konstaterades bl.a. aspleni, alkoholism, KOL, malnutrition, deletionssyndrom, anatomiska orsaker och maligniteter (14).

#### *Anomalier i luftvägarna och återkommande pneumonier*

Gastroesofagal reflux (GER) ökar risken för pneumonier (15). Hur behandling av GER påverkar risken för återkommande pneumonier är tyvärr osäkert (16). Om en pneumoni återkommer i samma lob ska man misstänka lungsekvestering, lokala bronkiektasier eller tumörer som täpper till bronchus. En tidigare pneumoni kan ha skadat lungan och orsaka bronkiektasier och ansamling av slem i luftvägarna, vilket i sin tur höjer risken för en ny pneumoni. Orsaken till bronkiektasier i mer än en lob kan vara lokal (t.ex. dyskinesi i cilierna eller cystisk fibros) eller systemisk, det vill säga primär immunbrist eller störning i regleringen av immunsystemet (t.ex. allergisk bronkopulmonell aspergillos) (17). Av vuxna bronkiektasiapatienter som haft lunginfektion har 6–11 procent också primär immunbrist. De flesta har en vanlig variabel immunbrist (CVI) eller någon annan hypogammaglobulinemi (18). Eftersom prognosen förbättras avsevärt av noggrann diagnos och behandling av immunbristen, anser författarna till denna artikel att IgG, IgA, IgM och IgE ska mätas hos alla vuxna med generaliserad bronkiektasi. Vid behov ska de remitteras vidare till en läkare med specialkompetens inom immunbristsjukdomar.

#### **Inflammatoriska sjukdomar som predisponerar för pneumonier**

Ohälsosamma levnadsvanor och inflammatoriska sjukdomar i luftvägarna kan öka lungsjukdomsprevalensen. Rökning, KOL, astma, atopi och näspolypos ökar mottagligheten för infektioner. Till exempel astma ökar risken för pneumokockorsakade pneumonier med en riskkvot på 2,2–3,1 och står för 11–17 procent av invasiva pneumokocksjukdomar i befolkningen (12). Vid atopi utan astma ser man samma fenomen med dubbelt så stor

riskkvot. Vid antikroppsdefekter och andra primära immunbrister ser man också astma eller lungsjukdomar som i hög grad påminner om astma. Till reumatiska sjukdomar som afficerar luftvägarna, exempelvis Sjögrens syndrom, hör torr trakea och benägenhet för bronkiektasier, som i sin tur höjer risken för pneumonier (19).

#### **Exempel på sekundära immunbrister som predisponerar för pneumonier**

Sekundär immunbrist, det vill säga ökad infektionsbenägenhet som beror på andra sjukdomar eller medicinsk vård av sådana, är betydligt vanligare än primär.

#### *HIV-infektion*

Globalt sett är HIV den vanligaste immunbristsjukdomen. Förargligt ofta upptäcks sjukdomen först då den progredierat till aids och patienten har så kallade opportunistiska infektioner. HIV-patienter har större risk för pneumokockinfektioner än normalbefolkningen och därför anser vi att HIV bör undersökas hos alla pneumonipatienter (20). Pneumocystis jirovecii-pneumonier är en typisk opportunistisk infektion, som alltid kräver en utredning av HIV eller någon annan immunbrist. Det är viktigt att beakta möjligheten att en HIV-patient har tuberkulos, framför allt om patienten kommer från ett utvecklingsland, till exempel på en flyktingförläggning.

#### *Maligna sjukdomar och behandlingen av dem*

Ökad infektionskänslighet är förknippad med många hematologiska och lymfatiska maligniteter. Till exempel multipelt myelom eller kronisk lymfatisk leukemi (KLL) och långsiktig behandling av dem leder till att lymfocyternas funktion störs och till hypogammaglobulinemi,

De flesta som insjuknar i återkommande övre luftvägsinfektioner lider inte av immunbrist.

Patienter med primär immunbrist har vanligen också allvarliga infektioner och ofta andra inflammatoriska sjukdomar.

Immunglobulinsubstitution eller hematologiska transplantationer kan förbättra patientens prognos och livskvalitet betydligt.

**Tabell II. Klinisk statusundersökning vid misstänkt immunbrist.**

<b>Släktanamnes:</b>
• Har någon nära anhörig diagnostiserats med immunbrist?
• Har någon i släkten varit infektionskänslig?
• Har någon i släkten avlidit i en infektion i tidig ålder?
• Har någon i släkten gift sig med sin kusin?
<b>Barndom och ungdom:</b>
• Tillväxt och utveckling
• Infektionsproblem
• Sjukhusvistelser på grund av infektioner?
• Ingrepp i öron, näsa, hals eller lunga
• Daghem
• Militärtjänst
<b>Allergier</b>
<b>Rökning</b>
<b>Andra sjukdomar</b>
• Astma
• Näspolypos
• Autoimmuna sjukdomar (till exempel ITP)
• Tarmsjukdomar/diarré
<b>Infektioner</b>
• Antal
• Pneumonier
• Radiologiskt verifierade?
• Mikrobiologi?
• Sinuiter
• Radiologiskt verifierade?
• Ingrepp
• Herpes, vårtor/kondylom
• Svampinfektion
• Infektioner som behandlats på sjukhus
• Antibiotikabehandling
<b>Vaccinering</b>

vilket i sin tur ökar risken för pneumonier. I slutskedet av KLL kan en betydande rubbning av den cellmedierade immuniteten uppkomma och känsligheten för opportunistiska infektioner öka i samma utsträckning som vid HIV-infektion. Behandling av ett recidiverat lymfom leder ofta till permanenta störningar i lymfocyternas mognad och till infektionskänslighet. Patienter med återkommande invasiva vanliga luftvägsinfektioner, som behandlats för lymfom, har multipelt myelom eller kronisk lymfatisk leukemi ska utredas för antikroppshalter och vaccinsvar (21). Nya hematologiska och onkologiska behandlingar har förbättrat prognosen för många sjukdomar, men de har inte kunnat eliminera den anknyttande infektionskänsligheten. I och med utvecklingen inom hematologi och onkologi finns det en växande population patienter, vars immunförsvaret kan vara skadat eller vars infektionskänslighet kan vara en betydande hälsorisk.

### Exempel på sjukdomar som modifierar immunförsvaret

För behandlingen av organ- och stamcells transplantationer, solida maligna tumörer, reumatiska sjukdomar och inflammatoriska tarmsjukdomar finns det i dag ett växande utbud av läkemedel som påverkar olika faser av immunförsvaret. Till exempel de läkemedelskombinationer som används vid reumatiska sjukdomar kan orsaka en immunologisk skada, där en långsamt progredierande lymfopeni och hypogammaglobulinemi upptäcks först efter återkommande pneumonier. Det är också möjligt att en reumatisk sjukdom i sig, exempelvis SLE, ökar infektionskänsligheten. Läkemedel som modifierar immunologin kan orsaka långvarig skada på en enskild del av immunförsvaret. Till exempel rituximab kan minska antalet B-lymfocyter långvarigt och på så sätt öka risken för pneumonier (22, 23). Vi ska inte heller glömma bort att de biologiska läkemedel som används vid reumatiska sjukdomar är förknippade med risk för både pneumoni och tuberkulos. (24).

### Exempel på primära immunbristsjukdomar

Merparten (> 90 procent) av alla vuxna som diagnostiseras med primär immunbrist har en antikroppsdefekt, där den mest frekventa sjukdomsgruppen är vanlig variabel immunbrist (common variable immunodeficiency, CVI) (25). Enligt definitionen är halterna

---

av två huvudgrupper (IgA, IgG, IgM) och svaret på åtminstone polysackaridvaccin betydligt nedsatt (26, 27). Den genetiska etiologin bakom CVI är känd bara hos 10–15 procent av patienterna och sjukdomens uppkomstmekanism är i huvudsak okänd. I sjukdomsgruppen CVI ingår flera olika tillstånd av mycket varierande svårighetsgrad. Trots att det är fråga om en genetisk sjukdom varierar tidpunkten för debuten mycket, och de flesta insjuknar först som vuxna. Inom HUCS-sjukvårdsområde och i Finland pågår en utredning om sjukdomens prevalens. Den har visat att prevalensen är 3–5 gånger så stor som i någon annan internationell bedömning eller något annat immunbristregister i världen (M. Seppänen, muntlig information). Patienterna har vanligtvis bakterieinfektioner i luftvägarna (pneumonier, bronkopneumonia, akuta purulenta sinuiter och otiter) där upphovsmikroben i de flesta fall är av arten pneumokock, hemofilus eller moraxella. En del av patienterna har kronisk diarré och hematologiska eller fokala autoimmuna sjukdomar, som idiopatisk trombocytopeni, sköldkörtelsjukdomar eller gallgångsinflammation (26, 28). Det specifika serologiska svaret på vaccin och infektioner är tydligt försvagat eller saknas hos CVI-patienter. Tidig upptäckt, modern diagnostik och intensiv behandling med immunoglobulin påverkar i hög grad patientens levnadsprognos och förlänger den med över 30 år jämfört med en patient som inte får behandling (28).

### *Sällsynta monogena sjukdomar*

Till dags dato finns cirka 300 monogena immunbrister beskrivna. De flesta av dem är mycket sällsynta. De senaste åren har moderna gendiagnostiska metoder möjliggjort exakt diagnostik av dessa sjukdomar. Ibland kan också en vuxen patient diagnostiseras med en sällsynt monogen immunbrist (29). I dessa fall är diagnosen antingen kraftigt fördröjd eller sjukdomens naturliga förlopp långsamt (till exempel monogena antikroppsdefekter, GATA 2-genmutation). I vissa fall orsakar mutationen endast en partiell funktionell störning (så kallade hypomorfa mutationer). Enligt statistik från HUCS är autosomt dominant nedärvd GATA 2-brist den vanligaste monogena immunbristen hos vuxna. Till GATA 2 hör en ökad infektionskänslighet för pneumonier, atypiska mykobakterier, HPV-, HSV-, EBV- och CMV-infektioner, B- och NK-cytopeni och monocytopeni i blodet samt en hereditär benägenhet för myelodys-

plasi, atypisk anemi och maligniteter i den myeloiska cellinjen (AML, KMML). Ibland har patienten också alveolär proteinos och lymfödem (30, 31). När patienten exponeras för infektioner kan det påverka tidpunkten för när immunbristen manifesterar sig kliniskt. Ett exempel är TLR3-mutationen, där HSV-1 manifesterar sig primärt som encefalit, som ibland kan recidivera (32). Till och med för en specialist inom området kan det vara svårt att komma i håg alla sällsynta sjukdomar och det viktigaste är att vara medveten om möjligheten av primär immunbrist om patienten har ovanliga infektioner.

### **I praktiken: bra anamnes är en viktig undersökning!**

Bedömningen av patientens infektionskänslighet grundar sig på anamnesen (Tabell I). Särskilt viktigt är det att se till patientens hela sjukdomshistoria. Om patienten har återkommande allvarliga infektioner eller något som tyder på komplikationer efteråt bör hen hänvisas till ytterligare undersökningar. Symtomens begynnelse datum kan också ge information om störningens natur: var patienten infektionskänslig redan i den tidiga barndomen, i skoleldern eller under armétiden? Om patienten är diagnostiserad med idiopatisk trombocytopeni, autoimmun trombocytopen purpura, någon annan immunologisk cytopeni eller cytopeni av okänd natur och personen först som vuxen insjuknat i återkommande allvarliga infektioner ska hen remitteras för fortsatta utredningar. Det är viktigt att också klarlägga om det i patientens släkt har diagnostiserats någon immunbristsjukdom. Det är också bra att utreda om patientens föräldrar kan tänkas vara släkt med varandra.

Faktorer som predisponerar för luftvägsinfektioner såsom astma, allergier och rökning ska kartläggas. Hur många infektioner och vilken typ av infektioner? Har pneumonin diagnostiserats radiologiskt och har patienten vårdats på sjukhus? Har tillfrisknandet tagit ovanligt lång tid eller har det varit fråga om en ovanlig mikroorganism? Stor konsumtion av antibiotika kan tyda på immunbrist, men det kan också vara ett tecken på att den behandlande läkaren skriver ut antibiotika på lösa grunder.

### **Möjliga kliniska fynd**

I den kliniska undersökningen kontrollerar man munnen och svalget, vid behov också öronen, auskulterar lungorna och palperar

---

magen och lymfkörtlarna. Huden ska inspekteras. Nedan följer en lista på statusfynd som du ska söka efter:

- Rassel i lungorna eller ett unilateralt auskultationsfynd
- Förstorade lymfkörtlar
- Storleken på lever och mjälte, tumörer?
- Purulent nässekret, vätska i mellanörat
- Torsk, leukoplaki, tonsiller
- I vilket skick tänderna och tandköttet är
- Utslag, abscesser, herpes, vårtor, mollusker.

Patienter med antikroppsbrist har inte nödvändigtvis utpräglat avvikande statusfynd, utom vid lymfatisk hyperproliferation då förstörd mjälte eller förstörade lymfkörtlar kan påträffas. Vid kombinerade immunbrister kan man stöta på ovanliga infektionsfynd. Vid vissa sällsynta immunbristsyndrom kan patientens habitus ha patognomoniska drag i ansikte, hår eller tänder. Dessa är uppräknade till exempel i HNS anvisningar för diagnosering av immunbristsjukdomar. ([http://www.hus.fi/ammattilaiselle/hoito-ohjeet/infektio-ohjeet/Documents/Perinnollisen\\_vasta-ainepuutosepailyn\\_tutkiminen\\_2012\\_MS\\_TM\\_1.pdf](http://www.hus.fi/ammattilaiselle/hoito-ohjeet/infektio-ohjeet/Documents/Perinnollisen_vasta-ainepuutosepailyn_tutkiminen_2012_MS_TM_1.pdf))

### Laboratoriediagnostik i primärvården

Primära laboratorieundersökningar är: fullständig blodbild, kombinationstest för HIV (HIVAgAb) och immunglobulinernas huvudklasser IgG, IgA, IgM och IgE. Lägg märke till att immunglobulinnivåerna exempelvis under och direkt efter en allvarlig pneumokockpneumoni kan vara låga på grund av att de har förbrukats. Låg IgG-nivå under akutfasen ska därför kontrolleras en månad senare. Om det finns en klar sekundär orsak till lågt IgG, till exempel medicinering, är det bäst att kontrollera läget på nytt efter att orsaken korrigerats.

### När remittera till den specialiserade sjukvården?

En tydligt avvikande infektionsanamnes ska utredas. Om man starkt misstänker klinisk immunbrist, till exempel då patienten haft opportunistiska infektioner eller återkommande livshotande invasiva infektioner, är en remiss till den specialiserade sjukvården befogad också när laboratorie- och statusundersökningen ger normala fynd. I Finland görs undersökningarna på barn- och infektionssjukhusen.

Också behovet och uppföljningen av immunglobulinsubstitution för patienter med antikroppsbrist bedöms inom den specialiserade sjukvården. En majoritet av patienter med primär antikroppsbrist behandlas numera med subkutana immunglobulininjektioner som patienten själv tar hemma en gång i veckan. Om patienten får en banal bakterieinfektion kan de diagnostiseras inom primärvården och behandlas med sedvanliga antibiotika (tröskeln för att ta odlingsprover och göra radiologiska undersökningar bör dock vara låg). En del av patienterna behöver enligt vår erfarenhet en längre antibiotikakur än normalt.

**Timi Martelius**  
[timi.martelius@hus.fi](mailto:timi.martelius@hus.fi)

**Mikko Seppänen**  
[mikko.seppanen@hus.fi](mailto:mikko.seppanen@hus.fi)

*Bindningar:*

*Timi Martelius:*

*Kongressresor: Baxter, Octapharma, Nordisk Infucare och CSL Behring*

*Mikko Seppänen:*

*Kongressresor: Baxter, Octapharma och CSL Behring*

*Konsultuppdrag: Octapharma och Sanquin*

### Referenser

1. Joshi AY, Iyer VN, Hagan JB, St Sauver JL, Boyce TG. Incidence and temporal trends of primary immunodeficiency: a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc.* 2009;84:16–22.
2. Ludviksson BR, Sigurdardottir ST, Johannsson JH, Haraldsson A, Hardarson TO. Epidemiology of Primary Immunodeficiency in Iceland. *J Clin Immunol.* 2014 Oct 15. [Epub ahead of print]
3. Flanagan SE, Haapaniemi E, Russell MA, Caswell R, Lango Allen H, De Franco E, McDonald TJ, Rajala H, Ramelius A, Barton J, Heiskanen K, Heiskanen-Kosma T, Kajosaari M, Murphy NP, Milenkovic T, Seppänen M, Lernmark Å, Mustjoki S, Otonkoski T, Kere J, Morgan NG, Ellard S, Hattersley AT. Activating germline mutations in STAT3 cause early-onset multi-organ autoimmune disease. *Nat Genet.* 2014 Aug;46:812–814.
4. Dobbs K, Domínguez Conde C, Zhang SY, Parolini S, Audry M, Chou J, Haapaniemi E, Keles S, Bilic I, Okada S, Massaad MJ, Rounioja S, Alwahadneh AM, Serwas NK, Capuder K, Çiftçi E, Felgentreff K, Ohsumi TK, Pedergnana V, Boisson B, Haskoğlu Ş, Ensari A, Schuster M, Moretta A, Itan Y, Patrizi O, Rozenberg F, Lebon P, Saarela J, Knip M, Petrovski S, Goldstein DB, Parrott RE, Savas B, Schambach A, Tabelini G, Bock C, Chatila TA, Comeau AM, Geha RS, Abel L, Buckley RH, İlkinciogulları A, Al-Herz W, Helminen M, Doğu F, Casanova JL, Boztuğ K, Notarangelo LD. Inherited DOCK2 Deficiency in Patients with Early-Onset Invasive Infections. *N Engl J Med.* 2015 Jun 18;372:2409–22.
5. Dvorak CC, Hassan A, Slatter MA, Hönig M, Lankester AC, Buckley RH, Pulsipher MA, Davis JH, Güngör T, Gabriel M, Blessing JH, Bunin N, Sedlacek P, Connelly JA, Crawford DF, Notarangelo LD, Pai SY, Hassid J, Veys P, Gennery AR, Cowan MJ. Comparison of outcomes of hematopoietic stem cell transplantation without chemotherapy conditioning by using matched sibling and unrelated donors for treatment of severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Oct;134:935–943.

6. Chapel HI, Lucas M, Lee M, Bjorkander J, Webster D, Grimbacher B, Fieschi C, Thon V, Abedi MR, Hammarstrom L. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood*. 2008 Jul 15;112:277–286.
7. Lucas M1, Lee M, Lortan J, Lopez-Granados E, Misbah S, Chapel H. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jun;125:1354–1360.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2010.02.040. Epub 2010 May 14.
8. Hautala T, Seppänen M: Aikuisen infektiotauttius. *Duodecim: Lääkärin tietokanta*
9. Monto AS. Studies of the community and family: acute respiratory illness and infection. *Epidemiol Rev*. 1994;16:351–373.
10. Juhn YJ. Risks for infection in patients with asthma (or other atopic conditions): is asthma more than a chronic airway disease? *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Aug;134:247–257.
11. Hytönen M, Suvilehto J, Seppänen M, Pirilä T, Numminen J. Aikuisen äkillisen sivuontelotulehduksen diagnostiikka ja hoito. *Suomen Lääkärilehti* 2011;39:2837–41.
12. Suvilehto J, Hytönen M, Seppänen M, Pirilä T, Numminen J. Aikuispotilaan pitkäaikaisen sivuontelotulehduksen hoito nojaa omahoitoon. *Suomen Lääkärilehti* 2011;40: 2933–39.
13. Torres AI, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax*. 2013 Nov;68:1057–65.
14. Einarsdóttir HM, Erlendsdóttir H, Kristinsson KG, Gottfredsson M. Nationwide study of recurrent invasive pneumococcal infections in a population with a low prevalence of human immunodeficiency virus infection. *Clin Microbiol Infect*. 2005 Sep;11:744–749.
15. Hu X, Lee JS, Pianosi PT, Ryu JH. Aspiration-related pulmonary syndromes. *Chest*. 2015 Mar;147:815–823.
16. Gaude GS. Pulmonary manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Ann Thorac Med* 2009;4:115–123.
17. Bilton D. Update on non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Curr Opin Pulm Med* 2008;14:595–599.
18. Shoemark A, Ozerovitch L, Wilson R. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. *Resp Med* 2007;101:1163–70.
19. Mira-Avendano IC1, Abril A2. Pulmonary manifestations of Sjögren syndrome, systemic lupus erythematosus, and mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015 May;41:263–277.
20. Harboe ZB, Larsen MV, Ladelund S, Kronborg G, Konradsen HB, Gerstoff J, Larsen CS, Pedersen C, Pedersen G, Obel N, Benfield T. Incidence and risk factors for invasive pneumococcal disease in HIV-infected and non-HIV-infected individuals before and after the introduction of combination antiretroviral therapy: persistent high risk among HIV-infected injecting drug users. *Clin Infect Dis*. 2014 Oct 15;59:1168–76. doi: 10.1093/cid/ciu558. Epub 2014 Jul 17.
21. Seppänen M. Immunoglobulin G treatment of secondary immunodeficiencies in the era of novel therapies. *Clin Exp Immunol*. 2014;178 Suppl 1:10–13.
22. Kaplan B1, Kopyltsova Y2, Khokhar A3, Lam F4, Bonagura V5. Rituximab and immune deficiency: case series and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014 Sep-Oct;2:594–600.
23. Roberts DM1, Jones RB2, Smith RM2, Alberici F3, Kumaratne DS4, Burns S2, Jayne DR2. Immunoglobulin G replacement for the treatment of infective complications of rituximab-associated hypogammaglobulinemia in autoimmune disease: a case series. *J Autoimmun*. 2015;57:24–29.
24. Salonen J. Sairauksien ja lääkehoidon aiheuttama infektiotauttius. *Suomen Lääkärilehti* 2014;69:953–960.
25. Grimbacher B; ESID Registry Working Party. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry 2014. *Clin Exp Immunol*. 2014;178 Suppl 1:18–20. doi: 10.1111/cei.12496.
26. Gathmann B, Mahlaoui N; CEREDIH, Gérard L, Oksenhendler E, Warnatz K, Schulze I, Kindle G, Kuijpers TW; Dutch WID, van Beem RT, Guzman D, Workman S, Soler-Palacín P, De Gracia J, Witte T, Schmidt RE, Litzman J, Hlavackova E, Thon V, Borte M, Borte S, Kumararatne D, Feighery C, Longhurst H, Helbert M, Szaflarska A, Sediva A, Belohradsky BH, Jones A, Baumann U, Meyts I, Kutukculer N, Wågström P, Galal NM, Roesler J, Farmaki E, Zinovieva N, Ciznar P, Papadopoulou-Alataki E, Bienemann K, Velbri S, Panahloo Z, Grimbacher B; European Society for Immunodeficiencies Registry Working Party. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Jul;134:116–126. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1077. Epub 2014 Feb 28.
27. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol*. 1999;9:190–197.
28. Chapel H, Lucas M, Patel S, Lee M, Cunningham-Rundles C, Resnick E, Gerard L, Oksenhendler E. Confirmation and improvement of criteria for clinical phenotyping in common variable immunodeficiency disorders in replicate cohorts. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:1197–98.
29. Nelson KS, Lewis DB. Adult-onset presentations of genetic immunodeficiencies: genes can throw slow curves. *Curr Opin Infect Dis*. 2010;23:359–364.
30. Spinner MA1, Sanchez LA, Hsu AP, Shaw PA, Zerbe CS, Calvo KR, Arthur DC, Gu W, Gould CM, Brewer CC, Cowen EW, Freeman AF, Olivier KN, Uzel G, Zelazny AM, Daub JR, Spalding CD, Claypool RJ, Giri NK, Alter BP, Mace EM, Orange JS, Cuellar-Rodriguez J, Hickstein DD, Holland SM. GATA2 deficiency: a protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity. *Blood*. 2014;6:123:809–821.
31. Dickinson RE1, Milne P, Jardine L, Zandi S, Swierczek SI, McGovern N, Cookson S, Ferozepurwalla Z, Langridge A, Pagan S, Gennery A, Heiskanen-Kosma T, Hämäläinen S, Seppänen M, Helbert M, Tholouli E, Gambineri E, Reykdal S, Gottfredsson M, Thaventhiran JE, Morris E, Hirschfield G, Richter AG, Jolles S, Bacon CM, Hambleton S, Haniffa M, Bryceson Y, Allen C, Prchal JT, Dick JE, Bigley V, Collin M. The evolution of cellular deficiency in GATA2 mutation. *Blood*. 2014;6:123:863–874.
32. Lim HK1, Seppänen M1, Hautala T1, Ciancanelli, Itan Y1, Lafaille FG1, Dell W1, Lorenzo L1, Byun M1, Pauwels E1, Rönnelid Y1, Cai X1, Boucherit S1, Jouanguy E1, Paetau A1, Lebon P1, Rozenberg F1, Tardieu M1, Abel L1, Yildiran A1, Vergison A1, Roivainen R1, Etzioni A1, Tienari PJ1, Casanova JL2, Zhang SY2. TLR3 deficiency in herpes simplex encephalitis: high allelic heterogeneity and recurrence risk. *Neurology*. 2014;18:83:1888–97. [http://www.hus.fi/ammattilaiselle/hoito-ohjeet/infektio-ohjeet/Documents/Perinnollisen\\_vasta-aineputosepailyntutkiminen\\_esh\\_2012\\_MS\\_2.pdf](http://www.hus.fi/ammattilaiselle/hoito-ohjeet/infektio-ohjeet/Documents/Perinnollisen_vasta-aineputosepailyntutkiminen_esh_2012_MS_2.pdf)

## Summary

### **Recurring pulmonary disease – when to suspect immunodeficiency in adults**

*Pulmonary diseases, medical immunosuppression, HIV infection, malignancies, and primary genetic immunodeficiencies raise the risk for pneumonia. Other clues to primary immunodeficiency include autoimmune diseases, enteritis, bronchiectasis, and family history. Over 90% of primary immunodeficiencies diagnosed in adulthood are antibody deficiencies, for which immunoglobulin therapy reduces both mortality and morbidity. Diagnosis of rare genetic immunodeficiencies and discovery of new gene defects have both improved. Patient history including lifetime infections, autoimmune diseases, and family history is the most important tool, along with valuation including HIV testing, immunoglobulin A, M, G, E, and blood count with differential. Further evaluation in adults is the task of an infectious-disease specialist.*