

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:V07170549

Primære antistofmangelsyndromer (PAS) er en heterogen gruppe af primære immundefekter (PID), som afficerer det humorale immunrespons [1-3].

PAS skyldes ofte defekter i gener, der er af betydning for B-cellers udvikling og funktion. B-celler udvikles fra hæmopoietiske stamceller over pro-B-celler og præ-B-celler til modne B-celler i knoglemarven. De modne naive B-celler forlader knoglemarven og vandrer til sekundære lymfoide organer, hvor de ved interaktion med antigen aktiveres og udvikles til enten antistofproducerende plasmaceller eller *memory*-B-celler (Figur 1) [3-5].

PAS kan opdeles på baggrund af antistofniveau, B-cellefænotype, vaccinerespons og alder og varierer fra sjældne, men livstruende sygdomme med fravær af B-celler og agammaglobulinæmi til hyppigt forekommende tilstande, som selektiv immunglobulin (Ig) A-mangel og IgG-subklassedefekt, hvor de fleste patienter er asymptomatiske [1-3].

I det følgende beskrives diagnostiske kriterier og kliniske forhold for de enkelte PAS.

PRIMÆRE ANTISTOFMANGELSYNDROMER

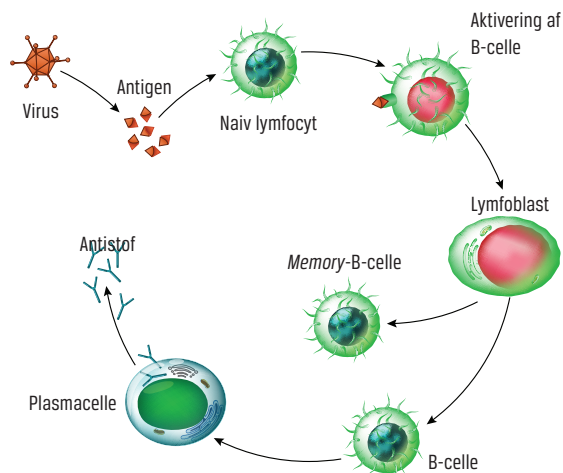
Agammaglobulinæmi

Agammaglobulinæmi er sjældne PAS, der er karakteriseret ved, at der er meget få eller fravær af B-celler (< 2% CD19+ B-celler), markant hypogammaglobulinæmi og øget infektionstendens.

X-bundet agammaglobulinæmi (XLA) eller Brutons agammaglobulinæmi blev beskrevet første gang i 1952 [6]. Incidensen af XLA er ca. 1:200.000 nyfødte drenge, og XLA udgør ca. 85% af tilfældene af agammaglobulinæmi. Sygdommen skyldes en defekt i Brutons tyrosinkinase, der er lokaliseret på X-kromosomet og er af afgørende betydning for signalering nedstrøms for præ-B-

FIGUR 1

Aktivering og uddifferentiering af naiv B-celle til plasmacelle og *memory*-B-celle.



cellereceptoren og dermed den tidlige udvikling af B-celler [3, 4].

Autosomal recessiv agammaglobulinæmi er meget sjældne sygdomme, der skyldes defekter i forskellige gener (*IGHM*, *IGLL1*, *CD79A*, *CD79B*, *BLNK*), som koder for receptorer eller signaleringsmolekyler, der er af betydning for den tidlige udvikling af B-cellerne i knoglemarven [2, 5].

Symptomerne på agammaglobulinæmi begynder oftest i seksmånedersalderen, når de materielle antistoffer forsvinder, med recidiverende bakterielle infektioner som otitis media, sinusitis, bronkitis, pneumoni og diarré. Der er endvidere øget forekomst af sepsis, meningitis og osteomyelitis. Desuden ses der svære enterovirusinfektioner. Sygdommen diagnosticeres ofte først i femårsalderen. Behandlingen er livslang substitution med Ig [3, 7].

Almindelig variabel immundefekt

Betegnelsen almindelig variabel immundefekt (CVID) blev anvendt første gang i 1971 om mindre veldefinerede antistofmangelsyndromer [8]. CVID er en heterogen gruppe af PID og er karakteriseret ved hypogammaglobulinæmi samt nedsat eller fravær af vaccinerespons, hvilket skyldes defekter i den terminale uddifferentiering af B-celler [8, 9].

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Primære antistofmangelsyndromer er en heterogen gruppe af primære immundefekter, der er karakteriseret ved hypogammaglobulinæmi og recidiverende luftvejsinfektioner omfattende X-bundet og autosomal recessiv agammaglobulinæmi, almindelig variabel immundefekt (CVID), selektiv immunglobulin (Ig)-A-mangel, IgG-subklassedefekt, hyper IgM-syndrom, selektiv antistofdefekt og transitorisk hypogammaglobulinæmi *of infancy*.
- ▶ Selektiv IgA-mangel og IgG-subklassedefekt forekommer hyppigt, men de fleste patienter er asymptomatiske.
- ▶ CVID er med en prævalens på 1:26.000 den hyppigste klinisk betydende PID og debuterer ofte i voksenalderen.

CVID er den hyppigst forekommende klinisk betydende PID. I Danmark er prævalensen hos voksne 1:26.000. Sygdommen diagnosticeres oftest i 10-40-årsalderen, men kan debutere senere. Der er en ligelig kønsfordeling, men sygdommen synes at opstå tidligere hos mænd end hos kvinder [9].

I 1999 publicerede European Society of Immunodeficiency (ESID) og the Pan-American Group for Immune Deficiency de første diagnostiske kriterier for CVID (**Tabel 1**) [10]. De oprindelige ESID-kriterier inkluderede ikke kliniske kriterier, og derfor er der i 2014 udarbejdet reviderede kriterier (**Tabel 1**). Ifølge de reviderede kriterier udskilles patienter med tegn på betydende T-celledefekt fra CVID-gruppen og klassificeres som havende en kombineret T- og B-celledefekt [11].

Der er ofte en diagnostisk forsinkelse på 5-7 år fra symptomdebut, og mange har på diagnostetidspunktet kroniske lungeforandringer med bronkiektasier [9, 12].

Det kliniske spektrum er meget bredt. Mere end 90% af patienterne med CVID har recidiverende sinopulmonale infektioner. Nogle af patienterne med CVID har noninfektøse komplikationer i form af autoimmunitet, hyppigst idiopatisk trombocytopenisk purpura (ITP) eller autoimmun hæmolytisk anæmi (AIHA), splenomegali, granulomatøs inflammation i lymfeknuder, lunger (granulomatøs-lymfocytær interstitiel lungesygdom), milt, lever og tarm samt immunbetinget enteropati og øget forekomst af maligne sygdomme, særligt lymfom- og ventrikelcancer (**Tabel 2**). CVID bør derfor have i mente ikke kun hos patienter med recidiverende bakterielle luftvejsinfektioner, men også hos patienter med autoimmune sygdomme som ITP og AIHA samt ved påvisning af granulomatøs inflammation. Ved CVID kan der ses nonnekrotiserende granulomer, der ikke patologisk kan skelnes fra granulomer ved sarkoidose, ligesom man ved CVID kan se en morbus Crohn-lignende tilstand [9, 12, 13].

CVID kan ifølge EUROclass-klassifikationen opdeles efter næsten fravær af B-celler (< 1%), reduceret antal isotypeskiftede *memory*-B-celler (< 2%), ekspansion af transitional (> 9%) eller CD21-*low*-B-celler (> 10%). De fleste patienter har et betydeligt nedsat niveau af isotypeskiftede *memory*-B-celler, ligesom de har reduceret somatisk hypermutation, hvilket er associeret med noninfektøse komplikationer [9, 12]. Somatisk hypermutation, hvor der introduceres mutationer i B-cellereceptoren, er afgørende for affinitetsmodning, som medfører, at bindingsstyrken af specifikke antistoffer øges [3].

Differentialdiagnostisk skal man hos patienter med et lavt antal eller manglende B-lymfocytter overveje XLA, autosomal recessiv agammaglobulinæmi eller Goods syndrom (tymom og hypogammaglobulinæmi). Hos patienter med svær T-celledefekt må kombineret T- og B-celledefekt have i mente.

TABEL 1

<i>Sandsynlig CVID</i>
Nedsat koncentration af IgG samt nedsat IgM og/eller IgA: koncentration < 2 SD under middelværdi for alderen, og som opfylder samtlige af flg. kriterier: Ældre end 4 år Fravær af blodtypeantistoffer og/eller dårligt respons på vaccination Andre årsager til hypogammaglobulinæmi skal udelukkes
<i>Formodet CVID</i>
≥ 1 Ig-klasse nedsat: IgG eller IgA, koncentration < 2 SD under middelværdi for alderen, og som opfylder samtlige af flg. kriterier: Ældre end 4 år Fravær af blodtypeantistoffer og/eller dårligt respons på vaccination Andre årsager til hypogammaglobulinæmi skal udelukkes
<i>Reviderede ESID-diagnostiske kriterier for CVID, 2014</i>
≥ 1 af flg.:
Øget infektionstendens
Autoimmune manifestationer
Granulomatøs inflammation
Uforklaret polyklonal lymfoproliferation
Familiemedlem med antistofmangel
Samtidig betydelig nedsat koncentration af IgG og IgA: målt 2 ×; koncentration < 2 SD under middelværdi for alderen, med eller uden lavt IgM-niveau
Samtidig ≥ 1 af flg.:
Dårlig respons på vaccination og/eller fravær af blodtypeantistoffer
Nedsat antal isotypeskiftede <i>memory</i> -B-celler: < 70% af normalværdi for alderen
Samtidig udelukkelse af andre årsager til hypogammaglobulinæmi
Samtidig diagnosen stillet efter 4-årsalderen men symptomer kan have debuteret tidligere
Samtidig intet holdepunkt for svær T-celledefekt defineret som 2 ud af flg.:
CD4+-celletal: 2-6 år < 300/μl, 6-12 år < 250/μl, > 12 år < 200/μl
Naive CD4+-celler: 2-6 år < 25%, 6-16 år < 20%, > 16 år < 10%
Fravær af T-celleproliferation

CVID = almindelig variabel immundefekt; ESID = European Society of Immunodeficiency; Ig = immunglobulin; SD = standardafvigelse.

Kriterier for almindelig variabel immundefekt i henhold til European Society of Immunodeficiency/Pan-American Group for Immune Deficiency, 1999.

Der kan hos ca. 20% påvises defekter i gener, der er af betydning for den terminale differentiering af B-celler (*ICOS*, *TACI*, *CD19*, *BAFF-R*, *CD81*, *CD20*, *LRBA*, *IL21*, *CTLA4*, *NFKB2*, *PRKCD*), og der vil uden tvivl blive identificeret nye mutationer i andre gener, der er associeret med CVID [14].

Behandlingen er primært substitution med Ig og i nogle tilfælde forebyggende antibiotika. Substitutionsbehandling med Ig har reduceret mortaliteten betydeligt, men patienter, der har CVID og noninfektøse komplikationer, har fortsat en betydelig øget dødelighed [15]. Noninfektøse komplikationer kan oftest behandles efter sædvanlige retningslinjer med steroid, anti-CD20-antistoffer eller andre immunmodulerende stoffer. I nogle tilfælde kan det være nødvendigt at foretage splenektomi [8, 9, 12].

TABEL 2

Kliniske symptomer på almindelig variabel immundefekt.

> 90% har tilbagevendende/langvarige sinopulmonale infektioner: otitis media, sinusitis, pneumoni
Øget risiko for alvorlige bakterielle infektioner, som sepsis og meningitis, specielt med kapselbærende bakterier som pneumokokker
Infektioner med usædvanlige <i>Mycoplasma</i> -arter i luftveje, urinveje og led
Encefalitis pga. infektion, f.eks. enterovirus, eller autoimmunproces
Udvikles ofte langsomt og kan medføre sen udvikling og indlæringsvanskeligheder
Øget forekomst af tarminfektioner bl.a. med <i>Giardia lamblia</i>
20-30% øget forekomst af kroniske lungeforandringer: fibrose, bronkiektasier
20-30% øget forekomst af autoimmune sygdomme, hyppigst idiopatisk trombocytopenisk purpura eller autoimmun hæmolytisk anæmi
10% forekomst af granulomer/granulomatøs inflammation i lymfeknuder, lunger, milt, lever og/eller tarm, kan misdiagnosticeres som sarkoidose
Immunbetinget enteropati eller cøliakilignede lidelse medførende kronisk diarré
Splenomegali, granulomer i leveren kan medføre portalhypertension medførende øsofagusvaricer og splenomegali, dette kan være ledsaget af hypersplenisme
Øget forekomst af malignitet, specielt malignt lymfom og ventrikeltumor
Patienter med noninfektiøse komplikationer har en betydelig øget mortalitet

TABEL 3

Andre primære immundefekter associeret med hypogammaglobulinæmi.

Svær kombineret immundefekt
Wiskott-Aldrichs syndrom
Ataxia telangiectasia
Goods syndrom: tymom med hypogammaglobulinæmi
DiGeorges syndrom: 22q11-deletionsyndrom
Nuklear faktor κB essentiel modulator-defekt
<i>Cartilage-hair hypoplasia</i>
X-bundet lymfoproliferativt syndrom: Duncans syndrom

Selektiv immunglobulin A-mangel

Selektiv IgA-mangel forekommer hyppigt med en prævalens hos voksne på 1:400-600 [3]. ESID's diagnostiske kriterier er, at patienten skal have alder > 4 år og IgA-niveau < 0,07 g/l samt normalt niveau af IgG og IgM, og sekundære årsager til hypogammaglobulinæmi skal være udelukket. Der er normalt IgG-respons på vaccination. Den genetiske baggrund er ikke kendt, men der er en familær ophobning af selektiv IgA-mangel og CVID, idet 20-25% af patienterne har en familær anamnese [16]. Enkelte patienter med selektiv IgA-mangel vil udvikle CVID. Derfor anbefaler nogle eksperter, at patienter med IgA-mangel skal have kontrolleret Ig-niveau årligt [16].

IgA-mangel kan forekomme i kombination med en række andre PID, hyppigst IgG-subklassedefekt eller specifik antistofdefekt (SAD). Omkring 90% er asymptomatiske, men nogle har recidiverende sinopulmonale

og/eller gastrointestinale infektioner. Patienter med selektiv IgA-mangel har en øget forekomst af autoimmune sygdomme som cøliaki, autoimmun tyroiditis, type 1-diabetes mellitus og systemisk lupus erythematosus [16-18].

Der kan afhængigt af kliniske symptomer i enkelte tilfælde være behov for antibiotikaproylaks og/eller i svære tilfælde substitutionsbehandling med Ig [16].

Immunglobulin G-subklassedefekt

Diagnosen IgG-subklassedefekt med en skønnet prævalens hos voksne på 1:250 er kontroversiel [3, 19]. De diagnostiske kriterier er, at patienten skal have symptomer, være > 4 år og have nedsat niveau (mindst to standardafvigelse) af en eller flere subklasser (IgG1, IgG2, IgG3 og IgG4) samt normalt niveau af total IgG og udelukkelse af sekundære årsager til hypogammaglobulinæmi. IgG2- og IgG3-mangel er de hyppigste IgG-subklassedefekter. Da IgG1 udgør 60% af total IgG, vil mangel på IgG1 ofte medføre nedsat total IgG og dermed hypogammaglobulinæmi. Den kliniske betydning af nedsat eller umåleligt niveau af IgG4 er ukendt. Antistoffer rettet mod polysakkarider tilhører subklassen IgG2, som udgør 20-30% af total IgG, og patienter med IgG2-subklassedefekt har ofte insufficient antistofrespons mod kapselbærende bakterier, som f.eks. pneumokokker, både i forbindelse med naturlig infektion og ved vaccination.

Patienter med symptomatisk IgG-subklassedefekt har typisk recidiverende luftvejsinfektioner med kapselbærende bakterier. Desuden er der en øget forekomst af kroniske lungeforandringer som fibrose og bronkiektasier [20]. Infektionstendensen kan være accentueret ved samtidig forekomst af mannosebindende lektin (MBL)-mangel. IgG-subklassedefekt kan ses i kombination med andre immundefekter, f.eks. selektiv IgA-mangel.

Ud over liberal antibiotisk behandling af infektioner kan der være behov for at give forebyggende antibiotika og/eller i svære tilfælde substitutionsbehandling med Ig [21].

Specifik antistofdefekt

SAD er karakteriseret ved nedsat eller manglende IgG-respons på polysakkaridantigener som *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* og *Moraxella catarrhalis* trods normal koncentration af IgG, IgA og IgM i serum [3, 22]. Det kliniske billede er præget af recidiverende bakterielle luftvejsinfektioner og øget forekomst af kroniske lungeforandringer i form af bronkiektasier [7]. Samtidig MBL-mangel er associeret med øget risiko for alvorlige infektioner.

Der kan forsøges vaccination med konjugerede vacciner mod pneumokokker og *H. influenzae*, ligesom man bør være liberal med antibiotisk behandling af

luftvejsinfektioner. Der kan i sjældne tilfælde være behov for substitutionsbehandling med Ig.

Hyperimmunglobulin M-syndrom

Hyper-IgM-syndromer er med en incidens på 1:500.000 nyfødte en sjælden og heterogen gruppe af PID og skyldes manglende classeskift fra IgM til IgG, IgA eller IgE, hvilket medfører IgG- og IgA-mangel med normalt til højt IgM-niveau. Hyper-IgM-syndromer kan nedarves X-bundet eller autosomt recessivt [23, 24].

Interaktion mellem CD40-ligand (CD40L) og CD40 er af afgørende betydning for T-celleafhængig antistofproduktion. CD40L-defekt, som er X-bundet, udgør ca. 75% af tilfældene af hyper IgM-syndromer. Både CD40L- og CD40-defekt er kombinerede T- og B-celledefekter, mens defekter i *AID*, *AID C-terminal*, *UNG*, *Nfkb* og *PMS2* kategoriseres som B-celledefekter.

Klinisk er lidelsen præget af recidiverende pyogene luftvejsinfektioner. Ved de svære former, CD40L-/CD40-defekt, ses der desuden opportunistiske infektioner som pneumocystpneumoni (PCP) og kronisk diarré forårsaget af *Cryptosporidium parvum*.

Behandlingen er antibiotika og substitution med Ig. Ved CD40L-/CD40-defekt anbefales PCP-profylakse med sulfamethoxazol med trimethoprim. Allogen stamcelletransplantation bør overvejes [23, 24].

Transitorisk hypogammaglobulinæmi of infancy

Spædbørn har en fysiologisk periode, normalt fra tre til seks månedersalderen, fra tabet af maternelle antistoffer, til de selv har en robust antistofproduktion. Denne periode har normalt ingen klinisk betydning. Hos nogle børn varer perioden med hypogammaglobulinæmi ud over seks måneder og er sværere. Dette betegnes transitorisk hypogammaglobulinæmi of infancy. De kliniske symptomer er som ved andre tilfælde af hypogammaglobulinæmi. Antistofniveauet normaliseres hos de fleste børn i treårsalderen. Der kan i sjældne tilfælde være behov for midlertidig behandling med immunoglobulin [3].

Hypogammaglobulinæmi uden nærmere specifikation

Patienter, der har hypogammaglobulinæmi og ikke opfylder de diagnostiske kriterier for nogle af de andre PAS, og hvor man kan udelukke kombinerede PID og sekundære årsager til hypogammaglobulinæmi, siges at have hypogammaglobulinæmi uden nærmere specifikation. Hvis de har recidiverende infektioner kan der være behov for behandling med antibiotika og Ig efter samme retningslinjer som for de øvrige PAS [3].

DIFFERENTIALDIAGNOSER TIL

PRIMÆRE ANTISTOFMANGELSYNDROMER

De diagnostiske kriterier for flere antistofmangelsyndromer er udelukkelse af sekundære årsager til hypo-

gammaglobulinæmi. Nogle lægemidler kan inducere nedsat Ig-niveau, ligesom hypogammaglobulinæmi kan være associeret med proteintab, infektionssygdomme og maligne hæmatologiske sygdomme [3].

En række PID, der ikke er klassificeret som PAS, specielt kombinerede T- og B-celledefekter kan ligeledes være associeret med nedsat produktion af IgG-, IgA-, IgM- eller IgG-subklasser (**Tabel 3**).

SAMMENFATNING

PAS er en heterogen gruppe og udgør 50-60% af de primære immundefekter. De fleste patienter har recidiverende sinopulmonale infektioner. Screening for PAS kan foregå i almen praksis ved måling af IgG-, IgM-, IgA- og IgG-subklasser. Ved mistanke om PAS skal der henvises til pædiatere eller infektionsmedicinere til videre udredning og behandling [25].

SUMMARY

Carsten Schade Larsen & Terese L. Katzenstein:

Primary antibody deficiency syndromes

Ugeskr Læger 2018;180:V07170549

Primary antibody deficiency syndromes (PAD) are a group of primary immunodeficiencies (PID) characterized by reduced production of immunoglobulins and recurrent respiratory tract infections. PAD varies from rare but life-threatening agammaglobulinaemias to frequent but often asymptomatic conditions such as selective IgA deficiency or IgG subclass deficiency. Common variable immunodeficiency is the clinically most important PAD. Hypogammaglobulinaemia may be associated with other PID or may be drug-induced or caused by infectious diseases, haematological malignancies or protein loss.

KORRESPONDANCE: Carsten Schade Larsen. E-mail: carslars@rm.dk

ANTAGET: 24. oktober 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 26. februar 2018

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

LITTERATUR

- 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.
- Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W et al. The 2015 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2015;35:727-38.
- Fried AJ, Bonilla FA. Pathogenesis, diagnosis, and management of primary antibody deficiencies and infections. *Clin Microbiol Rev* 2009;22:396-414.
- Durandy A, Kracker A, Fischer A. Primary antibody deficiencies. *Nat Rev Immunol* 2013;13:519-33.
- 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.
- Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952;9:722-7.
- Riktlinjer för utredning, diagnostik och behandling af immunbrister. http://media.slipi.nu/20176/0911/Riktlinjer_senaste.pdf (12. nov 2017).
- Bonilla FAA, Barlan I, Chapel H et al. International Consensus Document (ICON): common variable immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:38-59.
- 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.

10. 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;93:190-7.
11. Ameratunga R, Brewerton M, Slade C et al. Comparison of diagnostic criteria for common variable immunodeficiency disorder. *Front Immunol* 2014;5:415.
12. 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.
13. 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.
14. Maffucci P, Filion CA, Boisson B et al. Genetic diagnosis using whole exome sequencing in common variable immunodeficiency. *Front Immunol* 2016;7:220.
15. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH et al. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood* 2012; 119:1650-7.
16. Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H et al. Selective IgA deficiency: epidemiology, pathogenesis, clinical phenotype, diagnosis, prognosis and management. *Scand J Immunol* 2017;85:3-12.
17. Hammarström L, Vorechovsky I, Webster D. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID) *Clin Exp Immunol* 2000;120:225-31.
18. 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.
19. Buckley RH. Immunoglobulin G subclass deficiency: fact or fancy? *Curr Allergy Asthma Rep* 2002;5:356-60.
20. De Gracia J, Rodrigo MJ, Morell F et al. IgG subclass deficiencies associated with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:650-655.
21. Olander-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.
22. Ruuskanen O, Nurkka A, Helminen M et al. Specific antibody deficiency in children with recurrent respiratory infections: a controlled study with follow-up. *Clin Experiment Immunol* 2012;172:238-44.
23. Qamar N, Fuleihan RL. The hyper IgM syndromes 2014. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2014;46:120-30.
24. de la Morena MT. Clinical phenotypes of hyper-IgM syndromes. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:1023-36.
25. Larsen CS, Katzenstein TL. Diagnostik og behandling af primære antistofmangelsyndromer. *Ugeskr Læger* 2018;180:V07170548.