

Almindelig variabel immundefekt kan vise sig som en multisystemsygdom

Rasmus Møller Jørgensen¹, Annebirthe Bo Hansen¹, Stephen V. Cannon² & Niels A. Peterslund³

KASUISTIK

1) Klinisk Biokemisk Afdeling, Regionshospitalet Holstebro, Hospitalsenheden Vest
2) Røntgenafdeling, Regionshospitalet Holstebro, Hospitalsenheden Vest
3) Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Holstebro, Hospitalsenheden Vest

Ugeskr Læger
2015;177:V01130021

Almindelig variabel immundefekt (CVID) forekommer med en prævalens på ca. 1:10.000-50.000. Den kliniske udfordring består både i tidlig diagnostik og effektiv understøttende behandling. Formålet med kasuistikken er at pege på et komplekst sygdomsbillede med risiko for et langt prædiagnostisk forløb samt specifikt at omtale den sarkoidoselignende variant og den mulige betydning af immunglobulinsubklassedefekt.

SYGGEHISTORIE

I 1993 blev en dengang 14-årig dreng overflyttet til en medicinsk afdeling fra et længere udredningsforløb i pædiatrisk regi. Symptomerne var træthed, dyspnø og mavesmerter. Ved CT fandt man en monstrøs forstørret milt samt generaliseret forstørrede lymfeknuder i aksiller, thorax og abdomen (**Figur 1**). I lungerne sås nodulære infiltrater. Bioptisk fandt man granulomer med kæmpeceller, men ingen nekrose. Der var intet holdepunkt for malignt lymfom. Et omfattende undersøgelsesprogram bidrog ikke yderligere til diagnosen.

På indikationen sarkoidose blev der indledt steroidbehandling. Det kliniske forløb var præget af infektioner bl.a. pneumoni, otitis media og sinusitis, restriktiv lungelidelse og dyspnø, som bedredes under steroidbehandlingen. De øvrige symptomer og fund over de følgende år var kronisk diarré, mavesmerter,

træthed, recidiverende konjunktivitis samt malabsorption af zink, jern, magnesium og A-vitamin. Paraklinisk var der kronisk trombo- og leukocytopeni.

I forbindelse med en svær respiratorkrævende septisk pneumokokpneumoni i 2007 fandt man nedsatte S-immunglobuliner (Ig) for henholdsvis IgG, IgA og IgM på 1,2 g/l (referenceinterval: 6,1-14,9 g/l), 0,47 g/l (referenceinterval: 0,8-3,9 g/l) og 2,20 g/l (referenceinterval: 0,39-2,08 g/l). Pneumokokantistofniveaulet var upåviseligt. Diagnosen CVID blev stillet, og der blev indledt substitutionsbehandling med immunglobulin givet i.v. (IVIG). Efter veloverstået sepsisbehandling øgedes IVIG-doseringen til 45 g hver tredje uge for at holde S-IgG over den nedre referenceintervalgrænse. Herefter havde patienten ikke septisk sygdom, men nok øvre luftvejsinfektioner. Der blev indledt antibiotikaproylaxse med ciprofloxacin alternerende med sulfametoxazol/trimetoprim hver sjette måned. Gennembrudsinfektioner blev med god effekt behandlet med amoxicillin/clavulansyre.

I august 2007 blev patienten indlagt med blødende øsofagusvaricer. Der blev fundet massiv portal hypertension og ascites. En leverbiopsi viste nodulær fibrose. I samarbejde med en hepatologisk afdeling blev der med god effekt behandlet med furosemid, spironolacton og propranolol. Lymfeknude- og leverbiopsier taget i 1993 og 1997 viste granulomer. Disse forandringer har ved efterfølgende biopsier ikke kunnet genfindes.

På grund af fortsatte recidiverende øvre luftvejsinfektioner opstod mistanken om mulig Ig-subklassedefekt, som ikke blev effektivt substitueret med den givne behandling. Der blev derfor målt S-IgG-subklasser før IVIG-infusion samt 7 og 14 dage efter. Man fandt en hurtigt faldende IgG3-koncentration til subnormalt niveau på 0,17 g/l efter 15 dage (referenceinterval: 1,76-0,21 g/l).

DISKUSSION

Sygehistorien illustrerer et langt forløb før diagnosen, mange organmanifestationer, inklusive sarkoidoselignende sygdom, benigne lymfomer, cytopenier, malabsorption, hepato-splenomegali og portal hypertension.

 FIGUR 1

Del af CT af thorax og abdomen med massiv splenomegali med målene 29 × 22 × 14 cm, disperse små (2-4 mm i diameter) højattenuerende foci uden opladning (der ikke ses i leveren), den retroperitoneale og mesenterielle lymfadenopati og portosystemiske kollateraler.



Sarkoidoselignende sygdom forekommer i 8-20% af CVID-tifældene [1, 2]. Hos patienten i sygehistorien svandt granulomerne efter steroidbehandling, hvilket ikke altid er tilfældet ved CVID. Generelt bør steroider anvendes med forsigtighed ved CVID på grund af immundefekten. Andre behandlingsmuligheder kan bl.a. være hydroxychloroquin [2].

Den kortere plasmahalveringstid for IgG3 sammenlignet med for de øvrige IgG-subklasser (syv dage vs. ca. 20 dage) [3] stemmer med det større fald i IgG3-niveau end i de øvrige IgG-subklasser hos patienten i sygehistorien. Desværre blev den planlagte prøvetagning efter tre uger ikke foretaget af logistiske grunde; vi konkluderer dog, at IgG3-niveauet ikke har været fuldt substitueret i 33-66% af perioden mellem de to højdosis-IVIG-infusioner hver tredje uge. Den mulige kliniske betydning heraf er usikker med både positivt og negativt belæg i litteraturen [4, 5].

I Norden behandles flertallet af patienter med CVID med Ig givet subkutan 1-2 gange om ugen. Herved opnås et mere konstant Ig-niveau og dermed større sandsynlighed for, at også IgG3 holdes inden for referenceområdet. Hos patienten i sygehistorien var den nødvendige Ig-dosis for at opnå plasmaniveau i referenceområdet 45 g, hvilket er væsentligt mere end almindeligt anvendt og ville kræve længere subkutan infusionstid eller dosering to gange ugentligt, alternativt flere infusionspumper med deraf følgende patientkompliansproblemer.

S-Ig-målinger vil være relevante ved mange komplekse sygdomsbilleder. Diagnosen CVID kræver markant nedsættelse af S-IgG og -IgA eller -IgM med ringe eller ingen specifik antistofproduktion og udelukkelse af andre årsager til hypogammaglobulinæmi [1].

SUMMARY

Rasmus Møller Jørgensen, Annebirthe Bo Hansen, Stephen V. Cannon & Niels A. Peterslund:

Common variable immunodeficiency can present as a multisystemic disorder

Ugeskr Læger 2015;177:V01130021

Common variable immunodeficiency is the second most common primary immunodeficiency with a prevalence of approx. 1/10.000-50.000. The clinical challenge is early diagnosis and efficient supportive treatment. The purpose of the present article is to focus on the complexity of the disease, including the risk of a long pre-diagnostic period and to focus on the sarcoidosis-like variant and the possible impact of immunoglobulin subclass deficiency.

KORRESPONDANCE: Niels A. Peterslund, Hospitalsenhed Vest, Medicinsk Afdeling, Lægårdvej 12, 7500 Holstebro. E-mail: npeterslund@gmail.com

ANTAGET: 17. juli 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 7. oktober 2013

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Cunningham-Rundles C. How I treat common variable immune deficiency. *Blood* 2010;116:7-15.
2. Boursiquot J-N, Gerard L, Malpette M et al. Retrospective analysis of clinical characteristics and treatment efficacy in a cohort of 59 patients. *J Clin Immunol* 2013;33:84-95.
3. Murphy K, Travers P, Walport M. The humoral immune response. I: Murphy K, Travers P, Walport M, red. *Janeway's immunobiology*. 7th ed. New York: Garland Science, 2008:161.
4. Buckley RH. Immunoglobulin G subclass deficiency: fact or fancy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002;2:356-60.
5. Tamayo E, Fernández A, Almansa R et al. Beneficial role of endogenous immunoglobulin subclasses and isotypes in septic shock. *J Crit Care* 2012;27:616-22.