Diagnostik og behandling af primære antistofmangelsyndromer

Carsten Schade Larsen[1, 2] & Terese L. Katzenstein[3, 4]

STATUSARTIKEL

1) International Center of Immunodeficiency Diseases, Aarhus Universitetshospital
2) Infektionsmedicinsk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
3) Infektionsmedicinsk Klinik, Rigshospitalet
4) Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2018;180:V07170548

Primære immundefekter (PID) er medfødte genetisk betingede sygdomme i immunsystemet. De medfører øget hyppighed og sværhedsgrad af infektioner og immundysregulering med øget forekomst af autoimmunitet, autoinflammation og maligne sygdomme. Der er beskrevet ca. 300 genetisk og funktionelt velkarakteriserede PID [1, 2].

Den præcise prævalens af PID i Danmark kendes ikke. Studier fra andre lande viser en prævalens på 1:2.500-10.000 [3]. Man har i Sverige estimeret, at der er 40.000 personer med en PID [4]. Et kvalificeret gæt vil være, at der i Danmark er 2.500-5.000 personer med en klinisk betydende PID.

Primære antistofmangelsyndromer (PAS) også kaldet B-celledefekter udgør med 50-60% den største gruppe af PID [2, 3]. PAS kan skyldes defekter i forskellige gener, der er af betydning for B-cellernes udvikling og funktion, men flere er formentlig polygenetisk betingede og udløses af miljøpåvirkning hos genetisk disponerede personer, og 95% af patienterne debuterer efter seksårsalderen [5]. PAS kan opdeles på baggrund af antistofniveau, B-cellefænotype, vaccinerespons og alder (**Tabel 1**).

TABEL 1

Primære antistofmangelsyndromer.

X-bundet agammaglobulinæmi: Brutons agammaglobulinæmi
Autosomal recessiv agammaglobulinæmi
Almindelig variabel immundefekt
Selektiv IgA-mangel
IgG-subklassedefekt
Selektiv antistofdefekt
Hyper-IgM-syndrom
Transitorisk hypogammaglobulinæmi *of infancy*
Hypogammaglobulinæmi af ukendt årsag

Ig = immunglobulin.

KLINIK

Debutsymptomerne hos de fleste patienter med PAS er recidiverende infektioner, specielt sinopulmonale infektioner, men nogle kan debutere med autoimmune fænomener [6].

Respiratorisk

De fleste patienter med PAS har recidiverende bakterielle luftvejsinfektioner i form af otitis media, sinuitis og pneumonier, hvor de kapselbærende bakterier *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae* er de dominerende patogener. Sjældnere og især hos patienter med kroniske lungeforandringer ses *Moraxella catarrhalis, Staphylococcus aureus* eller *Pseudomonas aeruginosa*. Pneumocystepneumoni (PCP) kan ses hos patienter med almindelig variabel immundefekt (CVID) eller hyper-immunglobulin (Ig) M-syndrom, som udtryk for samtidig T-celledefekt [6, 7].

Mange har kronisk bronkitis og/eller rinosinuitis med hoste og ekspektoration.

Bronkiektasier og lungefibrose påvises ofte hos patienter med PAS. Bronkiektasi og granulomatøs lymfocytær interstitiel lungesygdom er hyppige komplikationer i forbindelse med CVID [8].

Gastrointestinalt

Kronisk diarré er ligeledes hyppigt forekommende og i de fleste tilfælde immunbetinget, men man bør udelukke infektiøs ætiologi i første omgang. Incidensen hos patienter med CVID eller X-bundet agammaglobulinæmi (XLA) er 5-30%.

Ikkeinfektiøst betinget kronisk diarré er hyppig hos patienter med CVID enten pga. autoimmun enteropati med en cøliakilignende tilstand, nodulær interstitiel hyperplasi eller granulomatøs inflammation med en morbus Crohn- eller colitis ulcerosa-lignende tilstand [6, 8]. Selektiv IgA-mangel er associeret med cøliaki [9].

Den hyppigste infektiøse årsag er *Giardia lamblia*,

HOVEDBUDSKABER

- Primære antistofmangelsyndromer udgør 50-60% af de klinisk betydende primære immundefekter, og de fleste patienter debuterer efter seksårsalderen.
- Patienter med tilbagevendende bakterielle luftvejsinfektioner, visse autoimmune sygdomme og granulomatøs inflammation bør screenes for primær antistofmangelsyndrom, hvilket er simpelt og kan foregå i almen praksis.
- Hjørnestenen i behandling af primære antistofmangelsyndromer er substitutionsbehandling med immunglobulin, som reducerer antallet af infektioner, antibiotikaforbruget, antallet af indlæggelser og mortaliteten.

men *Salmonella* og *Campylobacter*-spp. er også overrepræsenterede. Kronisk cryptosporidosis og sjældnere cytomegaloviruskolitis kan ses hos patienter med CVID. Atrofisk gastritis er hyppig hos patienter med CVID og er ofte associeret med *Helicobacter pylori* [6, 8]

Hepatologisk

Viral hepatitis er sjælden, men hepatomegali og påvirkede levertal er almindeligt. Ved CVID kan der ses granulomer og nodulær regenerativ hyperplasi i leveren, hvilket medfører kolestase og portal hypertension. Sjældnere ses autoimmun hepatitis [6].

Hæmatologisk

20-30% af patienterne med CVID får idiopatisk trombocytopenisk purpura eller autoimmun hæmolytisk anæmi og sjældnere neutropeni. Splenomegali ses hos 20-25% [8, 10].

Malignitet

Patienter med PAS har signifikant øget risiko for, at der udvikles malign sygdom, specielt lymfom [11]. Patienter med CVID har en 7-16 gange øget risiko for at få non-Hodgkin-lymfom og 12-18 gange øget risiko for ventrikelcancer [6].

Neurologisk

Patienter med PAS har en øget forekomst af invasive infektioner inklusive bakteriel meningitis, der hyppigst er forårsaget af *Streptococcus pneumoniae* [11]. I tilfælde med agammaglobulinæmi ses kronisk enteroviral encefalomyelitis. Ved XLA eller CVID er der beskrevet encefalitis på grund af såvel infektion som autoimmunitet. Denne udvikles ofte langsomt og kan medføre sen udvikling og indlæringsvanskeligheder [4, 11].

Diverse

Der er en øget forekomst af invasive infektioner med kapselbærende bakterier. Ligesom der ses infektioner i luftveje og urinveje samt artritis forårsaget af forskellige mykoplasmaarter [4].

En lang række autoimmune sygdomme bl.a. vitiligo, psoriasis, perniciøs anæmi, reumatoid artritis, systemisk lupus erythematosus, primær biliær cirrose og tyroiditis er beskrevet [6].

UDREDNING OG DIAGNOSTIK

Screening for PAS kan foregå i almen praksis (**Tabel 2**, trin 1). Samtidig er der en række sekundære årsager til hypogammaglobulinæmi, som skal udelukkes (**Tabel 3**) [3].

Blodprøver bør ikke tages under en igangværende infektion. Normalt niveau af immunglobuliner inkl. IgG-subklasser udelukker PAS, undtagen selektiv antistofdefekt (SAD). Patienter med myelomatose eller

TABEL 2

Forslag til screening og udredning for antistofmangelsyndrom.

Trin	Forslag
1: screening	Rutineblodprøver:
	Hæmoglobin, trombocyttal og leukocyt- og differentialtælling
	IgG, IgM, IgA
	IgG-subklasser
	CD4+-celletal
	M-komponent
	S-albumin
	Hiv-test
2: supplerende udredning	Isohæmagglutininer
	Vaccinerespons:
	Konjugat-/proteinvacciner f.eks. difteri eller tetanus
	Polysakkaridvacciner f.eks. pneumokokpolysakkaridvaccine
	De novo- og *recall*-antigener
	Flowcytometri:
	T-, B- og NK-cellekoncentrationsmåling
	T- og B-cellesubpopulationer (B-cellefænotype)
	Somatisk hypermutation
	Screening for komplementdefekt
3: særlige undersøgelser	Funktionelle analyser
	Genetisk udredning:
	Sanger-sekventering
	Exomsekventering

Ig = immunglobulin; NK = *natural killer*.

TABEL 3

Sekundære årsager til hypogammaglobulinæmi.

Lægemiddelinduceret
Antiepileptika: fenytoin, carbamazepin, lamotrigin, levetiracetam, valproat
Antiinflammatoriske midler: nonsteroide antiinflammatoriske midler, glukokortikoider, guldsalte, penicillamin, sulfasalazin
Captopril
Antimalariamidler
Monoklonale antistoffer mod CD20: rituximab
Hæmatologiske sygdomme
Myelomatose
Kronisk lymfatisk leukæmi
Non-Hodgkin-lymfom
Proteintab/-mangel
Nefrotisk syndrom
Proteintabende enteropati
Lymfangiektasi
Udbredte forbrændinger
Proteinunderernæring
Infektioner
Kongenit rubella
Kongenit cytomegalovirusinfektion
Kongenit toksoplasmose
Hiv-infektion
Epstein Barr-virusinfektion

monoclonal gammopathy of undetermined significance kan have immunparese trods et normalt total IgG-niveau, men sygdommen opdages ofte ved påvisning af en M-komponent. Normale hæmatologiske parametre taler imod hæmatologisk sygdom. Sekundær hypogammaglobulinæmi, der er forårsaget af proteintab, vil være ledsaget af lavt S-albumin. Patienter med ikke-erkendt hiv-infektion og andre T-celledefekter vil ofte have nedsat CD4+-celletal. Patientens medicinliste bør gennemgås, for at se om hypogammaglobulinæmien kan være lægemiddelinduceret (Tabel 3).

Patienter med symptomatisk hypogammaglobulinæmi uden påviselig sekundær årsag skal henvises til en infektionsmedicinsk eller pædiatrisk afdeling til videreudredning.

Ved mistanke om betydende PAS skal der foretages supplerende udredning omfattende lymfocytsubpopulationsundersøgelse med fokus på B-cellefænotype og undersøgelse af vaccinerespons (Tabel 2, trin 2). Mange patienter har nedsat vaccinerespons på polysakkarid pneumokokvaccine. Definition på sufficient respons er omdiskuteret, men det defineres normalt som beskyttende antistoffer mod > 70% af kapseltyperne [12]. Man kan i de fleste tilfælde stille en sikker diagnose på baggrund af disse undersøgelser.

Mistanke om XLA, autosomal recessiv agammaglobulinæmi og hyper IgM-syndrom kan bekræftes ved genetisk undersøgelse (Tabel 2, trin 3).

Patienter med nydiagnosticeret PAS bør have foretaget lungefunktionsundersøgelse og højresolutions-CT af lungerne. Man må overveje henvisning af patienter med CVID til UL-skanning af abdomen eller CT af thorax, abdomen og det lille bækken til undersøgelse for lymfadenopati og splenomegali. Ved tegn på portal hypertension skal der henvises til gastroskopi [6].

BEHANDLING

Hjørnestenen i behandling af PAS er substitutionsbehandling med immunglobulin for at reducere hyppigheden af infektioner, antibiotikaforbruget, antal indlæggelser og mortalitet. Desuden er det vigtigt at forebygge organskader, specielt kronisk lungefunktionsnedsættelse, og at øge livskvaliteten.

Antibiotika

Generelt anbefales aggressiv antibiotisk behandling af luftvejsinfektioner for at forhindre komplikationer. Patienter med milde fænotyper af PAS, som IgG-subklassedefekt og SAD, kan ofte behandles alene med forebyggende antibiotika. Supplerende forebyggende antibiotikabehandling anbefales også til patienter, der har CVID og XLA med kroniske infektioner som kronisk sinuitis og bronkiektasier [3]. Førstevalg er azithromycin eller sulfametoxazol med trimetoprim. Sidstnævnte er specielt til patienter, der har risiko for PCP.

Substitutionsbehandling med immunglobulin

I 1952 rapporterede *Bruton*, at administration af immunglobulin til et barn med XLA førte til måleligt IgG-niveau i serum og ophør af pneumokokinfektioner [13]. Immunglobulin til intravenøst brug (IVIg) blev registeret i 1981, og samtidig blev immunglobulin til subkutan brug (SCIg) tilgængelig [14].

Indikationen for påbegyndelse af substitutionsbehandling med immunglobulin, hvilket normalt er livsvarig og omkostningstung, er en specialistopgave og bør ud over påvisning af PAS hvile på dokumenteret hyppighed og arten af infektioner. Generelt anbefales substitutionsbehandling med immunglobulin ved agammaglobulinæmi og fravær af B-celler samt tilstande med hypogammaglobulinæmi med specifik antistofdefekt og recidiverende infektioner [14, 15]. Visse faktorer, f.eks. bronkiektasier, kan øge indikationen for behandling (**Tabel 4**).

Der er evidens for, at behandling af CVID og XLA med immunglobulin reducerer mortalitet, frekvens og sværhedsgrad af infektioner, hospitaliseringsrate og antibiotikaforbrug [14, 15]. Ved øvrige tilstande med hypogammaglobulinæmi er indikationen for substitutionsbehandling mere tvivlsom. I et enkelt retrospektivt studie med 350 patienter med IgG-subklassedefekt har man dog fundet, at IVIg reducerede antallet af luftvejsinfektioner med 61% [16].

I et nyligt publiceret review af evidensen for immunglobulinbehandling vurderedes den gavnlige effekt af behandling som sikker for patienter med agammaglobulinæmi og CVID, sandsynlig for patienter med SAD, mulig for patienter med IgG-subklassedefekt (IgG1, IgG2, IgG3) og transitorisk hypogammaglobulinæmi *of infancy* samt mindre sandsynlig for patienter med selektiv IgA-mangel og IgG4-subklassedefekt [15].

Immunglobuliner kan administreres subkutant eller parenteralt. Disse administrationsveje anses for at være ligeværdige, hvad angår effektivitet og sikkerhed.

TABEL 4

Substitutionsbehandling med immunglobulin (Ig).

Generelle indikationer
Fravær af funktionelle modne B-celler og reducerede niveauer af Ig:
IgG < 2 g/l
IgG 2-5 g/l: specifik antistofdefekt, øget hyppighed af bakterielle infektioner
IgG > 5 g/l: specifik antistofdefekt og alvorlige og tilbagevendende infektioner
Skærpende omstændigheder
> 4 antibiotikakrævende luftvejsinfektioner om året i 2 år
Tilstedeværelse af bronkiektasier
Recidiverende otitis media med risiko for permanent høretab
Allergi over for multiple antibiotikaklasser

Faciliteret SCIg, hvor der forud for infusion injiceres hyaluronidase, muliggør infusion af op til 300 ml på samme indstikssted. Dette kombinerer fordelene ved IVIg og SCIg [17]. Patienterne kan selv administrere SCIg hjemme via en pumpe (**Figur 1**), mens brug af IVIg nødvendiggør, at patienten får anlagt en perifer intravenøs adgang, hvorigennem der kan administreres immunglobulin af en sygeplejerske hver 3.-4. uge. Patienter, der er i subkutan behandling, er således mere uafhængige af sygehuset end patienter, der er i intravenøs behandling, og der bruges færre ressourcer i ambulatoriet. Desuden er der færre bivirkninger ved SCIg end ved IVIg, og IVIg er dyrere. IVIg anvendes derfor primært til patienter, der ikke kan administrere SCIg, har adhærensproblemer eller ikke tåler præparater til subkutan brug.

Standarddosis ved behandlingsstart er 0,4 g/kg/måned, uanset om det administreres subkutant eller intravenøst. Der går normalt omkring tre måneder, før der er opnået et stabilt niveau af S-IgG. Vedligeholdelsesdosis justeres efter infektionsanamnese, og der kan være stor individuel forskel, men den er normalt 0,4-0,8 g/kg/måned. Det er sjældent nødvendigt at give doser > 0,8 g/kg/måned. De oprindelige anbefalinger var en dalværdi af S-IgG på > 5 g/l hos patienter med agammaglobulinæmi og 3 g/l højere end den initiale S-IgG-værdi for patienter med CVID [14]. I en meta-analyse med patienter med CVID fandt man, at et niveau på 8-10 g/l reducerede pneumonifrekvensen yderligere og muligvis også progressionen af kronisk lungesygdom [18]. Patienter med kroniske lungeforandringer har behov for større doser for at forebygge pneumonier.

Ved SCIg gives immunglobulin × 1-3 ugentligt via en pumpe. Patienter kan også administrere SCIg uden brug af pumpe, men blot med en 10 ml-sprøjte og en »sommerfugl«, såkaldt *rapid push* [19].

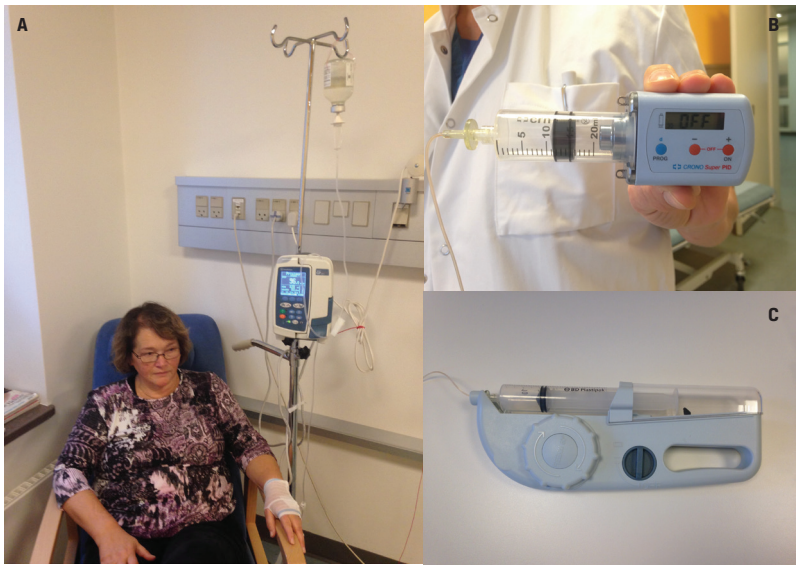
Der opnås mere stabilt IgG-niveau ved subkutan behandling end ved intravenøs behandling, men om det har nogen klinisk betydning, er ikke afklaret.

Til patienter med agammaglobulinæmi eller svær hypogammaglobulin, hvor man gerne vil have S-IgG hurtigt i niveau, kan1 der gives en startdosis på 1 g/kg intravenøst evt. fordelt over flere infusioner. Alternativt kan der gives daglig subkutane infusioner til IgG er i niveau.

Substitutionsbehandling med immunglobulin tåles normalt godt, og alvorlige bivirkninger er sjældne [14, 15]. Bivirkninger ved IVIg influeres af infusionshastighed, komorbiditet og infektion. Akutte (under infusion) bivirkninger er hovedpine, *flushing*, kulderystelser, feber, kvalme, ubehag, brystsmerter, opkastning og åndedrætsbesvær. Forsinkede (timer til dage) bivirkninger er kvalme, ubehag, myalgier, sen akut nyresvigt, tromboemboliske events, aseptisk meningitis, apopleksi, neutropeni, hæmolytisk anæmi, udslæt og artritis. Ved bivirkninger i forbindelse med infusion kan man forsøge at reducere infusionshastigheden eller skifte til et andet præparat. Alternativt kan der før infusionen gives paracetamol, nonsteroide antiinflammatoriske stoffer, antihistamin og/eller steroid efter behov [14, 15]. Bivirkninger ved SCIg er hyppigst lokalreaktioner som rødme, hævelse, kløe og urticaria og sjældnere (< 1%) systemiske reaktioner. Ved kraftige lokalreaktioner kan man forsøge at skifte til et andet præparat.

FIGUR 1

A. En patient, der har almindelig variabel immundefekt og ambulant får intravenøs immunglobulin **B.** Crono Super PID 20-pumpe til administration af subkutan immunglobulin. **C.** Freedom-pumpe til administration af subkutan immunglobulin.



Øvrig behandling

Det er vigtigt, at behandlingen af evt. allergi, astma og kronisk obstruktiv lungesygdom er optimeret. Behandling af autoimmunitet og maligne sygdomme følger de sædvanlige retningslinjer. Generelt har patienter med PAS dårligt humoralt respons på vaccination, men de fleste har bevaret cellulær immunitet. Derfor anbefales årlig influenzavaccination.

SUMMARY

Carsten Schade Larsen & Terese L. Katzenstein:
Diagnosis and treatment of primary antibody deficiency syndromes
Ugeskr Læger 2018;180:V07170548

Primary antibody deficiencies (PAD) make up more than half of primary immunodeficiencies. PAD is characterized by low levels of one or more immunoglobulin (Ig) classes or

impaired vaccine response. Recurrent infections are the predominant presenting symptoms, but autoimmune disorders are also frequent. Onset of symptoms is often after the age of six. Screening for PAD with measurement of the levels of serum IgG, IgM, and IgA is simple and can be done in general practice. Replacement therapy with Ig is the cornerstone in treatment of PAD and reduces the frequency of infections and mortality.

KORRESPONDANCE: *Carsten Schade Larsen*. E-mail: carslars@rm.dk
ANTAGET: 24. oktober 2017
PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 26. februar 2018
INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2015;136:1186-205.
2. Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W et al. The 2015 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. J Clin Immunol 2015;35: 727-38.
3. Fried AJ, Bonilla FA. Pathogenesis, diagnosis, and management of primary antibody deficiencies and infections. Clin Microbiol Rev 2009;22: 396-414.
4. Riktlinjer för utredning, diagnostik och behandling af immunbrister. http://media.slipi.nu/20176/0911/Riktlinjer_senaste.pdf (12. nov 2017).
5. Wood P, Stanworth S, Burton J et al. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review. Clin Experiment Immunol 2007;149:410-23.
6. Yong PFK, Thaventhiran JED, Grimbacher B. "A rose is a rose is a rose", but CVID is not CVID: common variable immune deficiency (CVID), what do we know in 2011? Adv Immunol 2011;111:47-107.
7. Qamar N, Fuleihan RL. The hyper IgM syndromes 2014. Clin Rev Allerg Immunol 2014;46:120-30.
8. Westh L, Mogensen TH, Dalgaard LS et al. Identification and characterization of a nationwide Danish adult common variable immunodeficiency cohort. Scand J Immunol 2017;85:450-61.
9. Jørgensen GH, Gardulf A, Sigurdsson MI et al. Clinical symptoms in adults with selective IgA deficiency: a case-control study. J Clin Immunol 2013;33:742-7.
10. Gathmann B, Mahlaoui N, Gérard L et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2014;134:116-26.
11. Wood P, Stanworth S, Burton J et al. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies. Clin Experiment Immunol 2007;149:410-23.
12. Orange JS, Ballow M, Stiehm ER et al. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2012;130:S1-S24.
13. Bruton OC. Agammaglobulinemi. Pediatrics 1952;9:722-7.
14. Maarschalk-Ellerbroek LJ, Hoepelman IM, Ellerbroek PM. Immunoglobulin treatment in primary antibody deficiency. Int J Antimicrob Agents 2011;37:396-404.
15. Perez EE, Orange JS, Bonilla F et al. Update on the use of immunoglobulin in human diseases: a review of evidence. J Allergy Clin Immunol 2017;139:S1-S46.
16. Olinder-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 J Infect Dis 2007;39:44-50.
17. Wassermann RL. Hizentra for the treatment of primary immunodeficiency. Expert Rev Clin Immunol 2014;10:1293-307.
18. Orange JS, Grossman W, Navickis RJ et al. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: a meta-analysis of clinical studies. Clin Immunol 2010;137:21-30.
19. Shapiro RS. Subcutaneous immunoglobulin therapy given by subcutaneous rapid push vs infusion pump: a retrospective analysis. Ann Allergy Asthma Immunol 2013;111:51-5.