

Statusartikel

Diagnostik af immundefekter

Hans Jakob Hartling¹, Johanne Hjort Baatrup², Jakob Thaning Bay³, Jens Magnus Jensen^{4, 5}, Kristian Assing⁶ & Hanne V. Marquart¹

1) Afdeling for Klinisk Immunologi, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 2) Klinisk Immunologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, 3) Klinisk Immunologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, 4) Blodbank og Immunologi, Aarhus Universitetshospital Skejby, 5) Molekylær Medicinsk Afdeling (MOMA), Aarhus Universitet, 6) Klinisk Immunologisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger 2026;188:V10250786. doi: 10.61409/V10250786

HOVEDBUDSKABER

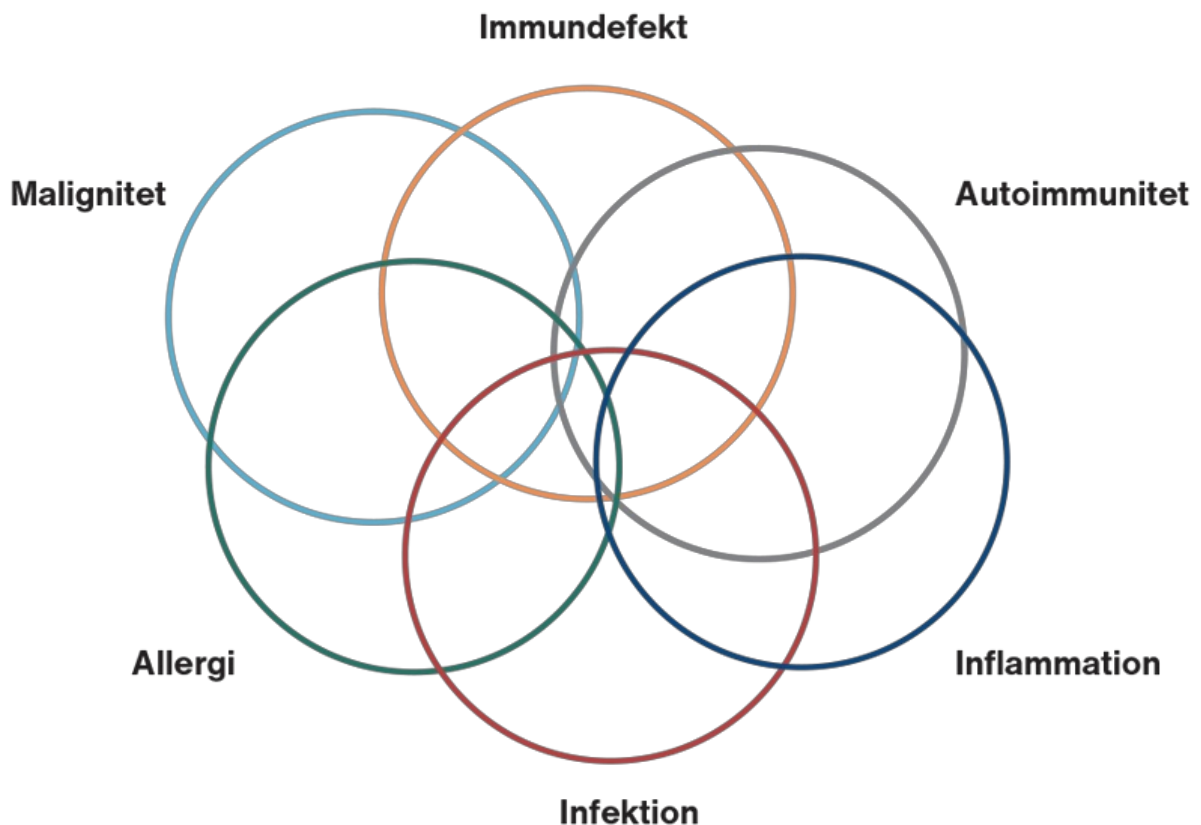
- Viden om primære immundefekter (PID) ekspanderer på baggrund af forbedret genetisk og immunologisk diagnostik.
- Præcis diagnostik er afgørende for målrettet behandling af PID.
- Helgenomsekventering og immunologiske funktionelle analyser muliggør målrettet behandling og forbedret prognose for patienter med PID.

Vores viden om primær immundefekt (PID) er steget markant de seneste 10-15 år som følge af den teknologiske udvikling inden for genetiske og immunologiske analysemetoder. Det har muliggjort en mere præcis diagnostik med påvisning af, hvilke molekyler eller signaleringsveje i immunsystemet der udviser manglende eller ændret funktion. Præcis diagnostik er en forudsætning for at tilbyde målrettet behandling, f.eks. i form af biologiske lægemidler, gentterapi og andre former for præcisionsterapi. PID som sygdomsgruppe er relativt hyppig (ca. 1:1.200 levendefødte), men består af mange forskellige sjældne tilstande, så diagnostik og behandling i dag oftest er en kompleks specialistopgave [1-4].

Hos patienter med PID er dele af immunsystemet svækket som følge af medfødte primære fejl i immunsystemet. Symptomerne kan vise sig tidligt i livet eller debutere senere. Det har gennem mange år været velkendt, at patienter med immundefekt ikke kun præsenterer sig med øget modtagelighed for infektioner, men også med en række noninfektiose kliniske manifestationer, såkaldte immundysregulatoriske tilstande, der inkluderer autoimmunitet, inflammatorisk sygdom, allergi/svær atopi, knoglemarvsvdysfunktion, benign såvel som malign lymfoproliferativ sygdom og en generel øget risiko for malignitet (**Figur 1**) [6]. Man har derfor valgt at samle den brede gruppe af patienter med PID og/eller immundysregulation under betegnelsen inborn errors of immunity (IEI) [1, 4], som omfatter alle immundefekter på genetisk baggrund, både monogene og polygenetiske tilstande. Det er ikke altid muligt at påvise en enkeltstående genetisk ætiologi hos patienter med PID, og man anvender da kliniske og parakliniske diagnostiske kriterier [7]. Hvor der ikke findes en (mono)genetisk årsag, er ætiologien antagelig multifaktoriel med et komplekst sammenspil mellem (poly)genetiske prædispositioner, miljøfaktorer og epigenetiske faktorer [8]. Der ses også fænokopier, hvor immundefektlignende sygdom opstår på baggrund af somatiske mutationer eller autoantistoffer rettet mod specifikke molekyler, der hæmmer normal immunfunktion [9]. Der er nu identificeret næsten 600 forskellige IEI-sygdomme [2, 4], og tallet stiger, i takt med at genetisk undersøgelse bliver bedre, billigere og mere tilgængelig. Denne udvikling stiller større krav til den immunologiske diagnostik, da de genetiske fund bør bekræftes med funktionelle immunologiske analyser, så

man sikrer, at fundet har klinisk betydning.

FIGUR 1 Overlap og sammenspil mellem symptomer og tilstande hos patienter med primær immundefekt (PID)/inborn errors of immunity. Patienter med PID forekommer ikke udelukkende med infektioner, men kan debutere eller vise sig senere med autoimmunitet, inflammatorisk sygdom, allergi/svær atopi, (benign) lymfoproliferativ sygdom og malignitet. Størrelsen på cirklerne og overlappene repræsenterer ikke faktiske forhold, men er blot for at illustrere og pointere vigtigheden af symptomerne og disses overlap eller mangel på samme. Illustration er adapteret fra [5].



Primær immundefekt og immundysregulation

Det er vigtigt at være opmærksom på, at en del patienter med PID ikke nødvendigvis har svære eller recidiverende infektioner med heraf følgende risiko for udvikling af kronisk organskade.

Immundysregulatoriske manifestationer kan være debutsymptom eller udvikle sig med tiden. Det viser sig ofte ved påvirket immuntolerance i form af udtalt tendens til autoimmunitet, f.eks. cytopenier, arthritis og enteropati [10, 11]. Det kliniske PID/IEI-billede overlapper med de mere almindelige systemiske autoimmune tilstande, om

end det kliniske billede hos patienter med IEI ofte er mere komplekst med tendens til flere forskellige (og alvorlige) immundysregulatoriske manifestationer. Behandlingen af disse patienter er en balance mellem risikoen for infektion vs. behovet for immunmodulerende behandling ved f.eks. autoimmun sygdom. Måltrettet behandling med biologiske lægemidler specifikt rettet mod en påvist genetisk defekt har derimod ofte en udtalt effekt på de immundysregulatoriske symptomer uden at forværre patientens reducerede immunfunktion. Dette understreger behovet for præcis diagnostik [6].

En anden vigtig immundysregulatorisk manifestation er (benign) lymfoproliferation, hvor differentialdiagnosen over for malignt lymfom kan være vanskelig. Generelt er cancerrisikoen øget hos børn som voksne med immundefekt [12], hvorfor løbende screening for malignitet anbefales hos flere PID-patientgrupper, og tidlig knoglemarvstransplantation anbefales ved visse typer immundefekt hos børn. Bl.a. har visse grupper af patienter med antistofmangel, f.eks. ved common variable immunodeficiency, en øget hyppighed af malignt lymfom og ventrikelcancer [13, 14].

Immundefektdiagnostik

Mistanke om PID bygger på relevante kliniske og parakliniske fund, hvor man skal være opmærksom på, at der hyppigt forekommer stor klinisk variabilitet. Bl.a. kan varierende klinisk penetrans ses inden for familier med samme sygdomsfremkaldende genetiske variant, hvor nogle familiemedlemmer kan være asymptomatiske, mens andre kan have svær sygdom. Debut af sygdom kan forekomme i tidlig barndom, men en del PIDs debuterer først i voksenlivet. Klinisk undersøgelse og grundig familieanamnese er derfor vigtig.

Der findes forskellige udgaver af »advarselstegn« [15] på PID/IEI. Hos børn peger især diagnosticeret PID i familien, behov for i.v. antibiotika i tidlig barnealder og dårlig trivsel på en mulig immundefekt. Hos voksne bør man overveje PID ved infektioner med usædvanligt forløb, invasive infektioner eller infektioner, der responderer dårligt på relevant behandling samt autoimmun, granulomatøs og lymfoproliferativ sygdom og recidiverende inflammatoriske episoder [16]. Specielt bør kompleks symptomatologi rejse mistanke om PID/IEI. Parakliniske abnorme fund ved leukocyt- og differentieltælling samt nedsatte koncentrationer af IgA, IgM og/eller IgG (inklusive isoleret nedsat IgG1/2/3) kan være tegn på PID. Efter individuel vurdering kan desuden inkluderes analyse for bl.a. hiv, cytomegalovirus-/Epstein-Barr-virus-serologi, M-komponent, lungefunktion, røntgen eller højopløsnings-CT af thorax, autoantistoffer og af knoglemarv. Normale fund udelukker dog ikke PID.

Neonatal screening for svær T-celledefekt (eng.: severe combined immunodeficiency) på hælprøve er indført i Danmark i februar 2020 ved bestemmelse af niveauet af T-cell receptor excision circles. I disse tilfælde er det vigtigt at sikre tidlig relevant behandling med f.eks. knoglemarvstransplantation, genterapi eller thymustransplantation [17].

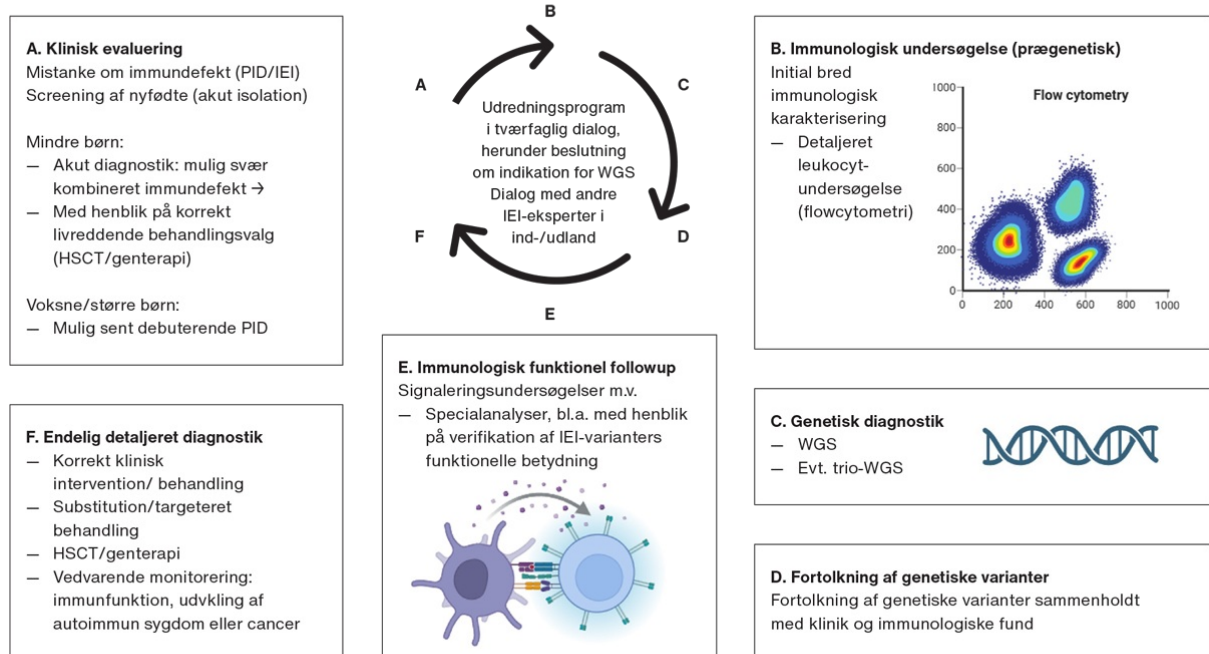
Immunologisk screening – prægenetisk

Ved mistanke om PID henvises patienten fra immundefektkyndige klinikere, oftest pædiatere og infektionsmedicinere, til klinisk immunologisk afdeling, der foretager en immunologisk karakterisering (**Figur 2**). Hertil anvendes standardiserede og oftest akkrediterede analyser (ISO 15189) [18]. Især anvendes flowcytometriske analyser, der muliggør identifikation af en lang række markører på cellernes overflade og intracellulært og dermed muliggør karakterisering af leukocyters differentiering og aktivering. Som minimum laves der en koncentrationsberegning af T-celler, B-celler og NK-celler suppleret af en mere dybdegående analyse af lymfocytsubpopulationer inklusive redegørelse af lymfocytternes opmodningsmønster og aktiveringsniveau [19]. Immunologisk karakteristisk af de myeloide cellers opmodningsmønster og

aktiveringsniveau [20] er også relevant, idet dysfunktion af innate immunceller har vist sig at have væsentlig betydning for de kliniske manifestationer ved IEI [20]. Den flowcytometriske markørundersøgelse kan afdække mulig reduceret eller manglende udvikling/opmodning af B- og T- celler [21]. Ved mistanke om B-celledysfunktion giver analysen indsigt i B-cellernes (manglende) evne til skift fra produktion af IgM til IgG [22]. Analysen giver også indblik i det cellulære immunsystems aktiveringsniveau og udtrætning som følge af langvarig »overbelastning« af immunsystemet. Tegn på T-celleudtrætning på grund af kronisk immunaktivering (kronisk infektion/autoimmunitet) hos patienter med PID/IEI medfører yderligere reduktion af immunfunktionen [23].

FIGUR 2 Udredningsprogram for patienter med PID/IEI. Figuren viser de forskellige del-elementer, der bør indgå i den diagnostiske udredning af patienter mistænkt for at have PID/IEI for at tilstræbe præcis diagnostik og dermed give mulighed for korrekt målrettet behandling. I flere tilfælde (f.eks. ved akut udredning) udføres immunologisk og genetisk udredning parallelt, eller genetisk udredning kan udføres før immunologisk udredning.

Udført med BioRender: Lund KP, Marquart HV (2025), biorender.com/illustrations/671f5ed8ec7bcfa6693542b6



HSCT = hæmatopoietisk stamcelletransplantation; IEI = inborn errors of immunity; PID = primær immundefekt; WGS = helgenomsekventering.

Den initiale diagnostik kan suppleres med yderligere analyser tilpasset patientens alder og klinik. F.eks. undersøgelse af komplementsystemets funktion [24], af fagocytfunktion og de neutrofile granulocytters evne til at generere et oxidativt burst eller CD4-T-cellernes evne til at proliferere, når cellerne stimuleres. Klinisk immunologisk afdeling afgiver skriftligt svar på disse analyser inklusive fortolkning af data sammenholdt med den pædiatriske, infektionsmedicinske, hæmatologiske eller reumatologiske vurdering. Fundene diskuteres ad hoc med de ansvarlige klinikere. Desuden afholdes regelmæssigt regionale og nationale immundefekt-multidisciplinært team (MDT)-konferencer.

Genetisk diagnostik

Beslutning om videre immungenetisk udredning tages ofte på tværfaglige immunologiske MDT-konferencer med deltagelse af klinikere (pædiatere og/eller infektionsmedicinere), kliniske immunologer, genetikere samt eventuelt hæmatologer, reumatologer m.fl. Siden etableringen af Nationalt Genom Center i 2019 har den

genetiske screening på nationalt plan været foretaget ved helgenomsekventering (WGS), hvor der i dag laves variantkald på op til 600 relevante PID-gener [25-27]. Variantfortolkningen foretages af speciallæger og molekylærbiologer med indsigt i IEI og genetisk dataanalyse, og vurderingen af de påviste genetiske varianter sammenholdes med klinik og immunologiske fund. Trio-WGS, dvs. med biologiske forældre, vil oftest foretrækkes ved udredning af børn for at vurdere arvegang og eventuelle de novo-varianter. Der er behov for udvikling af metoder inden for genetisk diagnostik, så de påviste varianter kan afklares mere optimalt f.eks. i form af RNA-analyser [28] og/eller proteomundersøgelser.

Den konkrete betydning af – ikke tidligere beskrevne – påviste genetiske varianter for immunfunktionen kendes ofte ikke (eng.: variants of unknown significance). Det kræver oftest tværfaglig konference med overvejelser om penetrans, litteratursøgning og afdækning af muligheder for immunologisk funktionel analyse for at be- eller afkræfte betydningen af varianten (se »Immunologisk funktionel followup« nedenfor). Revurdering af WGS-fund, f.eks. fem år senere, har vist sig at have diagnostisk værdi [26].

Immunologisk funktionel followup

Funktionel undersøgelse af ikke tidligere beskrevne genetiske IEI-varianter er ofte en kompleks, dyr og ressourcetung opgave. Diagnostiske algoritmer og funktionelle immunologiske analyser udvikler sig dog løbende og er de senere år blevet mere standardiserede og robuste. Der anvendes en lang række metoder, herunder signaleringsanalyser, hvor der bruges celler fra patienten eller cellekulturer transfekteret med patientens genvariant. Cellerne stimuleres receptorspecifikt, og den afledte intracellulære signalering analyseres. Analysen er ofte baseret på flowcytometrisk måling af fosforylerede signaleringsproteiner eller reporter-assays, der måler signalvejenes end points, når bestemte gener aktiveres.

Endelig diagnostik

Principielt kan den endelige PID/IEI-diagnose først stilles, når ovenstående trin er gennemført og diskuteret af relevante klinikere, immunologer og genetikere [29]. Korrekt diagnostik er en forudsætning for korrekt prognostisering og korrekt klinisk intervention, herunder stillingtagen til behandling. Behandlingen kan være mere simpel med f.eks. forebyggende antibiotika eller immunglobulinsubstitution, men hurtig stillingtagen til knoglemarvstransplantation/genterapi eller biologisk targeteret behandling kan være indiceret ved alvorlig PID.

Diskussion og konklusion

Detaljeret genetisk og immunologisk diagnostik er i dag afgørende for at kunne tilbyde den rette ofte individualiserede behandling for at forbedre prognosen og livskvalitet. Det er vigtigt ikke kun at fokusere på behandlingen af patienternes eventuelle øgede infektionstilbøjelighed, men også at have blik for eventuelle immundysregulatoriske symptomer. Patienterne skal generelt vurderes løbende for at undgå udvikling af yderligere immundysfunktion og/eller malignitet. Hos patienter med især tidlig sygdomsdebut er monitorering af immun(rest)funktion særlig vigtig, da gradvis udtrætning af immunsystemet kan være medvirkende årsag til alvorlige infektioner.

Tidlig og præcis diagnostik muliggør dedikeret brug af målrettet behandling, som radikalt kan forbedre prognosen hos patienter med alvorlige IEI [30]. Genetisk rådgivning bør tilbydes og varetages af pædiatere eller genetikere med specialistfunktion inden for IEI.

Den immungenetiske diagnostik i Danmark har fået et enormt løft efter indførelse af WGS, og den bioinformatiske fortolkning af data udvikler sig løbende. En stor udfordring er nu at verificere den funktionelle

betydning af nye genetiske varianter for korrekt valg af målrettet behandling. De immunfunktionelle analyser er ressourcetunge og stiller store krav til de immunologiske laboratorier. Samtlige kliniske immunologiske afdelinger i Danmark har et nært samarbejde om diagnostikken af patienter med kompleks IEI. Derudover bruges et internationale netværk, ESID – European Society for Immunodeficiencies, hvor klinikere og immunologer kan udveksle idéer, patientmateriale og analyser til gavn for denne patientgruppe.

Korrespondance *Hanne V. Marquart*. E-mail: hanne.marquart@regionh.dk

Antaget 14. januar 2026

Publiceret på ugeskriftet.dk 30. marts 2026

Interessekonflikter JHB oplyser økonomisk støtte fra eller interesse i Dansk Selskab for Immunologi. Alle forfattere har indsendt ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Disse er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2026;188:V10250786

doi 10.61409/V10250786

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Diagnostics of immunodeficiencies

This review finds that knowledge of primary immunodeficiencies (PID), also termed inborn errors of immunity (IEI), has expanded rapidly with advances in genetic and immunological methods. Precise diagnosis is crucial for targeted treatment in this patient group. Patients may present not only with infections but also with immune dysregulation such as autoimmunity, inflammation, or malignancy, occurring in both childhood and adulthood. Whole genome sequencing combined with functional immunological analyses has greatly improved diagnostics and guided therapy, leading to significantly better prognoses.

REFERENCER

1. Kim VHD, Upton JEM, Derfalvi B et al. Inborn errors of immunity (primary immunodeficiencies). *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2025;20(Suppl 3):76. <https://doi.org/10.1186/s13223-024-00938-z>
2. Campbell E, Shaker MS, Williams KW. Clinical updates in inborn errors of immunity: a focus on the noninfectious clinical manifestations. *Curr Opin Pediatr.* 2024;36(2):228-236. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000001331>
3. Delmonte OM, Castagnoli R, Calzoni E et al. Inborn errors of immunity with immune dysregulation: from bench to bedside. *Front Pediatr.* 2019;7:353. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00353>
4. Bousfiha AA, Jeddane L, Moundir A et al. The 2024 update of IUIS phenotypic classification of human inborn errors of immunity. *J Hum Immunol.* 2025;1(1):e20250002. <https://doi.org/10.70962/jhi.20250002>
5. Mahlaoui N, Warnatz K, Jones A et al. Advances in the care of primary immunodeficiencies (PIDs): from birth to adulthood. *J Clin Immunol.* 2017;37(5):452-460. <https://doi.org/10.1007/s10875-017-0401-y>
6. Tobin JM, Cooper MA. Rheumatologic and autoimmune features of inborn errors of immunity: implications for diagnosis and management. *J Hum Immunol.* 2025;1(3):e20250034. <https://doi.org/10.70962/jhi.20250034>
7. European Society for Immunodeficiencies. ESID registry – working definitions for clinical diagnosis of PID, 2019. <https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria/> (17. nov 2025)
8. Rae W. Indications to epigenetic dysfunction in the pathogenesis of common variable immunodeficiency. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2017;65(2):101-110. <https://doi.org/10.1007/s00005-016-0414-x>
9. Singh A, Jindal AK, Joshi V et al. An updated review on phenocopies of primary immunodeficiency diseases. *Genes Dis.*

- 2019;7(1):12-25. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2019.09.007>
10. Walter JE, Ayala IA, Milojevic D. Autoimmunity as a continuum in primary immunodeficiency. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31(6):851-862. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000833>
11. Tegtmeyer D, Seidl M, Gerner P et al. Inflammatory bowel disease caused by primary immunodeficiencies: clinical presentations, review of literature, and proposal of a rational diagnostic algorithm. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(5):412-429. <https://doi.org/10.1111/pai.12734>
12. Kebudi R, Kiykim A, Sahin MK. Primary immunodeficiency and cancer in children; a review of the literature. *Curr Pediatr Rev*. 2019;15(4):245-250. <https://doi.org/10.2174/1573396315666190917154058>
13. Van der Poorten DK, McLeod D, Ahlenstiel G et al. Gastric cancer screening in common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2018;38(7):768-777. <https://doi.org/10.1007/s10875-018-0546-3>
14. Kelaidi C, Tzotzola V, Polychronopoulou S. The paradigm of hematological malignant versus non-malignant manifestations driven by primary immunodeficiencies: a complex interplay. *Fam Cancer*. 2021;20(4):363-380. <https://doi.org/10.1007/s10689-021-00266-w>
15. Marquart H, Masmas T, Katzenstein T et al. Retningslinier for diagnostik og behandling af primær immundefekt, 2024. <https://www.immundefekt-diagnostik.dk/> (17. nov 2025)
16. Subbarayan A, Colarusso G, Hughes SM et al. Clinical features that identify children with primary immunodeficiency diseases. *Pediatrics*. 2011;127(5):810-6. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3680>
17. Statens Serum Institut. Screening af nyfødte, 2019. <https://nyfoedte.ssi.dk/> (17. nov 2025)
18. Dansk Selskab for Klinisk Immunologi. Immundefekt: DSKI's udvalg for Diagnostisk Immunologi har udarbejdet nedenstående retningslinjer og dokumenter til udredning af primær immundysfunktion: nationalt kartotek analyser til immundefektudredning, 2025. <https://dski.dk/immundefekt/> (17. nov 2025)
19. Van Dongen JJM, van der Burg M, Kalina T et al. EuroFlow-based flow cytometric diagnostic screening and classification of primary immunodeficiencies of the lymphoid system. *Front Immunol*. 2019;10:1271. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01271>
20. Rossi E, Lausen M, Øbro NF et al. Widespread alterations in systemic immune profile are linked to lung function heterogeneity and airway microbes in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2024;23(5):885-895. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2024.04.015>
21. Appay V, van Lier RAW, Sallusto F, Roederer M. Phenotype and function of human T lymphocyte subsets: consensus and issues. *Cytometry A*. 2008;73(11):975-83. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.20643>
22. Warnatz K, Schlesier M. Flow cytometric phenotyping of common variable immunodeficiency. *Cytometry B Clin Cytom*. 2008;74(5):261-71. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.20432>
23. Baessler A, Vignali DAA. T cell exhaustion. *Annu Rev Immunol*. 2024;42(1):179-206. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-090222-110914>
24. Brodski N, Frazer-Abel A, Grumach AS et al. European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) complement guideline: deficiencies, diagnosis, and management. *J Clin Immunol*. 2020;40(4):576-591. <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00754-1>
25. Dansk Selskab for Klinisk Immunologi. Immundefekt: DSKIs udvalg for Diagnostisk Immunologi har udarbejdet nedenstående retningslinjer og dokumenter til udredning af primær immundysfunktion: oversigt over tilgængelige analyser og genpaneler, 2025. <https://dski.dk/immundefekt/> (17. nov 2025)
26. Mørup SB, Nazaryan-Petersen L, Gabrielaite M et al. Added value of reanalysis of whole-exome and whole-genome sequencing data from patients suspected of primary immune deficiency using an extended gene panel and structural variation calling. *Front Immunol*. 2022;13:906328. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.906328>
27. Drabe CH, Laustsen MM, Marquart HV et al. Genetics in a Danish common variable immunodeficiency cohort. *J Clin Immunol*. 2025;45(1):102. <https://doi.org/10.1007/s10875-025-01896-w>
28. Stewart O, Gruber C, Randolph HE et al. Monoallelic expression can govern penetrance of inborn errors of immunity. *Nature*. 2025;637(8048):1186-1197. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08346-4>
29. Richardson AM, Moyer AM, Hasadsri L, Abraham RS. Diagnostic tools for inborn errors of human immunity (primary

immunodeficiencies and immune dysregulatory diseases). Curr Allergy Asthma Rep. 2018;18(3):19.

<https://doi.org/10.1007/s11882-018-0770-1>

30. Bucciol G, Meyts I. Recent advances in primary immunodeficiency: from molecular diagnosis to treatment. F1000Res. 2020;9:F1000 Faculty Rev-194. <https://doi.org/10.12688/f1000research.21553.1>