

"Advarselstegn" for primær immundefekt

Er der et eller flere af følgende advarselstegn tilstede, bør der overvejes udredning for primær immundefekt:

Hos børn:

- > 6 otitistilfælde pr. år eller komplikationer som kronisk perforation eller mastoidit
- > 2 sinusitis tilfælde pr. år
- Infektioner som ikke responderer på antibiotisk behandling
- Svære pneumonier, hyppigt tilbagevendende nedre luftvejsinfektioner eller uforklarede kroniske lungeforandringer
- Dårlig trivsel hos børn
- Kronisk oral eller kutan candidiasis
- Infektioner med usædvanligt forløb
- Kendt primær immundefekt i familien

Hos voksne:

- > 2 antibiotikakrævende luftvejsinfektioner pr. år, eksempelvis otitis, bronkitis eller pneumoni
- Infektioner, som ikke responderer på antibiotisk behandling
- Invasiv infektion som osteomyelitis, meningitis, sepsis eller organabscess
- Infektioner med usædvanligt forløb
- Kendt primær immundefekt

Hos børn eller voksne, der opfylder ovenstående kriterier anbefales at der foretages

Trin 1: Screening for immundefekt med

- Dokumentation af infektioner – evt. infektionsdagbog
- Hæmoglobin, leukocyt- og differentialtælling, trombocytter
- Immunoglobuliner: IgG, IgA og IgM. Hos voksne evt. IgG subklasser (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4)
- **NB:** Immundefekt kan ikke udelukkes, hvis disse parametre er normale!

Når resultaterne foreligger:

Trin 2: Kontakt eller henvisning til International Center for Immunodeficiency Diseases.

Børn og voksne henvises til henholdsvis pædiatrisk afdeling A og Infektionsmedicinsk Afdeling Q, Aarhus Universitetshospital.

Kontaktpersoner:

Infektionsmedicinsk Afdeling Q:

Carsten Schade Larsen, Overlæge, dr. med.

E-mail: carslars@rm.dk

Tel: 78 45 28 18

Trine Hyrup Mogensen, Læge, dr. med PhD

E-mail: trinmoge@rm.dk

Tel: 78 45 28 67

Charles Dinarello, Professor

E-mail: cclinare333@aol.com

Pædiatrisk Afdeling A:

Jens Erik Veirum, Overlæge, PhD

E-mail: jensveir@rm.dk

Tel: 78 45 14 49

Troels Herlin, Professor, overlæge, dr. med.

E-mail: troeherl@rm.dk

Tel: 78 45 14 14

Klinisk Immunologisk Afdeling:

Jens Magnus Bernth Jensen, Læge

E-mail: jejenen@rm.dk

Tel: 78 45 50 20

Bjarne Kuno Møller, Ledende overlæge

E-mail: bjamoell@rm.dk

Tel: 78 45 50 00

Forespørgsler kan rettes til ICID@rm.dk
International Center for Immunodeficiency Diseases
Aarhus Universitetshospital
Brendstrupgaardsvej 100, 8200 Århus N

ICID

International Center for Immunodeficiency Diseases
– at Aarhus University Hospital



Baggrund

Antallet af kendte **primære immundefekter** (PID) overstiger 200. Den største gruppe af patienter med betydende PID har nedsat koncentration af fungerende antistoffer. PID debuterer oftest i barnealderen, men nogle fx common variable immunodeficiency (CVID) viser sig først senere i livet. Fraset mangel på IgA og mannan bindende lektin (MBL) er de enkelte kendte PID relativt sjældne. Indenfor de seneste år er man blevet klar over at flere PID skyldes defekter i det innate (medfødte) immunsystem, som er kroppens første og mest fremskudte forsvar mod indtrængende mikroorganismer. Symptomerne på en immundefekt er typisk recidiverende infektioner, infektioner med usædvanligt forløb og/eller infektioner med atypiske mikroorganismer. Desuden har mange patienter med PID autoimmune fænomener, hyppigst idiopatisk trombocytopenisk purpura (ITP) eller hæmolytisk anæmi, på baggrund af en dårlig regulering af immunsystemet. Endvidere har mange patienter øget risiko for maligne sygdomme, specielt lymfom. Der er typisk flere års forsinkelse fra symptomdebut til diagnose. Permanent organskade er derfor ikke usædvanligt på diagnosetidspunktet. Komplikationerne til PID kan mindskes ved tidlig diagnostik og behandling.

Autoinflammatoriske syndromer eller **periodisk feber syndromer** kan definitorisk ikke betegnes som immundefekter men kan ligesom nogle af disse være betinget af mutationer i molekyler af betydning for det medfødte immunsystem. Det drejer sig om en række tilstande karakteriseret ved recidiverende feberepisoder, hvor der ikke kan identificeres noget infektiøst agens, såkaldt "steril inflammation". Feberepisoderne optræder med forskellige interval- længde og hyppighed afhængigt af den tilgrundsiggende defekt. Desuden ses hyppigt affektion af hud, led og øjne. Etniske forskelle i sygdomsforekomst kan i nogle tilfælde guide den kliniske mistanke og diagnostik som fx. i tilfældet familiær middelhavsfeber (FMF), hvor der udover feber ses serositis med resulterende abdominalsmerter og eventuelt pleuritis. Udover de kliniske symptomer er patienterne ofte socialt belastede pga. hyppigt fravær fra skole eller arbejde. Patienter med periodisk febersyndromer kan tilbydes både forebyggende og anfalds behandling. Behandling af FMF med kolkicin kan forhindre udvikling af amyloidose.

Der opnås hastigt større og større indsigt i immunsystemet, specielt indenfor molekylærbiologien og genetikken. Flere og flere kliniske tilstande kan nu forklares. For at kunne omsætte denne viden til gavn for patienternes vil der i fremtiden være brug for flere og

flere sofistikerede immunologiske, molekylærbiologiske og genetiske analyser til udredningen af PID.

International Center for Immunodeficiency Diseases (**ICID**) er et tværfagligt projekt mellem Infektionsmedicinsk Afdeling Q, Børneafdeling A og Klinisk Immunologisk Afdeling på Aarhus Universitetshospital. Disse tre afdelinger har fælles interesser omkring undersøgelse og behandling af patienter med immundefekter og bidrager med viden og ekspertise fra forskellig vinkler til fordel for projektet. Med **ICID** er målet for Aarhus Universitetshospital at opbygge et internationalt center med høj ekspertise indenfor udredning, diagnostik, monitorering, behandling og forskning indenfor primære immundefekter og periodisk feber syndromer; sjældne som mindre sjældne. Centeret skal være førende indenfor håndtering af disse patientgrupper. For at kunne indfri dette, vil der være specielt fokus på at samle ekspertise på tværs af relevante specialer samt at der er kort vej fra klinik til forskning og tilbage til klinikken.

På de følgende sider er der en oversigt over de hyppigste PID og periodisk feber syndromer, som ICID vil varetage udredning og behandling af. Desuden er der anført "advarselstegn" der bør give anledning til undersøgelse for PID.

Primære immundefekter

- Antistofmangel syndromer/B-celle defekter
 - Common Variable Immunodeficiency (CVID)
 - IgG-subklassedefekt
 - IgA-mangel
 - Agammaglobulinæmi
 - Brutons agammaglobulinæmi
 - Autosomal recessiv hypogammaglobulinæmi
 - Transient Hypogammaglobulinemia of Infancy (THI)
- Komplementdefekter
 - Mannose Bindende Lektin (MBL) mangel
- Fagocytdefekter
 - Kronisk granulomatøs sygdom (CGD)
 - Neutropeni
 - Svær kongenit neutropeni (Kostmanns syndrom)
 - Kronisk benign neutropeni
 - Cyklisk neutropeni
 - Leukocyt adhæsions defekter (LAD)

- T-celle defekter og kombinerede immundefekter
 - Svær kombineret immundefekt (SCID)
 - DiGeorges anomali (22q11 deletionssyndrom)
 - Wiskott-Aldrich Syndrom (WAS)
 - Hyper-IgM syndrom (HIGM)
 - Hyper-IgE syndrom (HIES)
 - Good's syndrom (thymom med immundefekt)
- NK-celle defekter
 - Familiær hæmfagocyterende lymfocytose (HLH)
- Andre defekter i det innate immunsystem eller patogenspecifikke lakunære defekter
 - Kronisk mukokutan candidiasis
 - Immundefekt med øget modtagelighed for mykobakterier
 - Recidiverende invasive pneumokokinfektioner
 - Recidiverende herpesinfektioner med risiko for herpesencefalitis
- Andre immundefekter
 - Ataxia telangiectasia (AT)
 - M. fl.

Autoinflammatoriske syndromer/ Periodisk feber syndromer

- Familiær Middelhavsfeber (FMF)
- Periodisk Feber med Adenit, Faryngit og After (PFAPA)
- TNF Receptor Associeret Periodisk feber Syndrom (TRAPS)
- Hyper IgD Syndrom (HIDS)
- Cryopyrin Associeret Periodisk feber Syndromer (CAPS)
 - Familiær kuldeurticaria (FCUS) & familiær kuldeinduceret autoinflammatorisk syndrom (FCAS)
 - Muckle Wells syndrom (MWS)
 - Neonatal multisystemisk inflammatorisk sygdom (NOMID) = kronisk infantilt neurologisk kutant og artikulært sygdom (CINCA)
- Kronisk rekurrent multifokal osteomyelitis/Majeed syndrom/Pyogen, steril Arthritis, Pyoderma gangrænosum og Akne (PAPA)