

Norske Retningslinjer for diagnostikk og behandling av primær immunsvikt

INNLEDNING	2
Bakgrunn	4
Når er primær immunsvikt lite sannsynlig hos barn?	6
Utredning ved mistanke om primær immunsvikt	6
ANTISTOFFSVIKT	8
Agammaglobulinemi	8
X-bundet agammaglobulinemi (XLA); Brutons agammaglobulinemi	8
Autosomal recessiv agammaglobulinemi (ARA)	9
Common variable immunodeficiency, CVID	10
IgG-subklassesangel	12
Selektiv IgA-mangel	12
IgA-mangel kombinert med annen immunsvikt	13
Transient hypogammaglobulinemia of infancy (THI)	14
Differensialdiagnoser ved antistoffmangel	15
KOMBINERTE CELLULÆRE	16
Alvorlig kombinert immunsvikt (Severe Combined Immunodeficiency, SCID)	16
CD40 ligand og CD40 defekter (Hyper-IgM syndrom)	17
VELDEFINERTE SYNDROMER	18
DiGeorge Syndrom (22q11.2 delesjonssyndrom, 22q11DS, velocardiofacialt syndrom)	18
Wiskott-Aldrich Syndrom, WAS	21
FAGOCYTTDEFEKTER	23
Benign autoimmun nøytropeni (Autoimmune Neutropenia of Infancy)	23
Medfødt alvorlig nøytropeni (Severe Congenital Neutropenia)	24
Syklisk nøytropeni (Cyclic Neutropenia)	25
Kronisk granulomatøs sykdom (CGD)	26
Leukocytadhesjonsdefekt (LAD)	27
KOMPLEMENTDEFEKTER	27
Mannosebindende lektin, MBL- mangel	28
C2 mangel	28
C3 mangel	28
C5-C9 mangel	29
TERAPEUTISKE ASPEKTER	30
Antibiotikabehandling	30
Immunglobulinbehandling	31
Bronkiektasier	33
Vaksinasjon/Immunisering	34
Transplantasjon	38
Kontaktinfo analyser	39
Adresser:	39
Tabell vedlegg	40

INNLEDNING

Forord

Disse anbefalinger er utarbeidet på initiativ fra Norsk Immunsviktforening av en gruppe spesialister som er involvert i behandling av pasienter med immunsvikt i Norge. Anbefalingene er utarbeidet på bakgrunn av svenske, danske og europeiske retningslinjer (European Society for Immunodeficiencies; ESID). Det er ikke nyttet formelle evidensbaserte metoder, men noen sentrale referanser er oppført.

Håndteringen av pasienter med primær immunsvikt fordrer et utstrakt samarbeid mellom ulike nivåer i helsevesenet. Disse anbefalinger henvender seg imidlertid primært til sykehusspesialister, men også til allmennleger, som behandler barn og voksne hvor det oppstår mistanke om primær immunsvikt. Vi håper at felles norske anbefalinger kan medvirke til å sikre kvaliteten på utredning, behandling og oppfølging av pasienter over hele landet. For mer utfyllende informasjon om de enkelte sykdommer, muligheter for diagnostikk og detaljerte diagnosekriterier henvises til lærebøker og hjemmesiden til den europeiske immunsvikttorgansisasjon (European Society for Immunodeficiencies (ESID), (<http://www.esid.org/>).

Vi har inkludert det vi mener er sentrale immunsvikttilstander. Intensjonen er å oppdatere disse og å supplere anbefalingene med flere immunsvikttilstander.

Bidragstere:

Anne Ma Dyrhol Riise

Overlege, Infeksjonsmedisinsk avdeling, Oslo Universitetssykehus
Førsteamanuensis, Institutt for Klinisk medisin, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo og Klinisk Institutt 2, Medisinsk-odontologiske fakultet, Universitetet i Bergen.

Are Martin Holm

Overlege, Lungeavdelingen, Oslo Universitetssykehus, Førsteamanuensis, Medisinsk Fakultet, Universitetet i Oslo

Asbjørg Stray Pedersen,

Overlege dr.med, Avdeling for Medisinsk Genetikk, Oslo Universitetssykehus.

Børre Fevang

Kst. overlege, Førsteamanuensis, Seksjon for klinisk immunologi og infeksjonsmedisin, OUS-Rikshospitalet

Einar K. Kristoffersen

Avdelingssjef, Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin, Haukeland Universitetssjukehus. Professor II, Klinisk Institutt 2, Medisinsk-odontologiske fakultet, Universitetet i Bergen.

Franziskus Bosse

Seksjonsoverlege, Barneklubben, Haukeland Universitetssjukehus

Hans Christian Erichsen

Overlege, PhD, Seksjon for spesialisert barnemedisin og transplantasjon. Kvinne og barneklubben, Rikshospitalet, Oslo Universitetssykehus

Henrik Døllner

Seksjonsoverlege, Barne- og ungdomsklubben, St. Olavs hospital, førsteamanuensis, dr.med., Institutt for laboratoriefag, barne- og kvinnesykdommer, NTNU.

Liv Osnes

Overlege, PhD, Enhet for cellulær immunologi og flow cytometri, Seksjon for Transplantasjonsimmunologi, Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin, Oslo Universitetssykehus.

Tore G. Abrahamsen

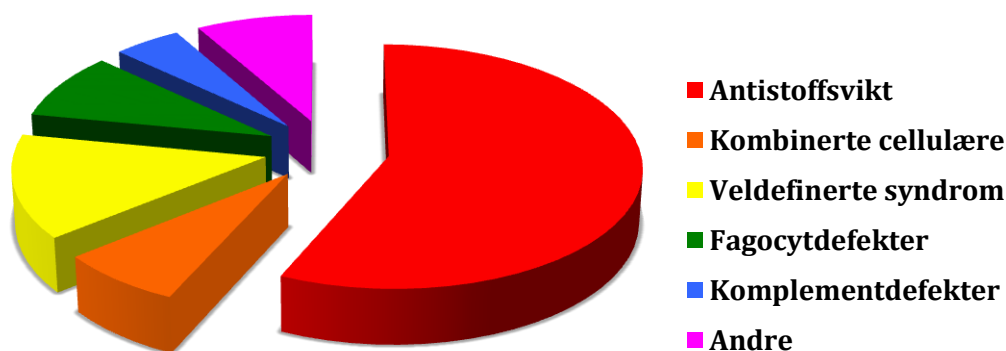
Overlege, Seksjon for spesialisert barnemedisin og transplantasjon, Kvinne- og barneklubben, Oslo universitetssykehus og professor II, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo

Torstein Øverland

Lege, Barnemedisinsk avdeling, Rikshospitalet, Oslo Universitetssykehus.

Bakgrunn

Primære immunsviktsykdommer er sjeldne genetiske sykdommer som enten er nedarvet eller oppstått ved nye mutasjoner i gener med betydning for immunsystemets funksjoner. Det finnes en lang rekke og stadig flere beskrives. Figuren nedenfor viser fordelingen av innmeldte sykdomstilfeller i registeret til den europeiske immunsviktforening ESID i 2013. Antistoffdefekter utgjør over halvparten av tilfellene. Andre store grupper er fagocyttsykdommer, kombinerte T-celle defekter, og andre veldefinerte tilstander. Genetisk årsak er kjent hos ca 1/3 av alle registrerte pasienter (www.ESID.org).



Kilde: <http://www.esid.org/statistics.php?sub=2>

Mistanke om primær immunsvikt oppstår oftest hos pasienter med mange infeksjoner, men dårlig trivsel og vekst hos spedbarn, medfødte misdannelser og autoimmune manifestasjoner kan også gi mistanke. Økt infeksjonstendens ser man ved mange andre kroniske sykdommer enn immunsvikt som for eksempel astma, kronisk obstruktiv lungesykdom, cystisk fibrose, maligne sykdommer, hiv-infeksjon, allergi og ved medfødte eller ervervede anatomiske defekter. Endelig må man huske på at friske barn har et umodent immunsystem som hos noen fører til overraskende mange infeksjoner, men de helbredes ofte raskt og uten komplikasjoner.

Organismens motstandskraft mot infeksjoner avhenger dels av at hud og slimhinner er intakte, og dels av et velfungerende immunsystem. Immunsystemet kan inndeles i to hoveddeler – det innate (medfødte) og det adaptive (ervervede), og defekter i begge disse systemene kan vise seg som økt infeksjonstilbøyelighet. Det innate immunsystemet omfatter blant annet komplementsystemet og de fagocytterende cellene (neutrofile granulocytter og monocytter) samt NK-lymfocytter. Det adaptive immunsystemet består av B-lymfocytter, antistoffer og forskjellige typer T-lymfocytter.

Pasientens plager, debutalder og type mikrobe kan i noen tilfeller gi et vist inntrykk av hvilken del av immunsystemet som kan være defekt. Antistoffdefekter

manifesterer seg typisk med infeksjoner i bihuler, ører og lunger utløst av kapselbærende bakterier som *S pneumoniae* og *H influenzae*. Når de opptrer tidlig i livet fra 6 måneders alderen på et tidspunkt hvor konsentrasjonen av maternelle immunglobuliner minsker, er årsaken ofte defekter i tidlige B-lymfocytstadiet, for eksempel X-bunden agammaglobulinemi (XLA). Ved senere debut i 20 – 30 års alderen er årsaken trolig defekter i mer modne B-lymfocytstadiet, som man for eksempel ser ved vanlig variabel immunsvikt (CVID). Pasienter med komplementdefekter har også infeksjoner i luftveiene utløst av kapselbærende bakterier, og noen kan være disponert for residiverende meningokokk-infeksjoner. Fagocyttdfekter kan manifestere seg allerede fra fødselen (medfødte neutropenier), i småbarnsalderen (autoimmun neutropeni), og hos barn og unge voksne som utvikler systemiske infeksjoner med stafylokokker, gram-negative stavformede bakterier og sopp (*Aspergillus species*)(kronisk granulomatøs sykdom). T-lymfocyttdfekter fører til infeksjoner med intracellulære mikroorganismer som mykobakterier og herpesvirus, samt soppinfeksjoner med *Candida species* og *Pneumocystis jirovecii*. De mest alvorlige primære immundefekter; de kombinerte T- og B-lymfocyttdfekter manifesterer seg fra fødselen og i første leveår med dårlig vekst og trivsel, kronisk diare og hyppige infeksjoner utløst av sopp, bakterier og virus.

Varsel tegn for primær immunsvikt hos barn

Til tross for at debutalder, infeksjonstype og utløsende mikrobe i noen tilfeller kan gi en viss pekepinn på hvilken type immunsvikt som kan foreligge, finnes få evidensbaserte data på hvilke faktorer som i praksis best identifiserer barn med primær immunsvikt. I en studie fra to pediatrike immunsviktenheter i Nord-England identifiserte opplysningene 1) en positiv familieanamnese på primær immunsvikt eller tidlig død av ukjent årsak, 2) behov for intravenøs antibiotika for septisk infeksjon eller 3) dårlig vekst og trivsel, nesten alle barn med fagocytter sykdommer eller komplementdefekter, og 9 av 10 med T-lymfocyttdfekter (2). Positiv familieanamnese alene var den eneste faktor som i noen grad identifiserte barn med B-lymfocyttdfekter

Ved følgende ”varseltegn” bør man erfaringsmessig overveie å utrede barn for primær immunsvikt:

1. Kjent primær immunsviktsykdom i familien.
2. Dårlig vekst og trivsel hos småbarn med mange infeksjoner og evt. langvarig diaré
3. ≥ 6 tilfeller av purulent otitt per år og ved kronisk trommehinneperforasjon eller mastoiditt.
4. ≥ 2 tilfeller av sinusitt per år.
5. Alvorlig pneumoni eller hyppig tilbakevendende infeksjoner i nedre luftveier.
6. ≥ 2 alvorlige infeksjoner som osteomyelitt, meningitt og sepsis.
7. Residiverende infeksjoner i hud, bløtdeler og organabscesser.
8. Kronisk oral eller kutan candidiasis etter spedbarnsalder.
9. Infeksjoner med uvanlige mikrober og infeksjoner med uvanlig forløp.
10. Infeksjoner som responderer dårlig på antibiotikabehandling.

Når er primær immunsvikt lite sannsynlig hos barn?

Klinisk erfaring tilsier at når alle disse fem faktorer er tilstede er det lite trolig at barnet har en primær immundefekt:

1. Ved fravær av primær immundefekt og ingen tilfelle av død av ukjent årsak hos barn i familien.
2. Når barnet vokser og utvikler seg normalt.
3. Når barnet har mange vanlige infeksjoner som rhinofaryngitt, bronkitt og urinveisinfeksjon som helbredes til vanlig tid og ikke medfører komplikasjoner (organskade).
4. Ved normale verdier for total antall leukocytter, neutrofile og lymfocytter
5. Ved normale verdier av IgG, IgM og IgA.

Varsel tegn for primær immunsvikt hos voksne

Ikke alle tilfeller av primær immunsvikt viser seg i barne- og ungdomsalderen.

Ved følgende "varseltegn" bør man erfaringsmessig overveie å utrede voksne for primær immunsvikt:

1. Kjent primær immunsviktsykdom i familien.
2. ≥ 4 antibiotikakrevende luftveisinfeksjoner årlig over en periode på 2-3 år, f.eks. otitt, sinusitt, bronkitt eller pneumoni.
3. Alvorlig infeksjon som osteomyelitt, meningitt, sepsis eller organabscess.
4. Infeksjoner med uvanlige mikrober og infeksjoner med uvanlig forløp.
5. Infeksjoner som ikke responderer på adekvat antibiotikabehandling.

Utredning ved mistanke om primær immunsvikt

Utredningen bør gjøres etter samråd med/av spesialister (barnelege eller infeksjonsmedisiner) med erfaring i primær immunsvikt. Henvisende lege bør derfor ta kontakt med relevant avdeling for å koordinere utredning og oppfølging. Det bør opplyses om primær immunsvikt og dødsfall av ukjent årsak hos barn i familien, etnisitet, vekst og utvikling (barn), vaksinasjoner, medikamentbruk og andre sykdommer. Dertil kommer en beskrivelse av kliniske funn, pasientens plager, infeksjonstyper og hyppighet, og effekt av behandling.

Utredningen vil variere i forhold til den kliniske mistanke. Nedenfor er angitt en liste med noen av de mest aktuelle undersøkelser som bør overveies:

- Vurdering av veksten (vekt for voksne, høyde- og vektkurver for barn)
- Dokumentering av infeksjonshyppighet – infeksjonsdagbok
- Hgb, trombocytter, leukocytter, differensialtelling, neutrofile, eosinofile
- CRP, SR, albumin, ferritin, procalsitonin
- ALAT, GT, bilirubin, LDH, kreatinin
- Na, K, Ca, fosfat, D-vitamin, B12, folat, sink, A-vitamin
- TSH, fritt-T4
- Alfa-1-antitrypsin
- Triglycerider, fibrinogen

Aktuelle immunologiske undersøkelser

- IgG, IgM, IgA, total IgE
- IgG-subklasser (alder >5 år)

- Lymfocytt-populasjoner (T-, B-, NK-lymfocytt populasjoner, inklusive fordeling av naïve/memory B- /T-celler)
- Komplementfunksjonsundersøkelser (klassisk, alternativ og MBL)
- ABO-blodtypeantistoffbestemmelse = isohemagglutinin
- Vaksinasjonsrespons: Screening for spesifikk antistoffmangel. F. eks. difteritoksoïd, tetanustoksoïd, pneumokokkpolysakkarid, *Haemophilus influenzae* type B-polysakkarid med måling av antistofftiter på vaksinasjonstidspunktet og 3–6 uker senere
- ANA, RF, ANCA, thyroidea-antistoffer, evt. andre autoantistoffer
- Undersøkelser for cøliaki

Spesielle immunologiske undersøkelser

- Benmargsundersøkelser f.eks. undersøkelse av B-celle linjer og myeloide cellelinjer morfologisk og med væskestrømscytometri
- Utvidete T celle subpopulasjon-karakterisering, inkludert recent thymic emigrants
- Lymfocytproliferasjon (mitogen stimulering av T-lymfocytter)
- Granulocytt/monocytt undersøkelser f.eks. oksidativ burst test med dihydro-rhodamin (DHR-test), eller mer utvidet granulocytffunksjonsundersøkelser (fagocytose, oksydativ burst m.m.), samt CD11b/CD18 uttrykk.
- Granulocytt antistoffer
- Konsentrasjonsbestemmelse av enkelt komplementfaktorer herunder C1-inhibitor nivå, C3 og C4
- Biopsi (lymfeknute, hud etc)

Andre undersøkelser

- Humant immunsviktvirus (HIV)-test
- Blodutstryk
- Rtg thorax, HRCT-thorax, CT-bihuler
- Ultralyd/CT abdomen
- Mikrobiell diagnostikk: dyrkningsprøver av ekspektorat, feces, urin, bronkial skyllevæske, virusdiagnostikk (EBV, CMV, enterovirus etc) og sopp undersøkelser (*Pneumocystis jirovecii*) med direkte agens påvisning (PCR)
- Spirometri, bronkoskopi, svettetest, undersøkelse for cilie dyskinesi

Genetiske undersøkelser

- Spesifikk påvisning av mutasjoner i gener, se genetikkportalen.no og orphanet.org ([Directory of medical laboratories providing diagnostic tests](#)). Nyere metoder for molekylærgenetiske analyser slik som helgenomisk eksomsekvensering vil innen få år endre strategiene for genetisk utredning av immundefekter.
- Klinisk genetisk utredning kan tilbys pasienten og kan være nyttig i de tilfellene det foreligger familiær eller syndromal tilstand med immunsvikt.
- Genetisk veiledning kan tilbys familien. Bærertesting og fosterdiagnostikk er regulert av Lov om Biotechnologi.

Oppfølging

Barn og voksne med påvist eller mistenkt primær immunsvikt bør følges opp med regelmessige kontroller. Personer med alvorlige sykdommer i rolig fase bør kontrolleres minst hvert 3 – 6 måned. Utover selve sykdommen og effektiv infeksjonsprofylakse (immunglobuliner, antibiotika, vaksinasjoner, inhalasjoner etc), bør det være fokus på lungefunksjon, vekst, ernæring, psykomotorisk utvikling og sosiale forhold. Oppfølgingen krever tverrfaglig kompetanse og involverer utover spesialist med erfaring i immunsvikt i vekslende grad andre faggrupper som fastlege, immunolog, genetiker, klinisk ernæringsfysiolog, sosionom, psykolog, fysioterapeut, tannlege m.fl.

Referanser

1. <http://www.esid.org/>.
2. De Vries, E et al. Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clin Exp Immunol* 2012;167(1)108-19.
3. <http://www.PIDinteractive.eu>
4. Subbarayan, A et al. Clinical features that identify children with immunodeficiency diseases. *Pediatrics* 2011;127:810-16.
5. <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/pediatri/infeksjoner-vaksiner/medf%C3%B8dt-immunsvikt>

ANTISTOFFSVIKT

Agammaglobulinemi

ICD-10: D80.0

Primær agammaglobulinemi er som oftest X-bundet, autosomal resessive former er beskrevet.

X-bundet agammaglobulinemi (XLA); Brutons agammaglobulinemi

Insidens: Ca 1/ 200 000 nyfødte gutter.

Bakgrunn:

Mutasjon i *BTK* genet som koder for Brutons tyrosin kinase. Resulterer i manglende B-lymfocytmodning (manglende, eller svært lave CD 19+ celler) og påfølgende mangel på eller svært lav konsentrasjon av IgG, IgM og IgA.

Klinikk:

Symptomene debuterer vanligvis ikke før 6-månedersalder, når maternelt overført immunglobulin forsvinner. I 95% av tilfellene stilles diagnosen før 5-årsalder. Residiverende og langvarige bakterielle øvre og nedre luftveisinfeksjoner: otitter, sinusitter og pneumonier. Økt risiko for invasive infeksjoner: Sepsis, meningitt, osteomyelitt, septisk artritt. Pasienter er spesielt mottagelige for infeksjoner med kapselkledde bakterier (Pneumokokker, HiB, gruppe A streptokokker, pseudomonas). Kolonisering med HiB i luftveiene. Systemiske enterovirus infeksjoner (f. eks.

kronisk encefalitt med forsinket psykomotorisk utvikling/lærevansker på skolen, hepatitt eller myositt) er sjeldnere, men karakteristiske. Manglende vaksinerespons. Manglende eller hypoplastisk tonsillevev og ingen palpable lymfeknuter ved klinisk undersøkelse.

Diagnostikk:

Manglende eller svært lave s-IgG, IgM, IgA nivå. Manglende eller svært lavt antall B-lymfocytter (CD19+). Mutasjon i *BTK* genet gir sikker diagnose. Immunfenotyping av benmargaspirat.

Differensial diagnose

Se Differensialdiagnoser ved antistoffmangel.

Behandling:

Immunglobulinsubstitusjon; Se kapittel om immunglobulinbehandling. Adekvat antistoffbehandling gir betydelig redusert risiko for infeksjoner og sannsynligvis også kronisk lungesykdom. Ingen randomiserte studier er utført pga lav insidens.

Annet:

Levende vaksiner er kontraindisert. Ingen data angående beskyttelse gjennom vaksinasjonsprogram. Ingen betydelig økt risiko ved influensa. Økt forekomst av autoimmune sykdommer (artritt). Muligens økt risiko for malignitet (lymfom og gastrisk/colorektal adenocarcinom). I familier der *BTK* mutasjon er påvist, skal foreldre henvises til genetisk veiledning. Tilstanden er X-bundet, paret kan få flere barn med samme sykdom, og kvinnelige slektninger kan være bærere av tilstanden.

Autosomal recessiv agammaglobulinemi (ARA)

Det finnes per i dag 5 beskrevne autosomal recessiv gen defekter som alle resulterer i manglende B-lymfocyttendifferensiering.

Skal mistenkes hos jenter med agammaglobulinemi/manglende B-lymfocytter og hos gutter med agammaglobulinemi/manglende B-lymfocytter der mutasjon i *BTK* genet ikke kan påvises.

Klinikk, laboratoriefunn og behandling som ved XLA

Referanser

<http://www.esid.org/>

Al-Herz W, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: An update on the Classifications from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Front. Immunol* 2011; 2:54

Broides A, et al. Genotype/phenotype correlations in X-linked agammaglobulinemia. *Clin Immunol* 2006; 118: 195-200.

Common variable immunodeficiency, CVID

ICD-10: D83.0-9

Prevalens: voksne: 1:25 000.

Definisjon

Sannsynlig CVID

Redusert konsentrasjon av IgG (< 2 SD av middelverdien for alderen) og markert nedsatt IgM eller IgA når alle av følgende kriterier er oppfylt:

1. Symptomdebut ved > 2 år gammel
2. Dårlig vaksinerespons og/eller fravær av blodtypeantistoffer.
3. Andre differensialdiagnoser til hypogammaglobulinemi er utelukket.

Mulig CVID

Redusert konsentrasjon (< 2 SD av middelverdi for alderen) av minst én av IgM, IgG eller IgA når følgende kriterier er oppfylt:

1. Symptomdebut ved > 2 år gammel
2. Dårlig vaksinerespons og/eller fravær av blodtypeantistoffer
3. Andre differensialdiagnoser til hypogammaglobulinemi er utelukket.

Bakgrunn

CVID er en kompleks heterogen sykdom med dels genetisk årsak, (ca 10%). Det er primært en defekt av B celledifferensiering, men også nedsatt funksjon av T celler, monocyt og dendritiske celler bidrar til immunsvikt. Syndromet er også assosiert med ulike inflammatoriske, lymfoproliferative og autoimmune manifestasjoner samt malignitet (1). Fenotypen til hukommelses B celler nyttes til å klassifisere pasienter i distinkte kliniske og funksjonelle grupper. Noen gener er også assosiert med bestemte fenotyper (2)

Klinikk

Debutterer oftest i 10–30-årsalderen, men også yngre og eldre kan bli rammet.

- Både virale, bakterielle, sopp og parasittinfeksjoner kan forekomme.
- Tilbakevendende/langvarige bakterielle øvre og nedre luftveisinfeksjoner (sinusitt, pneumoni, lymfoid interstitial pneumonitt) med risiko for utvikling av kroniske lungeforandringer (fibrose, bronkiektasier).
- Kronisk kolonisering med *H. influenzae* og *Moraxella catarrhalis* i luftveier og konjunktiva.
- Økt risiko for alvorlige bakterielle infeksjoner, f. eks, sepsis og meningitt, spesielt med kapselbærende bakterier som *S. pneumoniae*.
- Infeksjoner med uvanlige mykoplasmaarter i luftveiene, urinveiene og ledd.
- Gastrointestinal enteropati og malabsorpsjon. Økt frekvens av tarminfeksjoner (bl.a *Giardia lamblia*). Mange pasienter har diareplager uten at noe mikrobielt agens kan påvises. Tynntarmsbiopsi kan vise cøliakilignende bilde, men forsøk med glutenfri kost er ofte uten effekt. Tykktarmsbiopsi kan vise mikroskopisk kolitt, event granulomtøs sykdom.
- Økt forekomst av autoimmune sykdommer hos ca 50% (immunologisk trombocytopenisk purpura, hemolytisk anemi, organ-spesifikk autoimmunitet).
- Lymfadenopati, nodulær leverhyperplasi, splenomegali.

- Noe økt risiko for malignitet (malignt lymfom, malignt melanom og ventrikkelcancer). Godartet lymfadenopati og splenomegali må overvåkes.

Diagnostikk:

Se generell utredning ved primær immunsvikt/(antistoffmangel)

- Nedsatt IgG, IgA og/eller IgM (hos 50%).
- Fraværende eller nedsatt nivå av spesifikke antistoffer mot vaksiner.
- Fraværende eller nedsatt nivå av blodtypeantistoffer (anti-A eller anti-B).
- Antall B-lymfocytter (CD19+) nedsatt < 1% (ofte normalt).
- Andelen hukommelses-B-lymfocytter (CD19+CD27+IgD-IgM-) kan være lav (< 0.4%) og assosiert med granulomatøs eller autoimmun sykdom.
- Cytopenier (spesielt leukocytter og trombocytter kan være lave).
- Nedsatt konsentrasjon og/eller funksjonell defekt av T-lymfocytter (spesielt CD4+ T-celler).
- Mannose bindende lektin, MBL, kan mangle og kan da være assosiert med høy frekvens av lungeinfeksjoner.
- Patologiske røntgen undersøkelser (CT thorax/bihuler, CT/UL abdomen).
- Eventuelt væskestrømscytometrisk immunfenotyping av benmargaspirat (modningsavvik B cellelinje)

Differensial diagnoser

Se Differensialdiagnoser ved antistoffmangel

Behandling

Gammaglobulin substitusjon hvor man tilstreber IgG nivå over 8-10 g/L. side Ved hyppige/langvarige infeksjoner til tross for adekvat immunoglobulin nivå kan en vurdere forebyggende antibiotika behandling. Vaksinerings bør vurderes. Sikre optimal sekretrengasje med opplæring og eventuelt oppfølging hos fysioterapeut og/eller lungelege og ØNH-lege. Se kapittel om "Behandling og oppfølging" for utfyllende informasjon.

Oppfølging:

Individualiseres etter behov i samarbeid med fastlege/lokalsykehus, men minimum 1-2 ganger i året hos spesialist med kontroll av antistoffnivå. Hyppigere ved innstilling av gammaglobulin substitusjon og ved residiverende infeksjoner og autoimmune manifestasjoner. Pasienter med fenotype som inkluderer autoimmunitet, lymfoproliferativ sykdom, lave B hukommelsesceller, enteropati eller splenomegali har dårligere prognose, og kan trenge tettere oppfølging.

Referanser:

1. Resnick ES, Cunningham-Rundles C. The many faces of the clinical picture of common variable immune deficiency. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2012 Dec;12(6):595-601.
2. Cunningham-Rundles C. Human B cell defects in perspective. Immunol Res. 2012 Dec;54(1-3):227-32.

IgG-subklassemangel

ICD-10: D80.3

Forekomst: prevalens hos voksne: 1:250

Definisjon

1. Residiverende infeksjoner og alle av følgende kriterier:
2. Redusert konsentrasjon av minst to av IgG-subklassene IgG1-3 < 5 percentil for alder, med normalt nivå av IgM og IgA.
3. >7 år gammel
4. Dårlig respons på enkelte vaksiner (ved IgG2-mangel ses ofte dårlig respons på visse kapselpolysakkarider (e.g. pneumokokk).
5. Andre differensialdiagnoser er utelukket

Variasjon av IgG subklassenivå er stor hos barn, særlig hos de under skolealder. Hos en del barn normaliseres s-IgG-subklassenivået etter noen år.

Klinikk

- Vanligvis asymptomatisk
- Residiverende eller kroniske luftveisinfeksjoner
- Økt frekvens av lungeforandringer (fibrose, bronkiektasi)

Diagnostikk

Se: *Utredning ved mistanke om primær immunsvikt.*

Differensialdiagnoser:

Se: *Differensialdiagnoser ved antistoffmangel.*

Behandling

Immunglobulinsubstitusjon er omdiskutert. Avhengig av symptomer, event substitusjon ved IgG1 og IgG2 mangel, sjeldnere ved IgG3 mangel. Se kapittel om "Behandling og oppfølging" for utfyllende informasjon

Oppfølging:

Individualiseres etter behov, men det bør måles IgG subklasser, IgM og IgA en gang årlig, spesielt hos barn og unge, med tanke på mulig utvikling av CVID og vurdering av gammaglobulin substitusjon

Selektiv IgA-mangel

ICD-10: D80.2

IgA-mangel kan være assosiert med andre antistoffdefekter, men ses også som eneste funn (selektivt).

Prevalens: hos voksne: 1:600

Definisjon

Sikker IgA mangel

Serum IgA < 0,07g/l (7mg/dl) når følgende kriterier er oppfylt:

1. Normalt IgG og IgM
2. Normal IgG-vaksinasjonsrespons
3. > 4 år gammel ved debut

Sannsynlig IgA mangel (nedsatt)

Serum IgA (< 2 SD av middelverdi for alderen) når følgende kriterier er oppfylt:

1. Normalt IgG og IgM
2. Normal IgG-vaksinasjonsrespons
3. > 4 år gammel ved debut

Hos en del barn normaliseres IgA etter noen år. En definitiv diagnose bør derfor først stilles i ungdomsalderen.

Klinikk

- Vanligvis asymptomatisk
- Hos et mindretall av pasientene sees økt forekomst av luftveisinfeksjoner, allergi, autoimmune sykdommer og tarmsykdommer (cøliaki, SLE, diabetes).
- Økt risiko for senere utvikling av CVID (1:50)

Diagnostikk:

Se: *Utredning ved mistanke om primær immunsvikt.*

Differensialdiagnoser Se Differensialdiagnoser ved antistoffmangel. Ved IgA-mangel kombinert med annen immunsvikt, se også Ataksia telangiectasia.

Behandling

I utgangspunktet ingen primær behandling. Se kapittel om ”Behandling og oppfølging” for utfyllende informasjon.

Oppfølging:

Individualiseres etter behov. Ved symptomatologi bør immunglobuliner måles med tanke på mulig utvikling av CVID.

IgA-mangel kombinert med annen immunsvikt

ICD-10: D82.2 (D84.1 eller D84.8)

Nedsatt IgA i kombinasjon med IgG-subklassemangel, MBL-mangel eller komplementdefekt (f.eks. C2-defekter) når personen er > 4 år.

Klinikk

IgA-mangel i kombinasjon med andre defekter øker risikoen for symptomgivende sykdom. Varierende klinikk, ofte som ved CVID.

Diagnostikk:

Se: *Utredning ved mistanke om primær immunsvikt.*

Differensialdiagnoser:

Se: *Differensialdiagnoser ved antistoffmangel, se også Ataksia telangiectasia.*

Behandling

Immunglobulinsubstitusjon er omdiskutert. Avhengig av symptomer, event substitusjon ved kombinert IgA og IgG subklasse mangel. Se kapittel om "Behandling og oppfølging" for utfyllende informasjon

Oppfølging:

Individualiseres etter behov. Ved symptomatologi bør immunglobuliner måles med tanke på mulig utvikling av CVID.

Referanser:

Wang N, Hammarström L. [IgA deficiency: what is new?](#) Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2012 Dec;12(6):602-8.

Jorgensen GH *et al* [Clinical symptoms in adults with selective IgA deficiency: a case-control study.](#) J Clin Immunol. 2013 May;33(4):742-7.

Transient hypogammaglobulinemia of infancy (THI)

ICD-10: D 80.7

Forekomst

Ukjent. I ulike registre utgjør denne pasientgruppen 2-3% av alle PID pasienter, men de fleste pasientene er antagelig hverken diagnostisert eller registrert.

"Fysiologisk hypogammaglobulinemi":

Maternell IgG passerer placenta i det siste trimester av svangerskapet og forsvinner i løpet av det første levehalvåret. Barnets antistoff produksjon igangsettes gradvis i løpet av det første til andre leveåret. Resultatet er en "fysiologisk hypogammaglobulinemi" hos spedbarn. IgG verdier er lavest ved 3 til 6-måneders alder. En bruker derfor egne referanseverdier for barn. Prematuritet og dysmaturitet (SGA) fører ofte til betydelig lavere immunglobulin konsentrasjoner, sammenlignet med fullbårne barn.

IgM og IgA passerer ikke placentaen. Barnets egenproduksjon av IgM kommer raskt i gang og konsentrasjonen stiger i løpet av den første levemåned. IgA konsentrasjon i serum stiger langsommere og oppnår et nivå som ligger omkring 20% av voksnivå ved 1-årsalder.

Definisjon

Diagnosekriteriene er ikke standardiserte. IgG verdier som ligger 2 SD under alderskorrigert normalverdi og som persisterer utover 6-månedersalder. Andre immundefekter må være utelukket. THI er per definisjon selvbegrensende. Debuterer vanligvis i 3 til 6-månedersalder. Eksklusjonsdiagnose. Sikker diagnose kan først stilles etter IgG normalisering.

Bakgrunn

Lite kjent. Muligens representerer THI en maksimalvariant av den fysiologiske hypogammaglobulinemi.

Klinikk

Residiverende mellomørebetennelser og lungebetennelser. Hyppige og langvarige gastroenteritter og mistrivsel.

Diagnostikk

IgG <2 SD i forhold til alderskorrigert normalverdi (middelverdi). Bør gjentas.

Normal, eller lav IgM og IgA.

Normal lymfocyttkvantitering.

Vanligvis normal vaksinerespons mot difteri- og tetanustoksoid, men ofte lave titre mot *H influenza type B* og pneumokokker. (Normale titre oppnås ved revaksinasjon etter normalisering av tilstanden.)

Normale isohemagglutinin (anti-A og/eller anti-B) verdier.

Se ellers Utredning ved mistanke om primær immunsvikt.

Differensialdiagnoser

Agammaglobulinemi (mangel av IgG, IgM og IgA, CD19+ mangel), CVID (debuterer vanligvis senere; manglende spesifikke antistoff / vaksinerespons; defekt cellulær immunitet), SCID. Se også Differensialdiagnoser ved antistoffangel.

Behandling

Spontan bedring ses vanligvis ved 9 til 15-månedersalder med fullstendig normalisering av IgG verdier ved 2 til 4-årsalder. Lavere terskel for antibiotikabehandling ved infeksjoner.

Antibiotikaprofylakse kan vurderes i samråd med spesialist (se kapittel om antibiotikabehandling).

Immunglobulinsubstitusjon er omdiskutert. Indikasjon: Langvarige pneumonier og manglende respons på antibiotikabehandling, eller residiverende invasive bakterielle infeksjoner til tross for antibiotikaprofylakse. Seponeringsforsøk etter ca 1 år for å observere spontant forløp.

Differensialdiagnoser ved antistoffmangel

De beskrevne tilstandene med antistoffmangel er differensialdiagnostisk i forhold til hverandre. I tillegg kan følgende gi hypogammaglobulinemi og/eller nedsatt B-lymfocytffunksjon og/eller B-lymfocytantall:

Medikamenter

Antiepileptika: fenytoin, karbamazepin og valproat.

Immunsuppressiv/antiinflammatorisk behandling: fenclofenac, glukokortikoider, gullsalter, penicillamin og sulfasalazin. Andre legemidler: Rituximab (og andre anti-CD20), captopril.

Genetiske avvik

Ataksia telangiektasia, Severe combined immunsvikt (SCID), hyper-IgM-syndrom, kromosom 18p minus syndrom, monosomi 22, transkobalamin II-defekt og hypogammaglobulinemi, trisomi 8, trisomi 21, Wiskott-Aldrichs syndrom, X-bundet

agammaglobulinemi (XLA), X-bundet lymfoproliferativ sykdom (XLP) og visse metabolske sykdommer.

Infeksiøse sykdommer

Epstein-Barr virus (EBV), HIV og kongenitte infeksjoner (rubella, cytomegalovirus (CMV), toksoplasmose).

Malignitet

Immunsvikt ved thymom, kronisk lymfatisk leukemi, myelomatose og non-Hodgkins lymfom.

Andre tilstander

Tilstander med store tap av immunglobuliner: lymfangiektasi, nefrose, alvorlige brannsåre, alvorlig diaré og underernæring.
Goods syndrom

KOMBINERTE CELLULÆRE

Alvorlig kombinert immunsvikt (Severe Combined Immunodeficiency, SCID)

ICD-10: D81.0 – D81.7

Insidens: 1: 60 000

Bakgrunn:

Gruppe av sykdommer med svikt i T celle funksjon og nedsatt eller manglende B celle funksjon. Noen tilstander kan også ha manglende NK celle funksjon. Denne gruppen av sykdommer forårsakes oftest av mutasjoner i gener som er viktige for utvikling og funksjon av T celler, men utviklingen av B og NK celler kan også rammes. Hittil kjenner en ca 20 forskjellige gener knyttet til SCID, men genetisk årsak til alle formene for SCID er ennå ikke klarlagt.

Klinikk:

De fleste barn med SCID er upåfallende ved fødsel og i nyfødtp perioden. Tilstanden diagnostiseres oftest i 4-7 mnd. alder, sjeldent etter ett års alder.

Barn med SCID har et svært redusert immunforsvar og får infeksjoner med virus, bakterier og sopp. De har ofte hatt mye luftveisinfeksjoner, diare og vist "failure to thrive" før de får diagnosen. Noen barn debuterer med livstruende sepsistilstander. Uten behandling (stamcelletransplantasjon) dør disse barna som oftest før ett års alder av infeksjonssykdommer.

Utredning:

De fleste vil være lymfopene og ha manglende eller lave immunglobulinverdier for alder.

Leukocyttkvantitering viser oftest lave CD3 positive T lymfocytter, men en kan se normale verdier på grunn av autotransplanterte maternelle T lymfocytter. Det er oftest mangelfull respons ved mitogenstimulering. Lave nivå "recent thymic emigrant" T celler.

SCID deles inn etter om en mangler T celler og/eller B og NK celler. Denne inndelingen er til hjelp i forhold til å identifisere bakenforliggende genetiske årsaker.

Behandling:

SCID er en akutt livstruende tilstand. Kontakt barneavdeling med immunologisk kompetanse umiddelbart.

Kurativ behandling vil hovedsakelig være stamcelletransplantasjon, i noen tilfeller kan gen-, enzymterapi eller thymus-transplantasjon være aktuelt.

Inntil barnet transplanteres skal det ha iv immunoglobulinsubstitusjon, ønsker IgG > 8 g/L. Videre forebyggende behandling med trimetoprim-sulfa, fluconazole og aciklovir før transplantasjon.

Aggressiv antibiotikabehandling ved mistanke om infeksjon. Antiviral behandling ved mistanke om CMV eller herpesvirusinfeksjoner.

Det er absolutt kontraindisert med levende vaksiner (MMR, Varicella, Rotavirus og BCG)

I sykehus skal barnet være i beskyttende isolat. Dersom barnet er hjemme i påvente av transplantasjon, skal eventuelle søsken ikke gå i barnehage for å redusere smittefare.

Oppfølging:

Livslang oppfølging ved Rikshospitalet og i samarbeid med barnelege ved regionsykehuset, senere ved voksenavdeling.

Referanser:

Sponzilli I, Notarangelo LD: Severe combined immunodeficiency (SCID): from molecular basis to clinical management. Acta Biomed. 2011 Apr;82(1):5-13.

Dvorak C et al.:The natural history of children with severe combined immunodeficiency: baseline features of the first fifty patients of the primary immune deficiency treatment consortium prospective study 6901. 2. J Clin Immunol. 2013 Oct;33(7):1156-64.

CD40 ligand og CD40 defekter (Hyper-IgM syndrom)

ICD-10: D81.8

Insidens: 1:1.000.000/1:2.000.000

Bakgrunn:

CD 40 ligand og CD 40 defekter (tidligere kalt Hyper-IgM syndrom) er svært sjeldne sykdommer der B lymfocytene ikke skifter fra IgM produksjon til IgG, IgA eller IgE produksjon (immunoglobulinklasseskifte). Dette skyldes oftest en defekt i bindingsmolekylet CD40 ligand på aktiverte T celler (CD4 +) eller en defekt i reseptoren CD40 på B lymfocytene. CD40L defekt arves X-bundet recessivt og rammer gutter mens CD40 defekter arves autosomalt recessivt.

Bindingen CD40-CD40L er kritisk for immunoglobulin classeskifte, men også viktig for full aktivering av T celler og andre mononukleære celler. Mangelfull aktivering vil medføre svikt også i det cellulære immunforsvaret.

Klinikk:

Det kliniske bildet er preget av pyogene infeksjoner. Ofte også kronisk diaré, kronisk leverlidelse og opportunistiske infeksjoner (*Pneumocystis jirovecii* eller kryptosporidier).

Utredning:

Ved kvantitering av immunglobuliner finner en høyt eller normalt IgM, men lavt nivå av IgG og IgA. Undersøkelse for CD40L og CD40-ekspresjon. Mutasjonsanalyse av *CD40L* og *CD40*.

Behandling:

Livslang immunoglobulinsubstitusjon, Forebyggende behandling med trimetoprim-sulfa. Stamcelletransplantasjon er eneste kurative behandling og kan være aktuelt ved CD40L-defekter.

Oppfølging:

Regelmessig screening for opportunistiske infeksjoner. Monitorering av leverparametere. En del av pasientene vil utvikle leversvikt, ved tegn til leversykdom må en vurdere stamcelletransplantasjon.

Referanser

Davies EG, Thrasher AJ: Update on the hyper immunoglobulin M syndromes. *Br J Haematol*. 2010 Apr;149(2):167-80.

VELDEFINERTE SYNDROMER

DiGeorge Syndrom (22q11.2 delesjonssyndrom, 22q11DS, velocardiofacialt syndrom)

ICD-10: D82.1

Insidens: Ca. 1 : 4000 nyfødte

Bakgrunn:

Tilstanden skyldes at en bit er borte (deletert) på det ene kromosom 22 i området q11.2. Delesjonen involverer flere gener, deriblant genet *TBX1*, og er oftest 3 megabaser (Mb) stor. Vanligvis nyoppstått (90 %), men ca. 10 % er nedarvet. Manglende eller liten thymus, hypoparathyroidisme og varierende grad av immunsvikt. Lærevansker. Flere har hjertefeil og ganeproblemer.

Klinikk

Noen få (<1%) har alvorlig kombinert immunsvikt (SCID). De fleste med DiGeorge har mindre tegn på immunsvikt som lengre varighet av virusinfeksjoner og hyppige bakterielle superinfeksjoner i øvre og nedre luftveier sammenlignet med kontroller. Der det kun er påvist lett til moderate avvik i antistoffverdier og lymfocytt-tall er det ikke forskjell i infeksjonstendens sammenliknet med normalbefolkning. Andre

faktorer som anatomiske defekter, gastroøsofageal refluks, hjertesykdom og dårlig ernæring kan da være medvirkende til økt infeksjonstendens. Ved DiGeorge kan det forekomme både redusert og økt nivå av immunglobuliner, selektiv IgA-mangel og økt risiko for utvikling av autoimmune sykdommer.

Personer med DiGeorge uten SCID får ikke flere bivirkninger enn andre ved administrasjon av varicella- og MMR-vaksinene, som begge er levende vaksiner.

Utredning

Genetisk undersøkelse (kromosomal mikroarray, MLPA eller FISH test) der delesjon 22q11.2 påvises. Lymfocyttkvantitering med utvidet T celle subtyping og eventuelt T celle stimulasjonstesting. Viktig å identifisere de pasienter som har alvorlig immunsvikt, derfor bør første lymfocytundersøkelse gjøres i god tid før administrering av levende vaksiner (15 måneders MMR).

Differentialdiagnostikk

CHARGE syndrom som kan skyldes *CDH7* genavvik og kan likne DiGeorge. (CHARGE syndrom: colobom, hjertefeil, atresi i nese, veksthemming (retardation of growth and development), genitale og urinveis avvik, øre (ear)- og hørselshemming) CHARGE kan også være forbundet med SCID-lignende alvorlig immunsvikt. 22q11 duplikasjon som kan gi lignende fenotype som DiGeorge, men alvorlig immunsvikt er ikke beskrevet.

Andre syndromer som ikke er assosiert med immunsvikt: Kabuki syndrom, Smith Lemli Opitz syndrom og Goldenhar syndrom.

Behandling

Behandling avhengig av grad av immunsvikt. Spesielt nevnes thymustransplantasjon ved alvorlig kombinert immunsvikt. Noen kan ha nytte av profylaktisk antibiotika eller immunglobulinsubsitusjon.

Annen behandling/oppfølging

Familien henvises til genetisk utredning og veiledning. Delesjonen kan være nyoppstått (90%) eller nedarvet (10%) og gjentakelsesrisiko foreligger. Behandling og oppfølging styres ut fra den enkeltes sykdomsgrad. Det er utviklet en egen nasjonal veileder: Veileder for oppfølging ved velocardiofacialt syndrom. (www.helsedirektoratet.no)

Oppfølging - kontroller i forhold til immunsvikt

Pasienter med avvikende immunologiske verdier bør kontrolleres, vanligvis etter 1 år. Immunglobuliner, hemoglobin, trombocytter og leukocytter med differensialtelling anbefales kontrollert minst hvert tredje år.

Vurder autoimmunitet ved passende klinikk, og/eller selektiv IgA-mangel.

Referanser:

Veileder for oppfølging ved velocardiofacialt syndrom. Se www.helsedirektoratet.no

Hyper-IgE syndrom (HIES)

ICD-10: D82.4

Insidens: 1: 1.000.000

Bakgrunn:

Hyper-Ig E syndrom er en sjelden primær immunsvikt sykdom som kjennetegnes ved residiverende stafylokokk-abscesser i hud, alvorlige lungeinfeksjoner og svært forhøyet konsentrasjon av serum IgE.

Sykdommen opptrer i to former:

1. HIES type 1/klassisk HIES): Disse pasientene har immunsvikt og multi-organaffeksjon med skjelett-, bindevevs- hjerte- og hjerneanomalier. Arves autosomal dominant, flertallet av pasientene har mutasjon i genet *STAT 3*.
2. HIES type 2: Autosomal recessiv arvegang, opptrer hyppigst i populasjoner med inngifte. Disse pasienten har vanligvis immunologisk og nevrologisk sykdom uten skjelett og bindevevsaffeksjonene en ser ved HIES type 1.

Klinikk:

Kløende eksem fra fødsel, residiverende hudabscesser med gule stafylokokker. Alvorlige lungeinfeksjoner, ofte komplisert med pneumatocelldannelse og bronkiektasier. Soppinfeksjoner i hud og slimhinner.

Pasienter med den dominante formen har grove asymmetriske ansiktstrekk, hypermobile ledd og tendens til skoliose. Ofte også manglende felling av melketenner.

Utredning:

Serum IgE konsentrasjonen vanligvis > 2000 IE/ml. Ofte betydelig eosinofili.

Mutasjonsanalyse av *STAT 3*. (Ved mistanke om recessiv form, mutasjonsanalyse av *DOCK8*. *DOCK8* mangel er en annen immunsviktilstand med et lignende bilde).

Grimbacher et al (1999) utviklet et scoringssystem som tar hensyn til laboratoriefunn og kliniske funn til hjelp ved diagnostisering av HIES.

Behandling:

Liberal antibiotikabehandling ved luftveisinfeksjoner, ofte symptomfattig ved alvorlige infeksjoner. Viktig med billediagnostikk. Vurder forebyggende behandling med trimetoprim-sulfa ved hyppige hudinfeksjoner, luftveisinfeksjoner eller etter alvorlig lungeinfeksjon. Noen pasienter kan ha nytte av immunglobulinsubstitusjon.

Oppfølging:

Tannlege i førskolealder, henvis TAKO senteret (landsdekkende kompetanse-senter for oral helse ved sjeldne medisinske tilstander), ortoped, hudlege og lungelege ved behov.

Referanser:

Mogensen TH: *STAT3 and the Hyper-IgE syndrome: Clinical presentation, genetic origin, pathogenesis, novel findings and remaining uncertainties*. JAKSTAT. 2013 Apr 1;2(2):e23435.

Heimall J, Freeman A, Holland SM: *Pathogenesis of hyper IgE syndrome*. Clin Rev Allergy Immunol. 2010 Feb;38(1):32-8.

Wiskott-Aldrich Syndrom, WAS

ICD-10: D82.0

Insidens ca 1:100.000 levende fødte.

Bakgrunn:

En X-bundet sykdom med mutasjon i genet som koder for WAS-protein, WASP med infeksjonstendens. WASP er viktig for actin cytoskjelett-remodellering. Danningen av den immunologiske synapse, protein-komplekset som dannes når T celler og antigenpresenterende celler møtes, blir svekket/uteblir. I tillegg til redusert T celle funksjon vil også B cellers funksjon reduseres. Også NK cellers funksjon affiseres. Inhibitoriske regulatoriske T celler (Treg) svekkes, det samme gjør fagocytter og dendritiske celler. Det er beskrevet mange ulike mutasjoner i WAS genet.

Diagnose:

Sikker:

En mannlig pasient med medfødt trombocytopeni ($<70 \times 10^9/L$) små blodplater og minst én av følgende:

- 1) Mutasjon i genet som koder for WASP
- 2) Fravær av WASP mRNA ved northern blot analyse på lymfocytter
- 3) Fravær av WASP i lymfocytter
- 4) Kusiner, onkler eller nevøer med små blodplater og trombocytopeni.

Sannsynlig

En mannlig pasient med medfødt trombocytopeni ($<70 \times 10^9/L$) små blodplater og minst én av følgende:

- 1) Eksem
- 2) Unormal antistoff respons på polysaccharid antigener
- 3) Gjentatte bakterie eller virus infeksjoner
- 4) Autoimmun sykdom
- 5) Lymfom, leukemi eller cerebral hjernesvulst

Mulig:

En mannlig pasient med medfødt trombocytopeni ($<70 \times 10^9/L$) små blodplater, eller en mannlig pasient som er splenektomert pga trombocytopeni og har minst én av følgende:

- 1) Eksem
- 2) Unormal antistoff respons på polysaccharidantigener
- 3) Gjentatte bakterie eller virus infeksjoner
- 4) Autoimmun sykdom
- 5) Lymfom, leukemi eller cerebral hjernesvulst

Sykdomsspekter

- 1) Klassisk WAS

- 2) X-bundet trombocytopeni (XLT)
- 3) X-bundet nøytropeni (XLN)

Medfødt trombocytopeni med små blodplater er et diagnostisk stigm. Mange debuterer med blodig diaré i første levemåned. Eksem, som sees hos noen men ikke alle, kan fremstå som det dominerende kliniske problem. Otitt, sinusitt, herpes simplex, EBV-infeksjoner er særlig problematiske.

Mange har øket IgA og IgE, men lav IgM. T celle tall og funksjon (respons på anti-CD3) reduseres over tid. For øvrig sees økt insidens av autoimmune sykdommer og maligniteter.

Den X-bundne trombocytopeniske varianten er ofte mild. Den X-bundne nøytropene presenterer gjerne med infeksjoner som ved nøytropeni (sopp og ekstracellulære bakterier).

Immunologiske funn:

Nedsatt antall og funksjon av T celler

Lav IgG og IgM, høy IgA og IgE

Nedsatt spesifikk antistoff respons på vaksiner

Normal til økt NK celletall, men nedsatt cytotoxisk evne

Nedsatt Treg funksjon (autoimmune fenomen)

Nedsatt granulocyt-kjemotakse, normal fagocytose og antall.

Manglende WASP ved væskestrømscytometri

Differensialdiagnose

Syndromer som presenterer med eksem, høy IgE og infeksjonstendens. ITP kan ofte feildiagnostiseres ved X-bundet trombocytopeni (WAS/XLT).

WAS kan også sees hos kvinnelige bærere med X-kromosom inaktivering.

Behandling:

Stamcelletransplantasjon er for tiden den eneste kurative behandling. Ellers kan profylaktisk behandling med trimetoprim være nødvendig. Tidlig bruk av aciclovir, blodpladetransfusjoner ved blødning. Substitusjon med immunglobulin kan være indisert.

I familier der WAS mutasjon er påvist, skal foreldre og søstre over 16 år henvises til genetisk veiledning. Selv om mor ikke er bærer i blodet, kan det foreligge gjentagelsesrisiko, gonademosaiikk er kjent å forekomme ved denne tilstanden.

Prognose

Levetid ved klassisk WAS er redusert, mens det ved X-bundet trombocytopeni ikke er det.

Referanser:

Massaad MJ, Ramesh N, Geha RS. Wiskott-Aldrich syndrome: a comprehensive review. Ann N.Y. Acad Sci 2013;1285:26-43

Areveiler B, de Saint-Basile G, Fischer A, Griscelli C, Mandel JL. Germ-line mosaicism simulates genetic heterogeneity in Wiskott-Aldrich syndrome. Am J Hum Genet. 1990;46:906–11.

FAGOCYTTDEFEKTER

Benign autoimmun nøytropeni (Autoimmune Neutropenia of Infancy)

ICD-10: D70

Insidens 1:100.000

Bakgrunn:

Den vanligste formen for kronisk nøytropeni i småbarnsalder. En påviser antistoff mot granulocytter, ukjent etiologi. Debuterer oftest i 5-15 måneders alder og går vanligvis over i løpet av 2-(3) år.

Klinikk:

Påvises ofte tilfeldig ved blodprøve takning i forbindelse med luftveisinfeksjoner. En kan også se hudinfeksjoner, sjeldent med alvorlige infeksjoner og sepsis.

Utredning:

Nøytrofile granulocytter under $1,5 \times 10^9/L$ (oftest 0,5-1,0) og påvisning av granulocytt antistoffer (vanskelig påvisbare, test flere ganger). Ved positiv test er videre kontroller unødvendige. Typisk vil en ofte se stigning av nøytrofile ved infeksjoner. Monocytose forekommer relativt hyppig.

Behandling:

Vanligvis ikke nødvendig med spesifikk behandling. Ved mye infeksjoner kan en vurdere forebyggende behandling med trimetoprim-sulfa. En har også brukt intravenøs IgG, IVIG, og vekstfaktoren G-SCF (granulocytt-kolonistimulerende vekstfaktor). Dette vil bare være indisert i helt spesielle tilfeller.

Oppfølging:

Skal følges til nøytrofilien normaliseres. Det er sjeldent med alvorlige infeksjoner, men det har blitt rapportert. Disse barna bør sees av lege/barneavdeling ved feber.

Referanser:

- Bux J, Behrens G, Jaeger G, Welte K: Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. Blood. 1998;91(1):181.
- Conway LT et al: Natural history of primary autoimmune neutropenia in infancy. Pediatrics. 1987;79(5):728

Medfødt alvorlig nøytropeni (Severe Congenital Neutropenia)

ICD-10: D70

Insidens 1:1.000.000

Bakgrunn:

Medfødt nøytropeni pga modningsstopp i myelopoiesen på promyelocyt/ myelocyt stadiet. Den vanligste årsaken er mutasjon i genet *ELANE* som koder for nøytrofil elastase. Mutasjon i dette genet påvises hos 50-60%, arvegangen er autosomal dominant.

Medfødt arvelig nøytropeni ble opprinnelig beskrevet i 1956 av den svenske legen Rolf Kostmann. Familiene som Kostmann beskrev viser autosomal recessiv arvegang og har mutasjon i genet *HAX1*. Prevalens av *HAX1* varierer, hyppigere i visse områder i Norden.

Andre gener forbundet med alvorlig nøytropeni er også identifisert.

Klinikk:

Hud-, luftveis- og alvorlige infeksjoner fra første levemåneder. Invasive infeksjoner med gule stafylokokker, streptokokker og sopp.

Utredning:

Nøytropeni $< 0,2 \times 10^9/L$. Benmarg viser karakteristisk modningsstopp på promyelocytstadiet. Påvisning av mutasjon i *ELANE* eller ved mistanke om recessiv arvegang mutasjon i *HAX1*.

Behandling:

Livslang behandling med G-CSF, behandlingsmål er nøytrofile over $1,5 \times 10^9/L$. Noen vil ha nytte av forebyggende behandling med trimetoprim-sulfa ved residiverende hud eller luftveisinfeksjoner. Til tross for G-CSF behandling så er det økt sepsisrisiko. Disse barna trenger tett oppfølging fra barneavdeling og skal antibiotikabehandles ved mistanke om bakterielle infeksjoner.

Oppfølging:

Tilstanden innebærer økt risiko for utvikling av myelodysplastisk syndrom og akutt myelogen leukemi. Barn med denne tilstanden skal derfor til årlige benmargsundersøkelser. Ved tegn til sykdomsutvikling, vil stamcelletransplantasjon være et aktuelt behandlingsalternativ. G-CSF behandling er assosiert med osteoporose, pasientene må også følges med tanke på dette.

Referanser:

Se under

Syklisk nøytropeni (Cyclic Neutropenia)

ICD-10: D70

Insidens 1:1.000.000

Bakgrunn:

Sjelden autosomal dominant tilstand der en har syklisk nøytropeni med ca 21 dagers mellomrom. Tilstanden forårsakes av mutasjoner i genet *ELANE* som koder for nøytrofil elastase.

Klinikk:

Syklisk nøytropeni med ca 21 dagers mellomrom. Utenom nøytropeniperiodene er ofte antallet nøytrofile normalt. Nøytropenien er alvorlig $< 0,2 \times 10^9/L$ og kan vare fra noen dager opp til en uke. Ved nøytropeni sees ofte feber og slapphet. Det er vanlig med after i munnen og luftveisinfeksjoner. Imidlertid er det stor symptomvariasjon mellom pasienter med denne sykdommen, også mellom pasienter i samme familie. Noen har nesten ikke plager, andre kan ha betydelig infeksjonstendens, også med livstruende infeksjoner.

Utredning:

Syklisk nøytropeni er en svært sjelden tilstand og en bør ikke bruke blodprøver flere ganger ukentlig i 4-6 uker som screening av barn med residiverende feber. Dersom en har påvist nøytropeni, normalisering etter omtrent en uke og ny nøytropeni etter tre uker, bør en gå videre med mutasjonsanalyse av genet *ELANE* (forutsatt typisk/forenelig anamnese).

Behandling:

Behandling med G-CSF. Generelt er det sjeldnere med alvorlig infeksjoner/sepsis ved denne tilstanden enn hos pasienter med alvorlig medfødt nøytropeni. Imidlertid er det også beskrevet livstruende infeksjoner/sepsis hos disse pasientene. Det er ikke beskrevet myelodysplasi/akutt myeloid leukemi utvikling ved denne tilstanden, men tallene i internasjonale registre er små.

Oppfølging:

Disse barna må ha tett oppfølging fra barneavdeling (og senere ved infeksjonavdeling) og antibiotikabehandles ved mistanke om bakteriell infeksjon. Regelmessige kontroller barnelege. Oppstart av G-CSF hos barnelege med erfaring i dette. Ved G-CSF behandling oppfølging i forhold til utvikling av osteoporose.

Referanser:

Dale DC, Welte K: Cyclic and chronic neutropenia. Cancer Treat Res. 2011;157:97-108.

Dale DC: *ELANE*-Related Neutropenia. GeneReviews™

Kronisk granulomatøs sykdom (CGD)

ICD-10: D71

Insidens 1 : 250 000

Bakgrunn:

Medfødt defekt i fagocyterende cellers evne til å danne oksygenradikaler grunnet mutasjoner i gen som koder for en av de fem komponentene i NADPH oksidasen. Defekten medfører nedsatt evne til mikrobedrap.

Den vanligste formen arves X-bundet med en mutasjon i genet *CYBB* og sees hos 65-70 % av tilfellene. Kvinnelige bærere kan også ha økt infeksjonstendens.

Mutasjoner i genene *NCF1* sees hos 25 % arves autosomalt recessivt. Mutasjoner i genene *CYBA* og *NCF2* arves også autosomalt recessivt og utgjør mindre enn 5 % av tilfellene hver. Mutasjoner i *NCF4* er svært sjelden.

Klinikk:

Den X-bundne formen har et langt mer alvorlig klinikk enn de recessive formene.

Barn med X-CGD får vanligvis symptomer i førskolealder. Recessive former kan være symptomfattige og diagnostiseres ofte først i voksen alder.

Pasienter med CGD har økt mottakelighet for bakterielle infeksjoner med *S aureus*, *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacia*, *Nocardia* og gramnegative tarmbakterier.

De har også økt mottakelighet for sopp, spesielt *Aspergillus spp.*

Det er vanlig med granulomdannelse i indre organer, dype abscesser og hudinfeksjoner. Videre utvikler en del pasienter et Mb. Crohn lignende bilde.

Utredning:

Påvisning av redusert oksidativ evne i granulocytter. Spesiallaboratorier kan utføre genetisk diagnostikk eller mRNA/protein ekspresjonsstudier samt granulocytffunksjonsundersøkelser (fagocytose, oksydativ burst m.m.).

Behandling:

Livslang forebyggende behandling med trimetoprim-sulfa og forebyggende soppbehandling med itraconazol/posaconazol. Behandling med interferon- γ kan vurderes.

Stamcelletransplantasjon er nå et aktuelt behandlingsalternativ ved X-bundet form forutsatt at en finner tilfredsstillende donor. Overlevelse på over 90 % i de nyeste materialene.

Oppfølging:

Regelmessig oppfølging hos barne/infeksjonslege, spesielt med tanke på infeksjonsproblematikk. Lungelege ved behov. De aller fleste barn med CGD vil ha en viss grad av tarmsykdom og malabsorpsjon. Dette medfører dårlig vekst og vektutvikling slik at optimalisering av ernæring blir viktig. Behandling av inflammatorisk tarmsykdom hos CGD pasienter er krevende og bør styres av leger med erfaring på dette feltet.

Referanser:

Curr Opin Infect Dis. 2012 Sep 7.

Invasive fungal infection in chronic granulomatous disease: insights into pathogenesis and management.

Falcone EL, Holland SM.

Chronic Granulomatous Disease.

Leiding JW, Holland SM.2012 Aug 09.

Sege RA. Modern management of chronic granulomatous disease. Br Haematol 2008;140:255-66

Leukocyttadhesjonsdefekt (LAD)

ICD-10: D71

Insidens: ukjent, ca. 200 beskrevet i litteraturen.

Bakgrunn:

Sjelden tilstand der leukocytter mangler membran- adhesjonsmolekyler. Dette medfører manglende evne til å forlate blodbanen og migrere ut i vevet ved infeksjon.

Klinikk:

Forsinket (>30 dager) separasjon av navlestumpen og omfalitt. Vanlig med gule stafylokokker og gram negative basiller. Hudinfeksjoner uten puss og forsinket sårtilheling. Alvorlig periodontitt og gingivostomatitt.

Utredning:

Vedvarende nøytrofili, ved infeksjoner kan en se nøytrofile opp mot $100 \times 10^9/L$. Væskestrømscytometri vil vise nedsatt uttrykk av CD18/CD11 på hvite blodlegemer. Ved alvorlig fenotype: CD18 ekspresjon < 2%. Ved moderat til mild fenotype: 2-30% ekspresjon.

Behandling:

Ved moderate og milde fenotyper rask antibiotikabehandling ved mistanke om bakterielle infeksjoner. God munnhygiene er svært viktig. Barn med alvorlig fenotype vil ofte dø i småbarnsalder av alvorlige infeksjoner. Her vil stamcelletransplantasjon være et behandlingsalternativ.

Oppfølging:

Regelmessig kontroller hos spesialist og tannlege.
Foreldrene bør henvises genetisk veiledning for bærertest.

Referanser:

<http://www.esid.org>

KOMPLEMENTDEFEKTER

Klinikken ved komplementmangler er variabel og reflekterer den enkelte komponents funksjon i normal immunrespons og inflammasjon. Generelt sees infeksjonstendens, autoimmune sykdommer, angioødem eller ingen symptomatologi. Defekter er beskrevet for nesten alle faktorer, begrenset her til noen av de vanligste og/eller de som hovedsakelig er knyttet til infeksjonstendens.

Mannosebindende lektin, MBL- mangel

ICD-10 D84.8

Insidens:

ca 5% av befolkningen

Bakgrunn:

Lavt MBL-nivå i serum, eventuelt dysfunksjonelt MBL, gir svikt av lektin-aktiveringsveien i komplementsystemet.

Klinikk:

Forårsaker ikke sykdom i seg selv, men kan ved samtidig antistoffmangel, og ved forbigående hypogammaglobulinemi hos små barn (1/2 -2 år) gi infeksjonstendens. Økt alvorlighetsgrad av infeksjoner (e.g. sepsis), kan påvirke andre sykdomsforløp som CVID og autoimmune sykdommer.

Referanser:

Mannan-binding lectin deficiency – Good news, bad news, doesn't matter?
Heitzeneder S, Seidel M, Förster-Waldl E, Heitger A: Clin Immunol 2012 143(1):22-28

C2 mangel

ICD-10 D84.1

Insidens:

Homozygot , komplett C2 mangel ca 1:10000 kaukasere

Bakgrunn:

Svikt i klassisk immunkompleks aktivering av komplement

Klinikk:

SLE-liknende sykdom, og gjentatte pyogene infeksjoner med kapselkledde bakterier som *S pneumoniae*, *H. influenza typeB*, *N meningitidis*

C3 mangel

ICD-10 D84.1

Insidens:

Sjeldent. (beskrevet 20-40 pasienter)

Bakgrunn:

Som den sentrale faktoren i komplementsystemet vil C3 mangel gi fravær av opsonisering

Klinikk:

Alvorlige, gjentatte infeksjoner med kapselkledde bakterier, særlig pneumokokker og *H influenza* tidlig etter fødsel. Glomerulonefritt.

C5-C9 mangel

ICD-10 D84.1

Insidens:

C6: 1:1600 afrikansk, C9: 1:1000 japansk

Bakgrunn:

Manglende dannning av det terminale kompleks

Klinikk:

Gjentatte Neisseria infeksjoner

Alternativ faktor mangel

ICD-10 D84.1

Insidens:

Sjeldne, properdin mangel beskrevet hos flere, X-bundet, kaukasiere.

Bakgrunn:

Ingen aktivitet ved alternativ aktivering

Klinikk:

Infeksjoner, *N meningitidis*.

Utredning:

Komplement-funksjonstester. Grunnet tidvis suboptimal preanalytisk prøvebehandling bør unormale resultater ved funksjonstest kontrolleres. Måling av spesifikk komplementfaktor for konsentrasjonsbestemmelse. Genotyping av mistenkt manglende faktor.

Behandling:

Tidlig legekontakt og oppstart av antibiotika. Faste kontroller hos egen lege (årlig el halvårlige). Ikke vanlig å behandle med spesifikk faktorkonsentrater (med unntak ved C1 inhibitormangel). Plasma kan brukes, men bør vurderes nøye grunnet risiko for anafylaksi, og økt komplementaktivering og forverring. Substitusjon med immunglobulin er ikke dokumentert effektivt, men kan forsøkes da det kan være samtidig B celledysfunksjon.

Vaksinering:

Pasienter med komplementmangel kan og bør få alle vaksiner. Vaksinasjon med tetravalent meningokokkvaksine (mot serogruppe A, C, W135 og Y), pneumokokker og H. influenza. I forbindelse med vaksinasjon bør vaksinasjonsresponsen monitoreres. Det bør foretrekkes konjugerte vaksiner. Responsen kan være kortvarig og revaksinering må derfor gjøres. Høye titer nivå er ikke nødvendigvis ensbetydende med beskyttelse pga komplementmangel.

Referanser:

Clinical significance of complement deficiencies. Pettigrew HD, Teuber SS, Gershwin ME. Ann N Y Acad Sci. 2009

TERAPEUTISKE ASPEKTER

Behandling og oppfølging av pasienter med primær immunsvikt er krevende og bør skje som et samarbeid mellom fastlege, lokalsykehus og regionssykehus avhengig av diagnose og behov. Barnelege eller infeksjonslege er oftest pasientansvarlig spesialist, men ved behov anbefales kontakt med eller oppfølging hos lungelege, ØNH-lege, gastroenterolog, fysioterapeut, ernæringsfysiolog, psykolog og sosionom.

Antibiotikabehandling

Generelle betraktninger

Hyppige infeksjoner er hovedproblemet ved primær immunsvikt. Dertil kommer alvorlige og spesielle infeksjoner som svarer dårlig på antibiotika, infeksjoner med uvanlige mikrober og økt risiko for permanente organskader som for eksempel bronkiektasier. Pasientgruppene med antistoffdefekter (CVID, XLA) dominerer i klinisk praksis både hos voksne og barn og plages mest med infeksjoner i luftveiene (bihuler, bronkier og lunger).

I forhold til friske personer med normal immunitet anbefales generelt en mer liberal bruk av antibiotika hos personer med immunsvikt, og det er viktig å starte behandlingen tidlig ved nye tegn til infeksjon. Feber og de klassiske tegn på infeksjon kan utebli, mens derimot redusert almenntilstand og økt purulens på sekret ofte kan dominere. Hyppig og adekvat utført mikrobiologisk diagnostikk (for eksempel ekspektoratprøver, dyp neseprøve) er viktig både for å påvise mikrober og kartlegge eventuelle resistensforhold. Dette betyr på den annen side ikke at enhver forkjølelse må antibiotika-behandles, immunsviktpasienter kan godt ha en mild virusinfeksjon som ikke utvikler seg videre.

Hos immunsviktpasienter med få infeksjoner og uten komplikasjoner anvendes i utgangspunktet samme typer antibiotika og dosering som til personer med normalt immunforsvar. Hos immunsviktpasienter med hyppige infeksjoner med komplikasjoner som kronisk sinusitt eller bronkiektasier tross forebyggende behandling med immunglobuliner, er det likevel ofte nødvendig å bruke et bredspektret antibiotikum, eventuelt styrt av resistensforhold og lengre behandlingstid. Dersom pasienten ikke responderer raskt på antibiotika, må man overveie muligheten for infeksjon med mer uvanlige bakterier, virus eller sopp som for eksempel *Pneumocystis jirovecii*. Pasienter med kronisk diare vil også kunne ha nedsatt opptak av perorale antibiotika. I slike tilfeller er det viktig med ytterligere diagnostiske undersøkelser (bronkial lavage, biopsi etc.) før behandlingen endres. Spesielt ved visse komplementdefekter (properdindefekt samt defekter i terminale komplementvei) og ved aspleni hos barn > 5 år bør penicillin behandling starte opp tidlig pga. risikoen for meningokokk- og pneumokokkinfeksjon. Disse pasientene bør forsynes med penicillin til selvbehandling.

Behandling av residiverende luftveisinfeksjoner

Residiverende luftveisinfeksjoner i bihuler, bronkier og lunger kan føre til kroniske følgetilstander som kronisk sinusitt og bronkiektasier og ses både hos voksne og barn.

Infeksjonene er oftest årsaket av vanlige luftveisbakterier som non-kapsulære *Hemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* og *Moraxella catharralis*, men *Pseudomonas aeruginosa* og *Staphylococcus aureus* kan også bli et problem. Det er vist at non-kapsulære *Hemophilus influenzae* noen ganger finnes intracellulært i luftveiseepitel og fører til kroniske og residiverende infeksjoner i luftveiseepitel i øvre luftveier (bihuler). Antibiotika med intracellulær penetrasjon kan derfor være av verdi ved behandling av disse infeksjonene, eksempelvis kinoloner (ciprofloxacin) og trimetoprim-sulfa. I spesielt vanskelige tilfeller kan eventuelt rifampicin peroralt overveies i kombinasjon med annet antibiotikum, eventuelt ceftriaxon x 1 i.v. som muliggjør poliklinisk behandling.

Forebyggende antibiotika

Det finnes ingen gode data på effekten av profylaktisk antibiotika ved de fleste primære immunsvikt tilstander

Forebyggende antibiotika kan vurderes brukt ved residiverende luftveisinfeksjoner (bihuler, bronkier, lunger) til tross for adekvate IgG nivåer etter substitusjon, spesielt ved etablerte bronkiektasier i et forsøk på å unngå ytterligere organskade. Man kan veksle mellom bruk av forskjellige antibiotika med skifte for eksempel hver måned (amoxicillin, trimetoprim-sulfa, amoxicillin-klavulansyre, (evt azitromycin)).

Vanligvis anvendes halv terapeutisk dose. I noen tilfeller kan antibiotikainhalasjon forsøkes på samme måte som ved cystisk fibrose (tobramycin). Faren er spesielt utvikling av resistente bakterier. Varigheten varierer etter klinisk skjønn og effekt. Ved visse komplementdefekter, ved aspleni hos barn og hos barn med økt mottakelighet for pneumokokker er profylaktisk penicillin indisert, spesielt i de første 3–6 leveårene.

Pasienter med CGD bør ha profylaktisk sulfametoksazol/trimetoprim og antimykotisk behandling med itraconazol/posaconazol.

Pasienter med redusert konsentrasjon av CD4⁺ T-lymfocytter (veiledende nivå: barn > 5 år og voksne med CD4⁺ nivå < 200 celler/mikroliter; barn < 5 år: < 500 celler/mikroliter) bør stå på profylaktisk behandling med sulfametoksazol/trimetoprim (*Pneumocystis jirovecii*).

Barn med alvorlig T-lymfocytdefekt kan i tillegg ha behov for profylakse med aciklovir og flukonazol.

Oseltamivir eller zanamivir bør anvendes profylaktisk ved eksponering for influensavirus og anbefales også som behandling av påvist influensa ved alle former for immunsvikt.

Hos barn med T cellesvikt anbefales bruk av spesifikke varicella-antistoffer s.c. innen 72 timer etter eksponering for vannkopper, og/eller aciclovir p.o.

Immunglobulinbehandling

Før Immunglobulinbehandling

HBsAg og PCR for HIV og HCV

Spar ev. 0-prøve (serum) som referanse.

Gjenta immunglobulinmålinger for å endelig kartlegge nadir nivå.

Indikasjon for immunglobulinbehandling ved primær immundefekt

Hovedindikasjon er pasienter med symptomgivende hypogammaglobulinemi med reduserte nivåer av total IgG. Dette inkluderer:

- Pasienter med medfødte B-lymfocytdefekter (f.eks. Bruton)
- Pasienter med CVID
- Forsøksvis behandling hos pasienter med symptomgivende IgG-subklassedefekt (spesielt IgG2 mangel).

Formålet med immunglobulinbehandlingen er å redusere antall infeksjoner og hindre progredierende lungesykdom. For å holde pasienter infeksjonsfrie er det viktig å gi nok immunglobuliner. Erfaringsmessig kan adekvat serum-IgG variere betydelig for å holde pasienten infeksjonsfri. Dette innebærer vanligvis en tilnærmet normalisering av IgG-nivået til 6-10 g/L(2). Adekvat immunglobulin dosering må titreres for den enkelte pasient med hyppige målinger av IgG før ny dose. Noen pasienter blir først symptomfrie ved høye konsentrasjoner av IgG i serum, men det er sjelden grunnlag for verdier >10 g/l. Ved intravenøs behandling må serumverdien måles umiddelbart før en infusjon.

Før en eventuell immunglobulinbehandling må behandlingsbehovet dokumenteres.

- Pasienten bør føre infeksjonsdagbok, også for dokumentasjon av effekt.
- Antibiotika-krevende luftveisinfeksjoner, normalt > 4 i året, i minst to år hos voksne.
- Underliggende tegn på lungesykdom (bronkiektasi) forsterker behandlingsindikasjonen.
- For øvrig etter individuell vurdering.

Immunglobulinbehandling

De fleste pasienter behandles med subkutan eller intravenøst immunglobulin. Den anbefalte startdosen er normalt 100 mg per kg kroppsvekt/uke gitt som subkutane infusjoner (SCIG) en gang i uken. De subkutane infusjonene settes ved hjelp av sprøytepumpe, oftest på magen, og administreres vanligvis enkelt av pasienten hjemme. Grundig opplæring av pasient og pårørende er viktig. Hvis subkutan hjemmebehandling ikke er mulig, gis immunglobulin 400 mg per kg kroppsvekt / 4. uke intravenøst (IVIG).

Ved nedsatt lungefunksjon med fortsatt høy infeksjonsfrekvens kan dosen økes til 150–200 mg per kg kroppsvekt/uke, eventuelt fordelt over to doser ukentlig.

I sjeldne tilfeller ved økt tap av IgG, spesielt ved inflammatorisk tarmsykdom, må dosen eventuelt økes ytterligere.

Innledningsvis vil man ofte gi behandlingen hyppigere for å oppnå en rask økning i IgG-nivået, for eksempel gjennom subkutane infusjoner (100 mg per kg kroppsvekt) i 5 dager og deretter ukentlige infusjoner i henhold til det ovennevnte.

Enkelte pasienter kan få en lokal reaksjon på SCIG. Ofte er dette reaksjoner knyttet til sammensetningen av en spesifikk ”batch” med immunglobulin. Pasienten kan da forsøke immunglobulin med et annet LOT-nummer. Hvis pasienten har vedvarende reaksjoner på SCIG kan man forsøke å dele opp i mindre doseringer, eventuelt kombinere med peroralt antihistamin.

Ved IVIG må det være anafylaksiberedskap tilstede selv om dette opptrer svært sjeldent. Noen pasienter kan få ubehag dersom IVIG gis ved normal eller høy infusjonshastighet. En reduksjon av infusjonshastigheten vil da kunne hjelpe. Også

her gjelder det at reaksjoner på preparatet kan være knyttet til den aktuelle ”batchen” og ikke til immunglobulinbehandling generelt.

Vurdering av behandlingseffekt ved IgG-subklassedefekt og IgA-mangel

Hos disse pasientene startes substitusjon med immunglobuliner som en forsøksbehandling over ett års tid. Ved tvilsom effekt av behandlingen bør den seponeres. Ved økt infeksjonstilbøyelighet (se over) mens behandlingen er seponert, gjenopptas immunglobulinbehandlingen. Indikasjonen for å gjenoppta immunglobulinbehandlingen styrkes hvis pasienten har en underliggende lungesykdom, for eksempel KOLS, eller hvis lungefunksjonen svekkes. Nytt forsøk på seponering av behandlingen kan eventuelt overveies etter 3–5 år.

Bronkiektasier

Bronkiektasier er vanlig hos immunsviktpasienter, og er ofte underbehandlet. Dette kan føre til unødige mange infeksjoner og til lungeskade som i hvert fall delvis lar seg forebygge.

Definisjon

Bronkiektasi betyr utvidelse av luftveiene og er definert radiologisk ved at man på CT thorax ser at bronkus er større enn den ledsagende bronkialarterien (noen definisjoner krever 1,5-ganger større bronkus)(1).

Patofysiologi

Tilstanden gir sekretstagnasjon og dermed mikrobiell kolonisering av nedre luftveier, hvilket kan føre til hyppige infeksjoner og mikrobiell resistens. Luftveisinfeksjoner kan øke utviklingen av bronkiektasier. Det ser imidlertid ut til at det er forskjeller i individuell disposisjon; noen utvikler alvorlige bronkiektasier etter få infeksjoner, andre kan ha mange infeksjoner uten å få tegn til bronkiektasier(2).

Forekomst

Bronkiektasier sees typisk hos pasienter med cystisk fibrose, men forekommer også ved mange immunsviktsykdommer, særlig forbundet med hypogammaglobulinemi(3). Omtrent halvparten av norske pasienter med CVID har bronkiektasier(4).

Diagnostikk

Klinisk bør man mistenke bronkiektasier ved kronisk hoste og purulent oppspytt og ved hyppige bakterielle infeksjoner. Hemoptyser kan forekomme, og clubbing kan sees som tegn på shunt. Et røntgen thorax kan styrke mistanken, CT thorax vil gi diagnosen. Full volumscan (spiral) er ikke nødvendig, men HR teknikk kan være nyttig for å se etter utvikling av interstitielle sykdommer som kan forekomme hos immunsviktpasienter. Spirometrisk finner man ofte obstruksjon (reduert FEV1)(5). Mikrobielle undersøkelser av ekspektorat bør gjøres regelmessig. Etter mange antibiotikakurer er risikoen for kolonisering med opportunistiske mikrober (særlig *Pseudomonas spp.* og lignende og muggsopp som *Aspergillus*) stor, og utvikling av resistens er hyppig(2).

Behandling

Immunsviktpasienten og oppfølgende behandler må læres til å forstå at bronkiektasier er et problem som kommer i tillegg til immunsvikten, som krever egne tiltak.

Røykeslutt er særlig viktig for ikke å øke sekretstagnasjonen. Optimal sekretdrenasje er vesentlig, etter følgende opptrappingsrekkefølge: hosteøvelser, pep-fløyte, flutter, CPAP. Ofte er opplæring hos kompetent lungefysioterapeut meget nyttig. Her kan det være lurt å kontakte nærmeste senter som har erfaring med oppfølging av CF-pasienter. Tidlig antibiotikabehandling kan være indisert hos pasienter med hyppige infeksjoner, av og til rotasjonsbehandling med forskjellige antibiotikatyper eller inhalert aminoglykosid(1, 6, 7), men kan føre til seleksjon av resistente mikrober og bør derfor være spesialistoppgave. Kausal behandling av mekanismene bak bronkiektasier finnes ikke.

Prognose

Bronkiektasier og medfølgende infeksjonstendens kan i noen tilfeller være viktigere for pasientens morbiditet og mortalitet enn selve immunsviktsykdommen. Ved optimal behandling kan utviklingen bremses og i noen tilfeller reverseres til en viss grad.

Referanser

1. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT, Group BTSBn-CG. 2010. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. In *Thorax*, pp. i1-58
2. Zoumot Z, Wilson R. 2010. Respiratory infection in noncystic fibrosis bronchiectasis. *Current opinion in infectious diseases* 23: 165-70
3. Al Subie H, Fitzgerald DA. 2010. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Journal of paediatrics and child health*
4. Gregersen S, Aaløkken T, Mynarek G, Kongerud J, Aukrust P, Frøland S, Johansen B. 2009. High resolution computed tomography and pulmonary function in common variable immunodeficiency. *Respiratory medicine*
5. Gregersen S, Aaløkken TM, Mynarek G, Fevang B, Holm AM, Ueland T, Aukrust P, Kongerud J, Johansen B, Frøland SS. 2010. Development of pulmonary abnormalities in patients with common variable immunodeficiency: associations with clinical and immunologic factors. *Ann Allergy Asthma Immunol* 104: 503-10
6. Murray MP, Govan JRW, Doherty CJ, Simpson AJ, Wilkinson TS, Chalmers JD, Greening AP, Haslett C, Hill AT. 2011. A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 183: 491-9
7. Metersky ML. 2010. New treatment options for bronchiectasis. *Therapeutic advances in respiratory disease* 4: 93-9

Vaksinasjon/Immunisering

Ved spørsmål om vaksiner av pasienter med immunsvikt er det to hensyn som må tas: Vaksinen må ikke skade pasienten. Vaksinen bør være effektiv (gi en

immunrespons). Enkelte vaksiner er særlig viktige å gi ved en del immunsvikt tilstander.

Ved defekter i det innate immunsystemet

Pasienter med komplement- og fagocyttdedefekter samt mukocutan candidiasis og normal cellulær immunitet bør vaksineres med alle vaksiner i barnevaksinasjonsprogrammet, inkludert de levende vaksinene som inngår i det. Komplementdefekter kan gi infeksjon med *S. pneumoniae*, *H. influenzae* og *N. meningitidis*. De tilgjengelige vaksinene mot disse mikroorganismene inneholder imidlertid ikke alle serotypene som pasientene burde beskyttes mot.

I Norge anvendes nå en 13-valent konjugatvaksine (Prevenar®), og hos voksne og barn over 2 år bør vaksinasjon med denne følges opp av vaksinasjon med den 23-valente polysakkaridvaksinen (Pneumovax®). Ved vaksinerings av PID pasienter kan man gi 2 doser konjugatvaksine med 1-2 måneders mellomrom og deretter 1 dose polysakkaridvaksine. Videre booster doser hvert 5te år med konjugatvaksine.

H. influenzae type b-vaksinen beskytter kun mot type b og er viktig for alle med PID. Vaksinen beskytter imidlertid ikke mot ikke-kapselkledte *H. influenzae* typer ofte som ofte forårsaker luftveisinfeksjon hos immunkompromiterte pasienter.

Meningokokksykdom ses spesielt hos pasienter med faktor C5–C9- og properdindefekter, og disse pasientene bør vaksineres både med konjugatvaksine og den tetravalente meningokokkvaksinen mot gruppe A, C, W135 og Y, men disse beskytter ikke mot gruppe B. Pasienter med komplementdefekter bør vaksineres hvert 3. år, siden den primære antistoffresponsen er svak og antistofftitrene synker raskere enn hos normale personer.

Ved defekter i Toll-lignende reseptor- (TLR) signalering (*TLR3*, *NEMO*, *IRAK4*) i IFN γ -reseptor 1/2, IL-12/23 reseptor, IL12-p40, STAT1 defekter skal levende svekkede vaksiner ikke gis, og spesielt da BCG vaksiner. Ved CGD skal BCG ikke gis, også andre levende bakterievaksiner bør unngås.

Ved defekter i det adaptive immunsystemet

Hos pasienter med defekter i det ervervede immunsystemet kan vaksinasjon være verdiløs og til og med kontraindisert. Levende virusvaksiner må ikke gis ved alvorlig kombinerte immunsvikter og ved T-lymfocyttdedefekter. Levende, svekkede virusvaksiner kan imidlertid brukes hos voksne pasienter med CD4-celletall > 400 celler/mikroliter (barn under 5 år med CD4-andel > 15 % og normalt lymfocytall), og de kan også brukes ved selektiv IgA-mangel, IgG-subklasesvikt, og komplementsvikt. Rotavirusvaksine bør ikke gis til husstandsmedlemmer av pasienter med alvorlig T celle defekt. Før vaksinerings av nyfødte med levende svekkede vaksiner (e.g. BCG og rotavirus) bør man vurdere å kvantitere T celler hos barnet. Pasienter med hypogammaglobulinemi kan ha varierende restfunksjon av antistoffproduksjon. Betydningen av cellemediert vaksinerespons er ukjent men skal ikke undervurderes. Vaksinerings med inaktiverte og proteinvaksiner kan derfor ha en viss effekt.

Det er også viktig at pasientens nærmeste omgivelser er gjennomvaksinert, dog ikke med levende svekkede vaksiner (pga risiko for spredning til den immunsvekkede). Der det er klinisk relevant kan vaksinerespons for enkelte vaksiner utføres ikke bare i terapeutisk men også i diagnostisk øyemed (dog ikke hos pasienter som behandles med immunglobuliner).

Vaksinering ved primære immunsvikter:

Kategori	PID	Kontraindiserte vaksiner	Spesielt anbefalte vaksiner
B celle defekter	CVID	△ Alle levende	15, 16, vurder meslinge, 23
	IgA def IgG subkl XLA	8, 20	15, 16
Cellulære	SCID, komplette	△ Alle levende	15, 16
	Partielle	△ Alle levende	4, 15, 16, 17
Komplement	C2, C3, B, MBL, C6-9, P	Ingen	15, 6, 17
Fagocytt	CGD, LAD	8, 19	15, 16

● Toksoid ■ Drepte mikroorganismer eller antigener △ Levende svekkede mikroorganismer ✕ Rekombinant fremstilte

Vaksiner:

● Toksoid ■ Drepte mikroorganismer eller antigener △ Levende svekkede mikroorganismer ✕ Rekombinant fremstilte

1	● ■	Difteri-, kikhoste-, tetanusvaksine
2	● ■ △	Difteri-, kikhoste-, tetanus-, poliovaksine
3	● ■ △	Difteri-, kikhoste-, tetanus-, polio-, Hemophilus influenza type b-vaksine
4	■	Hemophilus influenza type b-vaksine
5	△	Poliovaksine
6	△	Meslinge-, kuma-, røde hunder-vaksine
7	△	Rotavirusvaksine
8	△	Tuberkulosevaksine (BCG)
9	■	Hepatitt A-vaksine
10	✕	Hepatitt B-vaksine
11	● △ ✕ ■	Hepatitt B-, difteri-, tetanus-, kikhoste-, og poliovaksine
12	● △ ✕ ■	Hepatitt B-, difteri-, tetanus-, kikhoste-, og polio-, Hemophilus influenza type b-vaksine
13	■ ✕	Hepatitt A-, hepatitt B-vaksine
14	✕	Humant papillomavirus-vaksine
15	■	Influensavaksine (sesong)
16A	■	Pneumokokkvaksine, konjugert; Prevenar
16B	■	Pneumokokkvaksine, polysakkarid, Pneumovax
17	■	Meningokokkvaksine
18	■	Rabiesvaksine
19	△	Tyfoidevaksine
20	△	Gulfebervaksine
21	● ■	Kolera og toksinbetenget Escherichia coli diarévaksine
22	■	Japansk encefalittvaksine
23	△	Vannkoppevaksine
24	■	Skogflåttvirusencefalittvaksine

Adaptert fra Norsk Legemiddelhåndbok juni 2010

Transplantasjon

Stamcelletransplantasjon kan være aktuell behandling ved flere typer primær immunsvikt (bl.a. SCID, CGD, WAS, XHIGM, SCN).

Samlet er det vellykket resultat i over 70-75 % av tilfellene, men med store variasjoner. Resultatene avhenger av diagnose, alder og morbiditet ved transplantasjonstidspunkt og tilgjengelig type benmargsdonor (forlikelig familiegiver, forlikelig ubeslektet giver eller navlestrengsblod).

Thymustransplantasjon vil være den foretrukne behandlingen ved manglende thymus/thymusfunksjon (som ved komplett DiGeorge fenotype).

Thymustransplantasjoner utføres i USA og England.

Alle transplantasjoner utføres ved Rikshospitalet eller i utlandet via Rikshospitalet. Livslang oppfølging etter transplantasjon i samarbeid mellom Rikshospitalet og pasientens lokale sykehus.

Organtransplantasjon

Ved langt kommet, irreversibel organsvikt kan organtransplantasjon være aktuell behandling. I Norge transplanteres rutinemessig nyre, lever, pankreas, hjerte og lunger. Mens det brukes avdød organgiver for alle organer, brukes i Norge også levende giver til nyretransplantasjon og til dels levertransplantasjon. I noen land brukes også levende giver til lungetransplantasjon, da særlig til barn. Felles for all organtransplantasjon er at operasjonen er omfattende med høy risiko, og at resipientene må bruke immundempende medisiner livslangt etter transplantasjonen. Derfor må egnethet for transplantasjon vurderes nøye i hvert tilfelle før en transplantasjon. I tillegg er det mangel på tilgjengelige organer, særlig lunger, og det må derfor ofte gjøres en streng prioritering. Denne prioriteringen baseres hovedsakelig på behov og på utsikter til vellykket resultat. Utbredt sykdom i andre organsystemer og den økte tendens til infeksjoner vil i praksis være de viktigste betenkelighetene ved organtransplantasjon hos immunsviktpasienter(1).

Behov for organtransplantasjon ved PID

Få primære immunsviktsykdommer medfører nyresykdom, men nyrene kan skades som ledd i en autoimmun prosess eller de kan skades iatrogen (eks. nyretoksiske medikamenter). Leversvikt kan være del av primær immunsvikt eller iatrogen (f.eks. Hepatitt C). Mens hjertesykdom ikke ofte er ledd i primær immunsvikt, er lungene ofte affisert. Både interstitielle lungesykdommer (lymfoproliferative prosesser, fibrose) og bronkiektasier kan være et uttrykk for immun sykdom. Hyppige luftveisinfeksjoner kan i tillegg føre til progresjon av bronkiektasier og til fibroseutvikling. Irreversibel lungesvikt kan være følgen, slik at det kan være indikasjon for transplantasjon.

Resultater av organtransplantasjon ved PID

Det er ikke publisert noen større studie av resultater etter organtransplantasjon ved PID. Basert på tilgjengelige kasuistikker og erfaringer på Rikshospitalet i Oslo, ser det ut til at nyre- og levertransplantasjon kan utføres på visse indikasjoner, men at forekomsten av komplikasjoner som alvorlige infeksjoner og neoplasmer er høyere enn hos andre transplanterte. Erfaringene med hjertetransplantasjon er begrenset. Man er generelt tilbakeholdende med lungetransplantasjon på grunn av den høye faren for komplikasjoner(1) selv om vellykkede lungetransplantasjoner er rapportert(2).

Referanser:

1. Burton CM, Milman N, Andersen CB, Marquart H, Iversen M. 2007. Common variable immune deficiency and lung transplantation. *Scand J Infect Dis* 39: 362-7
2. Nathan JA, Sharples LD, Exley AR, Sivasothy P, Wallwork J. 2005. The outcomes of lung transplantation in patients with bronchiectasis and antibody deficiency. *The Journal of heart and lung transplantation* 24: 1517-21

Kontaktinfo analyser

De fleste immunologiske analyser som er nevnt blir utført ved landets Universitetssykehus' immunologiske laboratorier. Enkelte av de spesielle immunologiske undersøkelser gjøres bare ved noen immunologiske laboratorier.

For hvor ulike genetiske analyser utføres henvises til nettstedene: genetikkprotalen.no og orphanet.org ([Directory of medical laboratories providing diagnostic tests](#)). Nyere metoder for molekylærgenetiske analyser slik som hel-genomisk eksomsekvensering forventes innen få år å endre strategiene for genetisk utredning av immundefekter. Nettsidene gir oppdatert informasjon om det diagnostiske tilbudet.

Adresser:

Immunologisk institutt
Oslo universitetssykehus
Postboks 4950 Nydalen, 0424 Oslo
Telefon: 23 07 49 08
www.oslo-universitetssykehus.no

Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin
Haukeland universitetssjukehus
Telefon: 55 97 24 71
www.helse-bergen.no

St.Olavs universitetssykehus
Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin
Telefon: 725 73439 / 725 73444
www.stolav.no

Universitetssykehuset i Nord-Norge, Tromsø
Diagnostisk Klinik, Allergologiske og immunologiske analyser
Telefon: 77 62 62 89
www.unn.no

Tabell vedlegg

Table 1

Combined T- and B-cell immunodeficiencies

	Disease	Circulating T cells	Circulating B cells	Serum Immunoglobulins	Associated features	Inheritance	Genetic defects/presumed pathogenesis	OMIM	HGNC symbol	HGNC ID(s)	ENSEMBL ID
1.	T-B-NK- SCID										
A	γc deficiency	Markedly decreased	Normal or increased	Decreased	Markedly decreased NK cells	XL	Defect in γ chain of receptors (IL2RG) for IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, and IL-21	300400	<i>IL2RG</i>	6010	ENSG00000147168
B	JAK3 deficiency	Markedly decreased	Normal or increased	Decreased	Markedly decreased NK cells	AR	Defect in JAK3 signaling kinase	600173	<i>JAK3</i>	6193	ENSG00000105639
C	IL-7Rα deficiency	Markedly decreased	Normal or increased	Decreased	Normal NK cells	AR	Defect in IL-7 receptor α chain	146661	<i>IL7R</i>	6024	ENSG00000168685
D	CD45 deficiency	Markedly decreased	Normal	Decreased	Normal γ/δ T cells	AR	Defect in CD45	151460	<i>PTPRC</i>	9666	ENSG00000081237
E	CD3δ/CD3ϵ deficiency	Markedly Decreased	Normal	Decreased	Normal NK cells	AR	Defect in CD3 δ or CD3 ϵ chains of T-cell antigen receptor	186790, 186830	<i>CD3D</i> , <i>CD3E</i>	1673, 1674	ENSG00000167286 ENSG00000198851
F	Coronin-1A deficiency	Markedly Decreased	Normal	Decreased	Detectable thymus	AR	Defective thymic egress of T cells and defective T cell locomotion	605000	<i>CORO1A</i>	2252	ENSG00000102879
2.	T-B-NK+ SCID										
A	RAG 1/RAG2 deficiency	Markedly decreased	Markedly decreased	Decreased	Defective VDJ recombination	AR	Complete defect of recombinase activating gene (RAG) 1 or 2	601457	<i>RAG1</i> , <i>RAG2</i>	9831, 9832	ENSG00000166349 ENSG00000175097
B	Artemis deficiency	Markedly decreased	Markedly decreased	Decreased	Defective VDJ recombination, radiation sensitivity	AR	Defect in Artemis DNA recombinase-repair protein. Defect DNA double strand breaks repair.	602450	<i>DCLRE1C</i>	17642	ENSG00000152457
C	DNA-PKcs deficiency	Markedly decreased	Markedly decreased	Decreased	(Widely studied <i>scid</i> mouse defect)	AR	DefectiveVDJrecombination; defectinDNA-PKcs recombinase repairprotein	600899	<i>PRKDC</i>	9413	ENSG00000253729
D	DNA ligase IV	Decreased	Decreased	Decreased	Microcephaly, facial dystrophy, Defective VDJ recombination, radiation sensitivity	AR	DNA ligase IV defect, impaired nonhomologous end joining. Defect DNA double strand breaks repair.	601837	<i>LIG4</i>	6601	ENSG00000174405
E	Cernunnous-XLF-NHEJ1	Decreased	Decreased	Decreased	Microcephaly, facial dystrophy, Defective VDJ recombination, radiation sensitivity	AR	Impaired nonhomologous end joining, <i>NHEJ1</i> defect Defect DNA double strand breaks repair.	611291	<i>NHEJ1</i>	25737	ENSG00000187736
3.	Omenn syndrome T(+)-B-NK+ SCID	Present; restricted heterogeneity	Normal or decreased	Decreased, except increased IgE	Erythroderma, eosinophilia, adenopathy, hepatosplenomegaly	AR	Missense mutations allowing residual activity, usually in RAG1 or RAG2 genes but also in Artemis, Cernunnous XLF, Ligase IV, IL-7R α , and RMRP genes	603554			
4.	Adenosine deaminase deficiency (ADA)	Absent from birth (null mutations) or progressive decrease	Absent from birth or progressive decrease	Progressive decrease	Costochondral junction flaring Decreased NK cells	AR	Absent ADA, increased lymphotoxic metabolites (dATP, S-adenosyl homocysteine)	102700	<i>ADA</i>	186	ENSG00000196839
5.	Purine nucleoside phosphorylase deficiency	Progressive decrease	Normal	Normal or decreased	Autoimmune haemolytic anemia, neurologic impairment	AR	Absent PNP, T-cell, and neurologic defects from increased toxic metabolites (eg, dGTP)	164050	<i>PNP</i>	7892	ENSG00000198805
6.	Reticular dysgenesis	Markedly decreased	Decreased or normal	Decreased	Granulocytopenia, thrombocytopenia Deafness	AR	Defective maturation of T, B, and myeloid cells (stem cell defect) Neutropenia	103020	<i>AK2</i>	362	ENSG00000004455
7.	IKAROS deficiency*	Normal, but impaired lymphocyte proliferation	Absent	Presumably decreased	Anemia, neutropenia, thrombocytopenia	AD <i>de novo</i>	Mutation in IKAROS, a hematopoietic specific zinc-finger protein and a central regulator of lymphoid differentiation	603023	<i>IKZF1</i>	13176	ENSG00000185811
8.	Winged helix deficiency (nude)	Markedly decreased	Normal	Decreased	Alopecia, abnormal thymic epithelium (resembles nude mouse)	AR	Defects in forkhead box N1 transcription factor encoded by FOXN1, the gene mutated in nude mice	600838	<i>FOXN1</i>	12765	ENSG00000109101
9.	ORAI-1	Normal levels, defect function	Normal	Normal, no response to vaccines	Ectodermal dysplasia, nonprogressive myopathy.	AR	Defect in calcium release-activated calcium channel function	610277	<i>ORAI1</i>	25896	ENSG00000182500
10.	STIM-1 deficiency	Normal number, but defective TCR-mediated activation	Normal	Normal	Autoimmunity, anhydrotic ectodermic dysplasia, non-progressive myopathy	AR	Defect in STIM-1, a stromal interaction molecule Ca++sensor	605921	<i>STIM1</i>	11386	ENSG00000167323
11.	MHC class II deficiency	Normal number, decreased CD4 cells	Normal	Normal or decreased		AR	Mutation in transcription factors for MHC class II proteins (C2TA, RFX5, RFXAP, RFXANK genes)	209920	<i>CIITA</i>	7067	ENSG00000179583
									<i>RFX5</i>	9986	ENSG00000143390
									<i>RFXAP</i>	9988	ENSG00000133111
									<i>RFXANK</i>	9987	ENSG00000064490
12.	Lymphocyte specific tyrosine kinase	Lymphopenia, decreased CD4	Normal	Decreased	SCID-like phenotype	AR	Skipping of exon 7 in Lck transcript (in one SCID patient). Lck associates with CD4, and Lck is involved in T cell development (β chain rearrangement) and positive selection	153390	<i>LCK</i>	6524	ENSG00000182866
13.	Trichothiodystrophy	Decreased CD4 cells	Normal	Normal	Brittle hair, ichthyosis, mental retardation	AR	Defect nucleotide excision repair of DNA single strand breaks. (<i>ERCC2/XPD</i> linked to immunodeficiency. Other TTD genes are: <i>ERCC3/XPB</i> , <i>TTD-A</i> , <i>TTDN1/C7ORF11</i>)	601675	<i>ERCC2</i>	3434	ENSG00000104884
									<i>ERCC3</i>	3435	ENSG00000163161
									<i>GTF2H5</i>	21157	ENSG00000185068
								609188	<i>MPLKIP</i>	16002	ENSG00000168303
14.	CD3γ deficiency	Normal (reduced TCR expression)	Normal	Normal		AR	Defect in CD3 γ	186740	<i>CD3G</i>	1675	ENSG00000160654
15.	CD8 deficiency	Absent CD8, normal CD4 cells	Normal	Normal		AR	Defects of CD8 α chain	186910	<i>CD8A</i>	1706	ENSG00000153563
16.	ZAP-70 deficiency	Decreased CD8, normal CD4 cells	Normal	Normal	Skin rash	AR	Defects in ZAP-70 signaling kinase	176947	<i>ZAP70</i>	12858	ENSG00000115085
17.	TAP-1/2 deficiency	Decreased CD8, normal CD4	Normal	Normal	Vasculitis	AR	Mutations in TAP1 or TAP2 gene giving MHC class I deficiency	604571	<i>TAP1</i> , <i>TAP2</i>	43, 44	ENSG00000224748 ENSG00000228582
									<i>TAPBP</i>	11566	ENSG00000206208
18.	CD40 ligand deficiency Hyper IgM syndrome 1	Normal	IgM and IgD B memory cells present, but others absent	IgM increased or normal, other isotypes decreased	Neutropenia, thrombocytopenia, hemolytic anemia, opportunistic infections, sclerosing cholangitis caused by cryptosporidiosis	XL	Defects in CD40 ligand (CD40L), defective B- and dendritic cell signalling	300386	<i>CD40LG</i>	11935	ENSG00000102245
19.	CD40 deficiency Hyper IgM syndrome 3	Normal	IgM and IgD B cells present, other isotypes absent	IgM increased or normal, other isotypes decreased	Neutropenia, gastrointestinal and liver disease, opportunistic infections	AR	Defects in CD40, defective B- and dendritic cell signalling	109535	<i>CD40</i>	11919	ENSG00000101017
20.	ITK deficiency*	Modestly decreased	Normal	Normal or decreased		AR	Defects in <i>ITK</i> , EBV associated lymphoproliferation	613011	<i>ITK</i>	6171	ENSG00000113263
21.	MAGT1 deficiency	Decreased CD4 cells	Normal	Normal	EBV infection, lymphoma; viral infections, respiratory and GI infections	XL	Mutations in <i>MAGT1</i> , impaired Mg++ flux leading to impaired TCRsignaling	300715	<i>MAGT1</i>	28880	ENSG00000102158
22.	DOCK8 deficiency	Decreased	Decreased	Low IgM, increased IgE	Low NK cells, hypereosinophilia, recurrent infections; severe atopy, extensive cutaneous viral, and bacterial (staph.) infections, susceptibility to cancer	AR	Defect in <i>DOCK8</i>	243700	<i>DOCK8</i>	19191	ENSG00000107099

SCID, Severe combined immunodeficiency; *XL*, X-linked inheritance; *JAK*, Janus-associated kinase; *IL-7R α* , IL-7 receptor α ; *AR*, autosomal recessive inheritance; *NK*, natural killer cells; *XLF*, XRCC4 like factor; *NER*, Nucleotide excision repair of single strand breaks in DNA; *dATP*, deoxyadenosine triphosphate; *dGTP*, deoxyguanosine diphosphate; *ZAP-70*, Zeta-associated protein of 70 kd; *TAP*, transporter associated with antigen processing.

*Atypical cases of severe combined immunodeficiency might present with T cells because of hypomorphic mutations or somatic mutations in T-cell precursors, or alloimmune T cells from the mother in Omenn syndrome.

Table 2 Predominantly antibody deficiencies											
	Disease	B-cell numbers	Pro-B	Serum Ig	Associated features	Inheritance	Genetic defects /presumed pathogenesis	OMIM	HGNC symbol	HGNC ID(s)	ENSEMBL ID
1.	Severe reduction in all serum Ig isotypes with absent B cells										
A	Btk deficiency Bruton's agammaglobulinemia	Profoundly decreased or absent.	Normal	All isotypes decreased	Severe bacterial infections	XL	Mutations in <i>BTK</i> ; a cytoplasmic tyrosine kinase activated by crosslinking of the BCR	300300	<i>BTK</i>	1133	ENSG00000010671
B	m heavy chain deficiency	Absent	Normal	All isotypes decreased	Severe bacterial infections	AR	Mutations in μ heavy chain	147020	<i>IGHM</i>	5541	ENSG00000211899
C	lambda 5 deficiency	Profoundly decreased or absent	Normal	All isotypes decreased	Severe bacterial infections	AR	Mutations in $\lambda 5$	146770	<i>IGLL1</i>	5870	ENSG00000128322
D	Igα deficiency	Absent	Normal	All isotypes decreased	Severe bacterial infections	AR	Mutations in Ig α ; part of the pre-BCR and BCR	112205	<i>CD79A</i>	1698	ENSG00000105369
E	Igβ deficiency	Absent	Normal	All isotypes decreased	Severe bacterial infections	AR	Mutations in Ig β ; part of the pre-BCR and BCR	147245	<i>CD79B</i>	1699	ENSG00000007312
F	BLNK deficiency	Profoundly decreased or absent	Normal	All isotypes decreased	Severe bacterial infections	AR	Mutations in <i>BLNK</i> ; a scaffold protein that binds to BTK	604515	<i>BLNK</i>	14211	ENSG00000095585
G	Thymoma with immunodeficiency	Profoundly decreased or absent	Decreased	All isotypes decreased	Infections	None	Unknown				
H	Myelodysplasia with hypogammaglobulinemia	Profoundly decreased or absent	Decreased	One or more isotypes decreased	Infections	Variable	May have monosomy 7, trisomy 8 or dyskeratosis congenital				
2.	Severe reduction in at least 2 serum Ig isotypes with normal or low numbers of B cells										
	Common variable immunodeficiency disordersⁱ	Normal or decreased		Decrease in IgG and IgA; IgM might be normal	All have recurrent bacterial infections. Clinical phenotype vary: autoimmune, lymphoproliferative, and/or granulomatous disease	AR or AD	<i>TACI</i> , <i>BAFFR</i> , <i>Msh5</i> contributing polymorphisms ⁱⁱ				
A	ICOS deficiency	Normal or decreased		Decrease in IgG and IgA; IgM might be normal	Recurrent bacterial infections	AR	Mutation in <i>ICOS</i>	604558	<i>ICOS</i>	5351	ENSG00000163600
B	CD19 deficiency	Normal		Decrease in IgG and IgA; IgM might be normal	Recurrent bacterial infections	AR	Mutation in <i>CD19</i>	107265	<i>CD19</i>	1633	ENSG00000177455
	CD20 deficiency	Normal or decreased		Low IgG, normal or elevated IgM, and IgA	Recurrent bacterial infections	AR	<i>CD20</i>	112210	<i>MS4A1</i>	7315	ENSG00000156738
	CD81 deficiency	Normal or decreased		Low IgG, low or normal IgA, and IgM	Recurrent bacterial infections, May have glomerulonephritis	AR	<i>CD81</i>	186845	<i>CD81</i>	1701	ENSG00000110651
	TACI deficiency	Normal or decreased		Decrease in IgG and IgA; IgM might be normal	Variable clinical expression, Recurrent bacterial infections	AR	Mutations in <i>TNFRSF13C</i> (BAFF-R)	604907	<i>TNFRSF13C</i>	17755	ENSG00000159958
	BAFF receptor deficiency	Normal or decreased		Decrease in IgG and IgM	Variable clinical expression, Recurrent bacterial infections	AD	Mutations in <i>TNFRSF13B</i> (TACI)	606269	<i>TNFRSF13B</i>	18153	ENSG00000240505
C	X-linked lymphoproliferative syndrome 1ⁱⁱⁱ	Normal		All isotypes may be low	Some patients have antibody deficiency, although most present with fulminant EBV infection or lymphoma	XL	Mutations in <i>SH2D1A</i>				
3.	Severe reduction in serum IgG and IgA with increased IgM and normal numbers of B cells										
A	CD40L deficiency^{iv} Hyper IgM syndrome 1	Normal or increased		IgG and IgA decreased; IgM increased or normal	Neutropenia, thrombocytopenia, hemolytic anemia and other autoimmune diseases, opportunistic infections, sclerosing cholangitis caused by cryptosporidiosis	XL	Mutations in <i>CD40L</i>	300386	<i>CD40LG</i>	11935	ENSG00000102245
B	CD40 deficiency^{iv} Hyper IgM syndrome 3	Normal		IgG and IgA decreased; IgM increased or normal	Neutropenia, gastrointestinal and liver disease, opportunistic infections	AR	Mutations in <i>CD40</i>	109535	<i>CD40</i>	11919	ENSG00000101017
C	AID deficiency^v Hyper IgM syndrome type 2	Normal		IgG and IgA decreased; IgM increased	Enlarged lymph nodes and germinal centers	AR or AD	Mutation in <i>AICDA</i> . Defect BER	605257	<i>AICDA</i>	13203	ENSG00000111732
D	UNG deficiency^v Hyper IgM syndrome type 5	Normal		IgG and IgA decreased; IgM increased	Enlarged lymph nodes and germinal centers	AR	Mutation in <i>UNG</i> . Defect BER	191525	<i>UNG</i>	12572	ENSG00000076248
4.	Isotype or light chain deficiencies with normal numbers of B cells										
A	Ig heavy chain deletions	Normal		IgG1, IgG2, or IgG4 absent; IgA1 and IgE can be absent	May be asymptomatic	AR	Chromosomal deletion at 14q32				
B	κ Chain deficiency	Normal		All immunoglobulins have	Asymptomatic or recurrent viral-bacterial infections	AR	Mutation in Kappa constant gene	147200	<i>IGKC</i>	5716	ENSG00000211592

				lambda light chain							
C	Isolated IgG subclass deficiency	Normal		Reduction in one or more IgG subclass	Recurrent bacterial infections	Variable	Unknown				
D	IgA with IgG subclass deficiency	Normal		Reduced IgA, decrease in one or more IgG subclass;	Asymptomatic or recurrent infections with or without poor antibody response to carbohydrate antigens, allergies or autoimmune disease	Variable	Unknown				
E	Selective IgA deficiency	Normal		IgA decreased	Some cases progress to CVID, others coexist with CVID in the same family	Variable	Mutation in TACI or MSH5 in few cases	606269 603382	<i>TNFRSF13B</i>	18153,	ENSG00000240505
5.	Specific antibody deficiency with normal Ig concentrations and numbers of B cells	Normal		Normal	Inability to make antibodies to specific antigens	Variable	Unknown				
6.	Transient hypogammaglobulinemia of infancy	Normal		IgG and IgA decreased	Recurrent moderate bacterial infections	Variable	Unknown				

L, X-linked inheritance; *AR*, autosomal recessive inheritance; *Btk*, Burton tyrosine kinase; *BLNK*, B-cell linker protein; *AD*, autosomal dominant inheritance; *TACI*, transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor; *BAFFR*, B-cell activating factor receptor; *Msh5*, homolog of *E.coli* MutS; *ICOS*, inducible costimulator; *AID*, activation-induced cytidine deaminase; BER, Base excision repair of DNA single strand breaks, *UNG*, uracil-DNA glycosylase; *Ig(κ)*, immunoglobulin of κ light-chain type.

^ICommon variable immunodeficiency: there are several different clinical phenotypes, probably representing distinguishable diseases with differing immunopathogeneses

^{II}Alterations in *TACI*, *BAFFR* and *Msh5* sequences represent contributing polymorphism or disease-modifying alterations. A disease-causing effect has been identified for homozygous C140R, S144X, and A181E *TACI* mutations.

^{III}XLP1 (X-linked lymphoproliferative syndrome) is also included in Supplemental Table V.

^{IV}CD40L deficiency (X-linked hyper IgM syndrome 1) and CD40 deficiency are also included in Supplemental Table I.

^VDeficiency of activation-induced cytidine deaminase or uracil-DNA glycosylase present as forms of the HIGM syndrome but differ from CD40 ligand and CD40 deficiencies in that the patients have large lymph nodes with germinal centers and are not susceptible to opportunistic infections.

Table 3

Other well-defined immunodeficiency syndromes

	Disease	Circulating T cells	Circulating B cells	Serum Ig	Associated features	Inheritance	Genetic defects/presumed pathogenesis	OMIM	HGNC symbol	HGNC ID(s)	ENSEMBL ID
1.	Wiskott-Aldrich syndrome	Progressive decrease	Normal	Decreased IgM; antibody to polysaccharides particularly decreased; often increased IgA and IgE bacterial and viral infections	Thrombocytopenia ; small platelets; eczema; lymphomas; autoimmune disease; bacterial infections	XL	Mutations in <i>WASP</i> gene; cytoskeletal defect affecting haematopoietic stem cell derivatives	301000,	WAS	12731	ENSG00000015285
2.	DNA repair defects (other than those in Table I and Table II)										
A	Ataxia-telangiectasia	Decreased	Normal	Often decreased IgA, IgE, and IgG subclasses; increased IgM monomers; antibodies variably decreased	Ataxia, telangiectasis, increased AFP levels, lymphoreticular and other malignancies, increased x-ray sensitivity	AR	Mutation in A-T gene (<i>ATM</i>); disorder of cell cycle check-point pathway leading to chromosomal instability and defect in DNA double strand breaks repair	208900, 607585	<i>ATM</i>	795	ENSG00000149311
B	Ataxia-like syndrome	Decreased	Normal	Often decreased IgA, IgE, and IgG subclasses; increased IgM monomers; antibodies variably decreased	Moderate ataxia, microcephaly, severely increased radiosensitivity, normal AFP levels, no telangiectasis	AR	Mutation in <i>MRE11</i> ; disorder of cell-cycle checkpoint and defect in DNA double strand breaks repair	604391, 600814	<i>MRE11A</i>	7230	ENSG00000020922
C	Nijmegen breakage syndrome	Decreased	Normal	Often decreased IgA, IgE, and IgG subclasses; increased IgM monomers; antibodies variably decreased	Microcephaly, lymphomas, ionizing radiation sensitivity, chromosomal instability, normal AFP levels, no telangiectasis	AR	Hypomorphic mutation in <i>NBS1</i> (<i>Nibrin</i>); disorder of cell-cycle checkpoint and defect in DNA double strand breaks repair	251260, 602667	<i>NBN</i>	7652	ENSG00000104320
D	Bloom syndrome	Normal	Normal	Reduced	Chromosomal instability, marrow failure, leukemia, lymphoma, short stature, bird-like face, sensitivity to the sun, telangiectasias	AR	Mutation in <i>BLM</i> , a RecQ-like helicase	210900, 604610	<i>BLM</i>	1058	ENSG00000197299
E	Immunodeficiency with centromeric instability and facial anomalies (ICF)	Decreased or normal; Responses to PHA may be decreased	Decreased or normal	Hypogammaglobulinemia; variable antibody deficiency	Facial dysmorphic features; macroglossia; bacterial/opportunistic infections; malabsorption; cytopenias; malignancies; multiradial configurations of chromosomes 1, 9, 16; no DNA breaks	AR	Mutations in DNA methyltransferase <i>DNMT3B</i> (ICF1) resulting in defective DNA methylation; or in <i>ZBTB24</i> (ICF2)	242860, 602900	<i>DNMT3B</i>	2979	ENSG00000088305
F	PMS2 deficiency (class switch recombination deficiency due to impaired mismatch repair)	Normal	Switched and non-switched B cells are reduced	Low IgG and IgA, elevated IgM, abnormal antibody responses	Recurrent infections; café-au-lait spots; lymphoma, colorectal carcinoma, brain tumor	AR	Mutations in <i>PMS2</i> , resulting in defective CSR-induced DNA double-strand breaks in Ig switch regions	600259	<i>PMS2</i>	9122	ENSG00000122512
G	Riddle syndrome	Normal	Normal	Low IgG	Mild motor control and learning difficulties, mild facial dysmorphism, and short stature	AR	Mutations in <i>RNF168</i> , resulting in defective DNA double-strand break repair	611943, 612688	<i>RNF168</i>	26661	ENSG00000163961
3.	Thymic defects										
	Di George anomaly	Decreased or normal	Normal	Normal or decreased	Hypoparathyroidism, conotruncal malformation; abnormal facies; partial monosomy of 22q11-pter or 10p in some patients	<i>De novo</i> defect or AD	Contiguous gene defect in 90% affecting thymic development; deletion or mutation in <i>TBX1</i> (22q11) or deletion involving the <i>NEBL</i> gene (10p)	188400, 602054	<i>TBX1</i>	11592	ENSG00000184058
4.	Immuno-osseous dysplasias										
A	Cartilage hair hypoplasia*	Decreased or normal	Normal	Normal or reduced; antibodies variably decreased	Short-limbed dwarfism with metaphyseal dysostosis, sparse hair, anemia, neutropenia, susceptibility to cancer, impaired spermatogenesis; neuronal dysplasia of the intestine	AR	Mutation in <i>RMRP</i> *	250250	<i>RMRP</i>	10031	ENSG00000199916
B	Schimke immunoosseous dysplasia	Decreased	Normal	Normal	Short stature, spondyloepiphyseal dysplasia, intrauterine growth retardation, nephropathy	AR	Mutation in <i>SMARCAL1</i>	242900, 606622	<i>SMARCAL1</i>	11102	ENSG00000138375
	Comel–Netherton syndrome	Normal	Switched and non-switched B cells are reduced	Elevated IgE and IgA antibody variably decreased	Congenital ichthyosis, bamboo hair, atopic diathesis, increased bacterial infections, failure to thrive	AR	Mutations in <i>SPINK5</i> resulting in lack of the serine protease inhibitor LEKTI, expressed in epithelial cells	256500, 605010	<i>SPINK5</i>	15464	ENSG00000133710
6.	Hyper-IgE syndrome										
A	Job syndrome (AD HIES)	Normal Th-17 cells decreased	Normal (switched and non-switched memory B cells are reduced; BAFF level increased)	Elevated IgE; specific antibody production decreased	Recurrent skin boils and pneumonia caused by <i>Staph aureus</i> ; pneumatoceles; eczema; nail candidiasis, facial dysmorphism, hyperextensible joints, delayed shedding primary teeth.	<i>De novo</i> defect or AD	Mutation in <i>STAT3</i>	102582	<i>STAT3</i>	11364	ENSG00000168610
B	AR HIES with mycobacterial and viral infections	Normal	Normal	Elevated IgE	Susceptibility to fungi (<i>Candida</i>), intracellular bacteria (mycobacteria, <i>Salmonella</i>), and viruses	AR	Mutations in <i>TYK2</i>	611521, 176941	<i>TYK2</i>	12440	ENSG00000105397
C	AR HIES with viral infections and CAN vasculitis/hemorrhage	Normal	Normal	Elevated IgE	Susceptibility to bacterial, viral and fungal <i>Candida</i> infections; eczema; vasculitis; CNS hemorrhage		Unknown				
8.	APECED, autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy	Normal, increased CD4 ⁺ cells	Normal	Normal	Autoimmune disease of parathyroid, adrenal and other organs plus candidiasis, dental enamel hypoplasia and other abnormalities	AR	Defects in <i>AIRE</i> , encoding a transcription regulator needed to establish thymic self-tolerance	607358	<i>AIRE</i>	360	ENSG00000160224
9.	Hepatic veno-occlusive disease with immunodeficiency	Normal (decreased memory T cells)	Normal (decreased memory B cells)	Decreased IgG, IgA, IgM, absent germinal centers absent tissue plasma cells	Hepatic veno-occlusive disease; <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia; thrombocytopenia, hepatosplenomegaly	AR	Mutation in <i>SP110</i>	235550, 604457	<i>SP110</i>	5401	ENSG00000135899
10. A	Hoyerall-Hreidarsson syndrome	Progressive decrease	Progressive decrease	Variable	Intrauterine growth retardation, microcephaly, digestive tract involvement, develops pancytopenia, reduced number and function of NK cells	XL	Mutation in <i>Dyskerin</i>	305000, 300126	<i>DKC1</i>	2890	ENSG00000130826
B	AR-DKC	Abnormal	Variable	Variable	Pancytopenia, sparse scalp hair and eyelashes, prominent periorbital telangiectasia, and hypoplastic/dysplastic nails	AR	Mutation in <i>NOLA2</i> (<i>NHP2</i>) or in <i>NOLA3</i> (<i>NOP10</i>)	224230, 606470	<i>NHP2</i>	14377	ENSG00000145912
						AR	<i>NOLA3</i> (<i>NOP10</i>)	606471	<i>NOP10</i>	14378	ENSG00000182117
						AR	WD repeat containing, antisense to TP53	612661	<i>WRAP53</i>	25522	ENSG00000141499
C	AD-DKC	Variable	Variable	Variable	Reticular hyperpigmentation of the skin, dystrophic nails, osteoporosis, premalignant leukokeratosis of the mouth mucosa, palmar hyperkeratosis, anemia, pancytopenia	AD	TERC	127550	<i>TERC</i>	11727	ENSG00000200182

					Dyskeratosis congenita, autosomal dominant 2 Dyskeratosis congenita, autosomal recessive 4	AD/AR	Mutationin <i>TERT</i>	187270, 609135, 178500, 127550	<i>TERT</i>	11730	ENSG00000164362
					Dyskeratosis congenita	AD or de novo	Mutationin <i>TINF2</i>	604319	<i>TINF2</i>	11824	ENSG00000092330
	Hoyerall-Hreidarsson syndrome 2				Dyskeratosis congenita	De novo/A D	DCLRE1B/ SNM1B/ APOLLO	609683	<i>DCLRE1B</i>	17641	ENSG00000118655
					Dyskeratosis congenita		<i>TERF2</i>	602027	<i>TERF2</i>	11729	ENSG00000132604
	Other relevant PID-like diseases/ DNA repair/immunodysregulation:				Noonan phenotype & ALPS like disease with immunodysregulation and JMML risk	AD or de novo	Cbl proto-oncogene, E3 ubiquitin protein ligase	613563, 165360	<i>CBL</i>	1541	ENSG00000110395
						De novo	HMGB1		<i>HMGB1</i>	4983	ENSG00000189403
	Werner syndrome					AR	WRN	277700, 604611, 114500	<i>WRN</i>	12791	ENSG00000165392
	Rothmund Thomson					AR	<i>RECQL4</i>	268400	<i>RECQL4</i>	9949	ENSG00000160957

WASP, Wiskott-Aldrich syndrome protein; *MRE11*, meiotic recombination 11; *XL*, X-linked inheritance; *AR*, autosomal recessive inheritance; *AD*, autosomal dominant inheritance; *AFP*, alpha fetoprotein, *RMRP*, RNA component of mitochondrial RNA-processing endoribonuclease; *SMARCAL1*, SWI/SNF-related, matrix-associated, actin-dependent regulator of chromatin, subfamily alpha-like 1; *AP3B1*, adaptor-related protein complex 3, β -1 subunit.

* Patients with cartilage-hair hypoplasia can also present with typical severe combined immunodeficiency syndrome or with Omenn syndrome.

Table 4 Diseases of immune dysregulation

	Disease	Circulating T cells	B cells	Serum Ig	Associated features	Inheritance	Genetic defects/presumed pathogenesis	OMIM	HGNC symbol	HGNC ID(s)	ENSEMBL ID
1.	Immunodeficiency with hypopigmentation										
A	Chediak-Higashi syndrome	Normal	Normal	Normal	Partial albinism, giant lysosomes, low NK and CTL activities, acute-phase reaction, encephalopathic accelerated phase	AR	Defects in <i>LYST</i> gene, impaired lysosomal trafficking	214500, 606897	<i>LYST</i>	1968	ENSG00000143669
B	Griselli syndrome, type 2	Normal	Normal	Normal	Partial albinism, low NK and CTL activities, acute-phase reaction, might have encephalopathy	AR	Defects in <i>RAB27A</i> encoding a GTPase in secretory vesicles	607624, 603868	<i>CASP8</i>	1509	ENSG00000069974
C	Hermansky-Pudlak syndrome, type 2	Normal	Normal	Normal	Partial albinism, neutropenia , low NK and CTL activity, increased bleeding.	AR	Mutations of <i>AP3B1</i> gene, encoding for the β subunit of the AP-3 complex	608233, 603401	<i>AP3B1</i>	566	ENSG00000132842
2.	Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) syndromes										
A	Perforin deficiency	Normal	Normal	Normal	Severe inflammation, fever, decreased NK and CTL activities	AR	Defects in <i>PRF1</i> ; perforin, a major cytolytic protein	603553, 170280	<i>PRF1</i>	9360	ENSG00000180644
B	Munc 13-D deficiency	Normal	Normal	Normal	Severe inflammation, fever, decreased NK and CTL activities	AR	Defects in <i>MUNC13D</i> required to prime vesicles for fusion	608898, 608897	<i>UNC13D</i>	23147	ENSG00000092929
C	Syntaxin 11 deficiency	Normal	Normal	Normal	Severe inflammation, fever, decreased NK and CTL activities	AR	Defects in <i>STX11</i> , involved in vesicle trafficking and fusion	603552, 605014	<i>STX11</i>	11429	ENSG00000135604
D	STXBP2 (Munc 18-2) deficiency, FHL5	Normal	Normal	Normal or low	Severe inflammation, fever, splenomegaly, hemophagocytosis possible bowel disease. Decreased NK and CTL activities with partial restoration after IL-2 stimulation	AR	Mutations in <i>STXBP2</i> , required for fusion of secretory vesicles with the cell membrane and release of contents	613101, 601717	<i>STXBP2</i>	11445	ENSG00000076944
3.	X-linked lymphoproliferative syndrome										
A	XLP1	Normal	Normal or reduced	Normal or low Igs	Clinical and immunologic abnormalities triggered by EBV infection, including hepatitis, aplastic anemia, lymphoma	XL	Defects in <i>SH2D1A</i> encoding adaptor protein regulating intracellular signals	308240, 300490	<i>SH2D1A</i>	10820	ENSG00000183918
B	XLP2	Normal	Normal or reduced	Normal or low Igs	Clinical and immunologic abnormalities triggered by EBV infection, including splenomegaly, hepatitis, hemophagocytic syndrome, lymphoma	XL	Defects in <i>XIAP</i> encoding an inhibitor of apoptosis	300635, 300079	<i>XIAP</i>	592	ENSG00000101966
4.	Syndromes with autoimmunity										
A	Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS)										
I	CD95 (Fas) defects, type 1a	Normal, increased double-negative (CD4 ⁺ CD8 ⁺) $\alpha\beta$ ⁺ T cells	Normal	Normal or increased	Defective lymphocyte apoptosis, splenomegaly, adenopathy, autoimmune blood cytopenias, increased lymphoma risk	AD rare severe ARcases	Defects in <i>TNFRSF6</i> , cell-surface apoptosis receptor	601859, 134637	<i>FAS</i>	11920	ENSG00000026103
II	CD95L (Fas ligand) defects, ALPS type 1b	Normal, increased double-negative (CD4 ⁺ CD8 ⁺) $\alpha\beta$ ⁺ T cells	Normal	Normal	Defective lymphocyte apoptosis, splenomegaly, adenopathy, autoimmune blood cytopenias, lupus	AD	Defects in <i>TNFRSF6</i> , ligand for CD95 apoptosis receptor	134638	<i>FASLG</i>	11936	ENSG00000117560
III	Caspase 10 defects, ALPS type 2a	Normal, increased CD4 ⁺ CD8 ⁺ $\alpha\beta$ ⁺ T cells	Normal	Normal	Adenopathy, splenomegaly, defective lymphocyte apoptosis, autoimmune disease	AD	Defects in <i>CASP10</i> , intracellular apoptosis pathway	603909, 601762	<i>CASP10</i>	1500	ENSG00000003400
IV	Caspase 8 defects, ALPS type 2b	Normal, slightly increased CD4 ⁺ CD8 ⁺ $\alpha\beta$ ⁺ T cells	Normal	Normal or decreased	Adenopathy, splenomegaly; defective lymphocyte apoptosis and activation; recurrent bacterial and viral infections	AD	Defects in <i>CASP8</i> , intracellular apoptosis, and activation pathways	607271, 601763	<i>CASP8</i>	1509	ENSG000000064012
V	NRAS gain-of-function, ALPS type 3	Normal, increased double-negative (CD4 ⁺ CD8 ⁺) $\alpha\beta$ ⁺ T cells	Normal, elevation of CD5 B cells	Normal	Defective lymphocyte apoptosis, splenomegaly, adenopathy, multiple autoantibodies, increased leukaemia and lymphoma risk	AD, sporadic	<i>NRAS</i> gain-of-function mutation augments RAF/MEK/ERK signaling which decreases the proapoptotic protein BIM and attenuates intrinsic, nonreceptor-mediated mitochondrial apoptosis.	164790	<i>NRAS</i>	7989	ENSG00000213281
	FADD deficiency	Increased DNT cells	Normal	Normal	Functional hyposplenism, recurrent bacterial, and viral infections, recurrent episodes of encephalopathy and liver dysfunction. Defective lymphocyte apoptosis	AR	Mutations in <i>FADD</i> encoding an adaptormolecule interacting with FAS, and promoting apoptosis, inflammation and innate immunity	613759, 602457	<i>FADD</i>	3573	ENSG00000168040
B	APECED, autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy*	Normal, increased CD4 ⁺ cells	Normal	Normal	Autoimmune disease of parathyroid, adrenal and other organs plus candidiasis, dental enamel hypoplasia and other abnormalities	AR	Defects in <i>AIRE</i> , encoding a transcription regulator needed to establish thymic self-tolerance	240300, 607358	<i>AIRE</i>	360	ENSG00000160224
C	IPEX, immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy (X-linked)	Normal, lack of CD4 ⁺ CD25 ⁺ FOXP3 ⁺ regulatory T cells	Normal	Increased IgA, IgE	Autoimmune diarrhea, early-onset diabetes, thyroiditis, hemolytic anemia, thrombocytopenia, eczema	XL	Defects in <i>FOXP3</i> , encoding a T-cell transcription factor	304790, 300292	<i>FOXP3</i>	6106	ENSG00000049768
D	CD25 deficiency	Normal to modestly decreased, impaired T cell proliferation	Normal	Normal	Lymphoproliferation (lymphadenopathy, hepatosplenomegaly), autoimmunity as in IPEX syndrome.	AR	Defects in IL2R α chain	606367, 147730	<i>IL2RA</i>	6008	ENSG00000134460
	ITCH deficiency*	Not assessed (Th2skewing in <i>Itch</i> -deficient mice)	Not assessed (B cells are dysfunctional in <i>Itch</i> -deficient mice)	Not assessed (elevated in <i>Itch</i> -deficient mice)	Multi-organ autoimmunity, chronic lung disease, failure to thrive, developmental delay, macrocephaly	AR	Mutations in <i>ITCH</i> , an E3 ubiquitin ligase	613385, 606409	<i>ITCH</i>	13890	ENSG00000078747
E	STAT5b	Modestly decreased, impaired development and function of $\gamma\delta$ T cells, Treg, and NK cells, impaired T cell proliferation	Normal	Normal	Growth hormone insensitive dwarfism, dysmorphic features, eczema, lymphocytic interstitial pneumonitis, low NK activity	AR	Defects in STAT5B gene	604260	<i>STAT5B</i>	11367	ENSG00000173757

NK, Natural killer; CTL, cytotoxic T-lymphocyte; AR, autosomal recessive inheritance; XL, X-linked inheritance; AD, autosomal dominant inheritance; *LYST*, lysosomal trafficking regulator; *RAB27A*, Rab protein 27A; *PRF1*, perforin 1; *SH2D1A*, SH2 domain protein 1A; *TNFRSF6*, tumor necrosis factor receptor soluble factor 6; *APECED*, autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy; *AIRE*, autoimmune regulator; *IPEX*, immune dysregulation–polyendocrinopathy–enteropathy–X-linked; *FOXP3*, Forkhead box protein 3.

*APECED is also presented in Table 3

STXBP2/Munc18-2 deficiency has been added as the cause of "FHL5," a new form of FHL. Of note, "FHL1" has not yet received a genetic/molecular identification. FADD deficiency is classified among the causes of ALPS. It should be stressed however that FADD deficiency is a more complex syndrome that encompasses hyposplenism, hence bacterial infections, as well as a brain and liver primary dysfunction. EBV-driven lymphoproliferation is also observed in ITK deficiency and in MAGT1 deficiency (Table 1).

Table 5

Congenital defects of phagocyte number, function, or both

	Disease	Affected cells	Affected function	Associated features	Inheritance	Genetic defects/presumed pathogenesis	OMIM	HGNC symbol	HGNC ID(s)	ENSEMBL ID
1.-3.	Severe congenital neutropenias	N	Myeloid differentiation	Subgroup with myelodysplasia	AD	<i>ELA2</i> : mistrafficking of elastase	202700, 130130	<i>ELANE</i>	3309	ENSG00000197561
		N	Myeloid differentiation	B/T lymphopenia	AD	<i>GFI1</i> : repression of elastase	613107, 600871	<i>GFI1</i>	4237	ENSG00000162676
4.	Kostmann syndrome	N	Myeloid differentiation		AR	HAX1: control of apoptosis	610738, 605998	<i>HAX1</i>	16915	ENSG00000143575
5.	Cyclic neutropenia	N		Oscillations of other leukocytes and platelets	AD	<i>ELA2</i> : mistrafficking of elastase	162800	<i>ELANE</i>	3309	ENSG00000197561
6.	X-linked neutropenia /myelodysplasia	N + M		Monocytopenia	XL	WASP: Regulator of actin cytoskeleton (loss of autoinhibition)	300299, 300392	<i>WAS</i>	12731	ENSG00000015285
	SCN4(G6PC3 deficiency)	N+ F	Myeloid differentiation, chemotaxis, O ₂ ⁻ production	Structural heart defects, urogenital abnormalities, and venous angiectasis of trunks and limbs	AR	G6PC3: abolished enzymatic activity of glucose-6-phosphatase, aberrant glycosylation, and enhanced apoptosis of neutrophils and fibroblasts	612541, 611045	<i>G6PC3</i>	24861	ENSG00000141349
	e) Glycogen storage disease type1b	N+ M	Myeloid differentiation, chemotaxis, O ₂ ⁻ production	Fasting hypoglycemia, lactic acidosis, hyperlipidemia, hepatomegaly	AR	G6PT 1: glucose-6-phosphate transporter 1	232220, 602671	<i>SLC37A4</i>	4061	ENSG00000137700
7.	P14 deficiency	N + L + melanocytes	Endosome biogenesis	Neutropenia, Hypogammaglobulinemia, ↓CD8 cytotoxicity, Partial albinism, Growth failure	AR	MAPBP1P: Endosomal adaptor protein 14	610389	<i>LAMTOR2</i>	29796	ENSG00000116586
	(i) Barth syndrome	N	Myeloid differentiation	Cardiomyopathy, growth retardation	XL	Tafazzin(TAZ): abnormal lipid structure of mitochondrial membrane	302060, 300394	<i>TAZ</i>	11577	ENSG00000102125
	(j) Cohen syndrome	N	Myeloid differentiation	Retinopathy, developmental delay, facial dysmorphisms	AR	COH1: Pathogenesis unknown	216550, 607817	<i>VPS13B</i>	2183	ENSG00000132549
	(k) Poikiloderma with neutropenia	N	Myeloid differentiation, O ₂ ⁻ production	Poikiloderma, MDS	AR	C16orf57: Pathogenesis unknown	604173, 613276	<i>C16orf57</i>	25792	ENSG00000103005
8.	Leukocyte adhesion deficiency type 1	N + M L + NK	Adherence Chemotaxis Endocytosis T/NK cytotoxicity	Delayed cord separation, Skin ulcers, Periodontitis, Leukocytosis	AR	ITGB2: Adhesion protein CD18	116920, 600065	<i>ITGB2</i>	6155	ENSG00000160255
9.	Leukocyte adhesion deficiency type 2 = Congenital disorder of glycosylation type IIc	N + M L + NK	Rolling, Chemotaxis	Recurrent bacterial infections periodontitis, pneumonia, cellulites without pus formation, leukocytosis, hh-blood group, short stature, mental retardation	AR	SLC35C1: FUCT1 GDP-fucose transporter	266265, 605881	<i>SLC35C1</i>	20197	ENSG00000181830
10.	Leukocyte adhesion deficiency type 3	N + M + L + NK + platelets	Adherence	Infections, leukocytosis, bleeding tendency	AR	RASGRB2: Rap1- mediated activation of β1-3 integrins	612840, 607901	<i>FERMT3</i>	23151	ENSG00000149781
11.	Rac 2 deficiency	N	Adherence Chemotaxis O ₂ ⁻ production	Poor wound healing, Leukocytosis	AD	RAC2: Regulation of actin cytoskeleton	602049	<i>RAC2</i>	9802	ENSG00000128340
12.	β-Actin deficiency	N + M	Motility	Mental retardation, Short stature	AD	ACTB: Cytoplasmic actin	102630	<i>ACTB</i>	132	ENSG00000075624
13.	Localized juvenile periodontitis	N	Formylpeptide-induced chemotaxis	Periodontitis only	AR	FPRI: Chemokine receptor	136537	<i>FPRI</i>	3826	ENSG00000171051
14.	Papillon-Lefèvre syndrome	N + M	Chemotaxis	Periodontitis, palmoplantar hyperkeratosis	AR	CTSC: Cathepsin C activation of serine proteases	245000, 602365	<i>CTSC</i>	2528	ENSG00000109861
15.	Specific granule deficiency	N	Chemotaxis	N with bilobed nuclei	AR	C/EBPE: myeloid Transcription factor	245480, 600749	<i>CEBPE</i>	1836	ENSG00000092067
16.	Shwachman-Diamond syndrome	N	Chemotaxis	Pancytopenia, exocrine pancreatic insufficiency, Chondrodysplasia	AR	SBDS	260400, 607444	<i>SBDS</i>	19440	ENSG00000126524
17.	X-linked chronic granulomatous disease (CGD)	N + M	Killing (faulty O ₂ ⁻ production)	Subgroup: McLeod phenotype	XL	CYBB: Electron transport protein (gp91phox)	306400, 300481	<i>CYBB</i>	2578	ENSG00000165168
18.-20.	Autosomal CGDs (3 forms)	N + M	Killing (faulty O ₂ ⁻ production)		AR	CYBA: Electron transport protein (p22phox)	233690, 608508	<i>CYBA</i>	2577	ENSG00000051523
						NCF1: Adapter protein (p47phox)	233700, 608512	<i>NCF1</i>	7660	ENSG00000158517
						NCF2: Activating protein (p67phox)	233710, 608515	<i>NCF2</i>	7661	ENSG00000116701
						NCF4: activating protein(p40 phox)	601488	<i>NCF4</i>	7662	ENSG00000100365
21.	Neutrophil G-6PD deficiency	N + M	Killing (faulty O ₂ ⁻ production)	Hemolytic anemia	XL	G-6PD: NADPH generation	305900	<i>G6PD</i>	4057	ENSG00000160211
22.	IL-12 and IL-23 receptor β1 chain deficiency	L + NK	IFN-γ secretion	Susceptibility to <i>Mycobacteria</i> and <i>Salmonella</i>	AR	IL-12Rβ1: IL-12 and IL-23 receptor β1 chain	601604	<i>NCF4</i>	7662	ENSG00000100365
23.	IL-12p40 deficiency	M	IFN-γ secretion	Susceptibility to <i>Mycobacteria</i> and <i>Salmonella</i>	AR	IL-12p40 subunit of IL12/IL23: IL12/IL23 production	161561	<i>IL12B</i>	5970	ENSG00000113302
24.	IFN-γ receptor 1 deficiency	M + L	IFN-γ binding and signalling	Susceptibility to <i>Mycobacteria</i> and <i>Salmonella</i>	AR, AD*	IFNGR1: IFN-γR binding chain	107470	<i>IFNGR1</i>	5439	ENSG00000027697
25.	IFN-γ receptor 2 deficiency	M + L	IFN-γ signaling	Susceptibility to <i>Mycobacteria</i> and <i>Salmonella</i>	AR	IFNGR2: IFN-γR signaling chain	147569	<i>IFNGR2</i>	5440	ENSG00000159128
26.	STAT1 deficiency (2 forms)	M + L	IFN α/β/γ signaling	Susceptibility to <i>Mycobacteria</i> , <i>Salmonella</i> , and viruses	AR	STAT1				
			IFN-γ signaling	Susceptibility to <i>Mycobacteria</i> and <i>Salmonella</i>	AD*	STAT1	614162, 600555	<i>STAT1</i>	11362	ENSG00000115415

N, Neutrophils; AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive inheritance; M, monocytes-macrophages; XL, X-linked inheritance; L, lymphocytes; NK, natural killer cells; LAD, leukocyte adhesion deficiency;

FUCT1, fucose transporter 1; GDP, guanosine diphosphate; SBDS, Schwachman-Bodian-Diamond syndrome; STAT1, signal transducer and activator of transcription 1.

*The AD form of IFNGR1 deficiency or of STAT1 deficiency is caused by dominant negative mutations.

G-CSFR mutations are no longer in the list causing severe congenital neutropenia since mutations in G-CSFR are now regarded as acquired somatic mutations linked to G-CSF refractory neutropenia and cancer development (324)

Table 6 Defects in innate immunity

Disease	Affected cells	Functional defects	Associated features	Inheritance	Genetic defects	OMIM	HGNC symbol	HGNC ID(s)	ENSEMBL ID
Anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency (EDA-ID) Hyper IgM syndrome 4	L + M	NF-κB signaling pathway	Anhidrotic ectodermal dysplasia + specific antibody deficiency (lack of antibody response to polysaccharides), various infections (<i>Mycobacteria</i> and pyogens)	XR	<i>NEMO</i>	300291, 300584, 300301	<i>NFKBIA</i>	7797	ENSG00000100906
Anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency (EDA-ID)	L + M	NF-κB signaling pathway	Anhidrotic ectodermal dysplasia + T-cell defect + various infections	AD	<i>IKBA</i> gain-of-function	612132, 300248	<i>IKBK</i>	5961	ENSG00000073009
IL-1 receptor–associated kinase 4 (IRAK4) deficiency	L + M	TIR-IRAK signaling pathway	Bacterial infections (pyogenes)	AR	<i>IRAK4</i>	607676, 606883	<i>IRAK4</i>	17967	ENSG00000198001
MyD88 deficiency	L + M	TIR-MyD88 signaling pathway	Bacterial infections (pyogenes)	AR	<i>MYD88</i> , a component of the TLR and IL-1R-signaling pathway	612260, 602170	<i>MYD88</i>	7562	ENSG00000172936
WHIM (warts, hypogammaglobulinemia infections, myelokathexis) syndrome	N + L	Increased response of the CXCR4 chemokine receptor to its ligand CXCL12 (SDF-1)	Hypogammaglobulinemia, reduced B-cell number, severe reduction of neutrophil count, warts/HPV infection	AD	<i>CXCR4</i> gain-of- function	193670, 162643	<i>CXCR4</i>	2561	ENSG00000121966
Epidermodysplasia verruciformis	Keratinocytes + leukocytes		Human papilloma virus (group B1) infections and cancer of the skin	AR	<i>EVER1(TMC6)</i> , <i>EVER2(TMC8)</i>	226400, 605828	<i>TMC6</i>	18021	ENSG00000141524
Herpes simplex encephalitis	CNS resident/ Epithelial/ Dendritic cells + leukocytes	UNC-93B-dependent IFN-α, IFN-β and IFN-λ induction	Herpes simplex virus 1 encephalitis and meningitis	AR	<i>UNC93B1</i>	610551, 608204	<i>UNC93B1</i>	13481	ENSG00000110057
Herpes simplex encephalitis	CNS resident/ Epithelial/ Dendritic cells + CTL	TLR3-dependent IFN-α, IFN-β and IFN-λ induction	Herpes simplex virus 1 encephalitis and meningitis	AD	<i>TLR3</i>	613002, 603029	<i>TLR3</i>	11849	ENSG00000164342
(c) TRAF3 deficiency	CNS resident cells and fibroblasts	TRAF3-dependent IFN-α, -β, and-λ induction	Herpes simplex virus 1 encephalitis	AD	Mutation of <i>TRAF3</i>	601896	<i>TRAF3</i>	12033	ENSG00000131323
7. Predisposition to fungal diseases	Mononuclear phagocytes	CARD9 signaling pathway	Invasive candidiasis and peripheral dermatophytosis	AR	Mutations of <i>CARD9</i>	212050	<i>CARD9</i>	16391	ENSG00000187796
8. Chronic mucocutaneous candidiasis (CMC)									
(a) IL-17RA deficiency	Epithelial cells, fibroblasts, mononuclear phagocytes	IL-17RA signaling pathway	CMC	AR	Mutation in <i>IL-17RA</i>	605461	<i>IL17RA</i>	5985	ENSG00000177663
(b) IL-17F deficiency	T cells	IL-17F-containing dimers	CMC	AD	<i>IL-17F</i>	606496	<i>IL17F</i>	16404	ENSG00000112116
(c) STAT1 gain- of-function	T cells	Gain-of-function STAT1 mutations that impair the development of IL-17-producing T cells	CMC, impaired delayed-type hypersensitivity to <i>Candida</i> antigens CMC isolated or with hypothyroidism	AD	STAT1	614162, 600555	<i>STAT1</i>	11362	ENSG00000115415
APECED, autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy	increased CD4 ⁺ cells		Autoimmune disease of parathyroid, adrenal and other organs plus candidiasis, dental enamel hypoplasia and other abnormalities	AR	Defects in <i>AIRE</i> , encoding a transcription regulator needed to establish thymic self-tolerance				
9. Trypanosomiasis		APOL-1	Trypanosomiasis	AD	<i>APOL-1</i>	603743	<i>APOLI</i>	618	ENSG00000100342

L, lymphocytes; *M*, monocytes-macrophages; *NF-κB*, Nuclear factor κB; *XR*, X-linked recessive; *NEMO*, NF-κB essential modulator; *AD*, autosomal dominant inheritance; *AR*, autosomal recessive inheritance; *IRAK4*, IL-1 receptor-associated kinase 4; *N*, Neutrophils; *SDF-1*, stromal-derived factor 1; *EVER*, epidermodysplasia verruciformis; *TIR*, Toll and IL-1 receptor; *HPV*, human papilloma virus; CNS, central nervous system; CTL, cytolytic lymphocytes; TLR, Toll-like receptor.

Table 7 Autoinflammatory disorders

Disease	Affected cells	Functional defects	Associated features	Inheritance	Genetic defects	OMIM	HGNC symbol	HGNC ID(s)	ENSEMBL ID
---------	----------------	--------------------	---------------------	-------------	-----------------	------	-------------	------------	------------

Familial Mediterranean fever	N + M	Decreased production of pyrin permits ASC-induced IL-1 processing and inflammation after subclinical serosal injury; macrophage apoptosis decreased	Recurrent fever, serositis, and inflammation responsive to colchicines; predisposes to vasculitis and inflammatory bowel disease	AR	<i>MEFV</i>	249100, <u>608107</u>	<i>MEFV</i>	6998	ENSG00000103313
TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)	N + M	Mutations of 55-kd TNF receptor leading to diminished soluble cytokine receptor available to bind TNF	Recurrent fever, serositis, rash, and ocular or joint inflammation	AD	<i>TNFRSF1A</i>	142680, <u>191190</u>	<i>TNFRSF1A</i>	11916	ENSG00000067182
Hyper-IgD syndrome		Mevalonate kinase deficiency affecting cholesterol synthesis; pathogenesis of disease unclear	Periodic fever and leukocytosis with high IgD levels	AR	<i>MVK</i>	260920, <u>251170</u>	<i>MVK</i>	7530	ENSG00000110921
Muckle-Wells syndrome*	N + M	Defect in cryopyrin, involved in leukocyte apoptosis and NF-κB signaling and IL-1 processing	Urticaria, SNHL, amyloidosis; responsive to IL-1R/antagonist (Anakinra)	AD	<i>CIAS1</i> (also called PYPAF1 or NALP3)	191900, <u>606416</u>	<i>NLRP3</i>	16400	ENSG00000162711
Familial cold autoinflammatory syndrome*	N + M	Same as above	Nonpruritic urticaria, arthritis, chills, fever, and leukocytosis after cold exposure; responsive to IL-1R/antagonist (Anakinra)	AD	<i>CIAS1</i>	120100	<i>NLRP3</i>	16400	ENSG00000162711
Neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID) or chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome (CINCA)*	N + chondrocytes	Same as above	Neonatal-onset rash, chronic meningitis, and arthropathy with fever and inflammation responsive to IL-1R antagonist (Anakinra)	AD	<i>CIAS1</i>	607115	<i>NLRP3</i>	16400	ENSG00000162711
TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)	N + M	Mutations of 55-kd TNF receptor leading to diminished soluble cytokine receptor available to bind TNF	Recurrent fever, serositis, rash, and ocular or joint inflammation	AD	<i>TNFRSF1A</i>	142680, 191190	<i>TNFRSF1A</i>	11916	ENSG00000067182 http://www.genenames.org/#!/symbol-report-documentation-C
(b) Early onset inflammatory bowel disease	Monocyte/ macrophage, activated T cells	Mutation in IL-10 or IL-10 receptor leads to increase of TNFγ and other proinflammatory cytokines	Early onset enterocolitis enteric fistulas, perianal abscesses, chronic folliculitis	AR	Mutations in <i>IL10</i> , <i>IL10RA</i> , or <i>IL10RB</i>	146933, <u>124092</u>	<i>IL10</i>	5962	ENSG00000136634
						<u>146933</u>	<i>IL10RA</i>	<u>5964</u>	ENSG00000110324
						<u>123889</u>	<i>IL10RB</i>	<u>5965</u>	ENSG00000243646
Pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, acne (PAPA) syndrome	Hematopoietic tissues, upregulated in activated T cells	Disordered actin reorganization leading to compromised physiologic signaling during inflammatory response	Destructive arthritis, inflammatory skin rash, myositis	AD	<i>PSTPIP1</i> (also called C2BP1)	604416, <u>606347</u>	<i>PSTPIP1</i>	9580	ENSG00000140368
Blau syndrome	M	Mutations in nucleotide binding site of CARD15, possibly disrupting interactions with lipopolysaccharides and NF-κB signalling, mutations only found exon 4 in NOD2 in Blau	Uveitis, granulomatous synovitis, camptodactyly, rash, and cranial neuropathies; 30% have Crohn's disease	AD	<i>NOD2</i> (also called CARD15)	186580, <u>605956</u>	<i>NOD2</i>	5331	ENSG00000167207
Majeed syndrome	N and other bone marrow cells		Chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anemia with hypochromia and microcytosis, growth failure joint contractures, exzema, neutrophilic dermatosis (Sweet syndrome), Recurrent fevers (every 3 rd week)	AR	<i>LPIN2</i>	609628, <u>605519</u>	<i>LPIN2</i>	14450	ENSG00000101577
DIRA Deficiency of the interleukin1 receptor antagonist	N + M	Mutations in the IL1 receptor antagonist allows unopposed action of interleukin1	Neonatal onset of sterile multifocal osteomyelitis, periostitis, and pustulosis	AR	<i>IL1RN</i>	612852, <u>147679</u>	<i>IL1RN</i>	6000	ENSG00000136689
CANDLE , Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature (CANDLE syndrome)			NAKAIQ and CANDLE syndrome, mutations in the same gene. Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature	AR		<u>177046</u> , 256040	<i>PSMB8</i>	9545	multiple

ASC, Apoptosis-associated speck-like protein with a caspase recruitment domain; AR, autosomal recessive inheritance; *MEFV*, Meditteranean fever; *PMNs*, polymorphonuclear cells; AD, autosomal dominant inheritance; *TNFRSF1A*, tumor necrosis factor receptor soluble factor 1A; *NF-κB*, nuclear factor κB; *N*, neutrophils; *M*, monocytes/macrophages; *L*, lymphocytes; *NK*, natural killer cells; *SNHL*, sensorineural hearing loss; *CIAS1*, cold-induced autoinflammatory syndrome 1; *PSTPIP1*, proline/serine/threonine phosphatase-interacting protein 1; *CD2BP1*, CD2 binding protein 1; *CARD*, caspase recruitment domain; *NOD2*, nucleotide-binding oligomerization domain protein 2.

*All 3 syndromes are associated with similar *CIAS1* mutations. Disease phenotype in any individual appears to depend on modifying effects of other genes and environmental factors.

Table 8 **Complement deficiencies**

Disease	Functional defects	Associated features	Inheritance	Genetic defects	OMIM	HGNC symbol	HGNC ID(s)	ENSEMBL ID
C1q deficiency	Absent C hemolytic activity, defective MAC*; faulty dissolution of immune complexes; faulty clearance of apoptotic cells	SLE-like syndrome, rheumatoid disease, infections	AR	C1q	120550; 601269;	<i>C1QA</i>	1241	ENSG00000173372
					120575	<i>C1QC</i>	1245	ENSG00000159189
C1r deficiency^I	Absent C hemolytic activity, defective MAC; faulty dissolution of immune complexes	SLE-like syndrome, rheumatoid disease, infections	AR	C1r*	216950	<i>C1R</i>	1246	ENSG00000159403
C1s deficiency	Absent CH50 hemolytic activity	SLE-like syndrome; multiple autoimmune diseases	AR	C1s	216950, <u>613783</u>	<i>C1S</i>	1247	
C4 deficiency	Absent C hemolytic activity, defective MAC; faulty dissolution of immune complexes; defective humoral immune response	SLE-like syndrome, rheumatoid disease, infections	AR	C4	120810; 120820	<i>C4A</i>	1323	ENSG00000244207
						<i>C4B</i>	1324	ENSG00000228267
C2 deficiency^{II}	Absent C hemolytic activity, defective MAC; faulty dissolution of immune complexes	SLE-like syndrome, vasculitis, polymyositis, pyogenic infections	AR	C2 ²	217000, 613927	<i>C2</i>	1248	multiple
C3 deficiency	Absent C hemolytic activity, defective MAC; defective bactericidal activity; defective humoral immune response	Recurrent pyogenic infections	AR	C3	120700	<i>C3</i>	1318	ENSG00000125730
C5 deficiency	Absent C hemolytic activity, defective MAC; defective bactericidal activity	Neisserial infections, SLE	AR	C5	120900	<i>C5</i>	1331	ENSG00000106804
C6 deficiency	Absent C hemolytic activity, defective MAC; defective bactericidal activity	Neisserial infections, SLE	AR	C6	217050	<i>C6</i>	1339	ENSG0000039537
C7 deficiency	Absent C hemolytic activity, defective MAC; defective bactericidal activity	Neisserial infections, SLE, vasculitis	AR	C7	217070	<i>C7</i>	1346	ENSG00000112936
C8a deficiency^{III}	Absent C hemolytic activity, defective MAC; defective bactericidal activity	Neisserial infections, SLE	AR	C8a	120950	<i>C8A</i>	1352	ENSG00000157131
C8b deficiency	Absent C hemolytic activity, defective MAC; defective bactericidal activity	Neisserial infections, SLE	AR	C8β	120960	<i>C8B</i>	1353	ENSG00000021852
C9 deficiency	Reduced C hemolytic activity, defective MAC; defective bactericidal activity	Neisserial infections ^{IV}	AR	C9	613825	<i>C9</i>	1358	ENSG00000113600
C1 inhibitor deficiency	Spontaneous activation of the complement pathway with consumption of C4/C2; spontaneous activation of the contact system with generation of bradykinin from high-molecular-weight kininogen	Hereditary angioedema	AD	C1 inhibitor	601269	<i>C1QBP</i>	1243	ENSG00000108561
Factor I deficiency	Spontaneous activation of the alternative complement pathway with consumption of C3	Recurrent pyogenic infections	AR	Factor I	138470	<i>CFB</i>	1037	ENSG00000239754
Factor H deficiency	Spontaneous activation of the alternative complement pathway with consumption of C3	Hemolytic-uremic syndrome, membranoproliferative glomerulonephritis	AR	Factor H	609814	<i>CFH</i>	4883	ENSG00000000971
Factor D deficiency	Absent hemolytic activity by the alternate pathway	Neisserial infection	AR	Factor D	134350	<i>CFD</i>	2771	ENSG00000197766
Properdin deficiency	Absent hemolytic activity by the alternate pathway	Neisserial infection	XL	Properdin	312060	<i>CFP</i>	<u>8864</u>	ENSG00000126759
MASP1 deficiency	Potential loss of embryonic cell migration signals. Mutations in <i>MASP1</i> leading to impaired complement pathway through the mannan-binding lectin serine proteases	A developmental syndrome of facial dysmorphism, cleft lip, and/or palate, craniosynostosis, learning disability and genital, limb and vesico renal anomalies	AR	MASP1	600521	<i>MASP1</i>	6901	ENSG00000127241
3MC syndrome COLEC11 deficiency	Potential loss of embryonic cell migration signals. Gene product CL-K1, a C-type lectin that may serve as a chemoattractant	A developmental syndrome of facial dysmorphism, cleft lip and/or palate, craniosynostosis, learning disability and genital, limb and vesico renal anomalies	AR		612502	<i>COLEC11</i>	17213	ENSG00000118004
Mannose Binding Lectin (MBL) deficiency	Defective mannose recognition; defective hemolytic activity by the lectin pathway	Pyogenic infections with very low penetrance, mostly asymptomatic	AR	SNP variation in <i>MBL2</i>	154545	<i>MBL2</i>	6922	ENSG00000165471
MASP2 deficiency^V	Absent hemolytic activity by the lectin pathway	SLE syndrome, pyogenic infection	AR	<i>MASP2</i>	605102	<i>MASP2</i>	6902	ENSG00000009724
Complement receptor 3 (CR3) deficiency		See LAD1	AR	<i>ITGB2</i>	116920	<i>ITGB2</i>	<u>6155</u>	ENSG00000160255
Membrane cofactor protein (CD46) deficiency	Inhibitor of complement alternate pathway, decreased C3b binding	Glomerulonephritis, atypical hemolytic-uremic syndrome; selected SNPs: severe pre-eclampsia	AD	Mutations in <i>MCP</i> leading to loss of the cofactor activity needed for the factor I-dependent cleavage of C3B and C4B	120920	<i>CD46</i>	6953	ENSG00000117335
Membrane attack complex inhibitor (CD59) deficiency	Erythrocytes highly susceptible to complement-mediated lysis	Hemolytic anemia, thrombosis	AR	Mutations in <i>CD59</i> leading to loss of this membrane inhibitor of the membrane attack complexes	107271	<i>CD59</i>	1689	ENSG00000085063
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	Complement-mediated hemolysis	Recurrent hemolysis; hemoglobinuria, abdominal pain, smooth muscle dystonias, fatigue, and thrombosis	Acquired XL	<i>Expansion of hematopoietic clones with PIGA</i> , loss of biosynthesis of glycosylphosphatidylinositol (GPI) a moiety that attaches proteins to the cell surface.	300818	<i>PIGA</i>	8957	ENSG00000165195
Immunodeficiency associated with Ficolin 3 deficiency	Absence of complement activation by the Ficolin3 pathway.	Recurrent severe pyogenic infections mainly in the lungs; necrotizing enterocolitis in infancy; selective antibody defect to pneumococcal polysaccharides	AR	Mutations in <i>FCN3</i> , leading to impaired complement deposition	604973	<i>FCN3</i>	3625	ENSG00000142748

MAC, Membrane attack complex; SLE, systemic lupus erythematosus; AR, autosomal recessive inheritance; AD, autosomal dominant inheritance; XL, X-linked inheritance; MBL, mannose-binding lectin; SNP, single nucleotide polymorphism; MASP2, mannose-binding protein–associated serine protease 2.

I C1r deficiency in most cases is associated with C1s deficiency. The gene for C1s also maps to chromosome 12 pter.

^{II} Type 1 C2 deficiency is in linkage disequilibrium with HLA-A25, HLA-B18, and HLA-DR2 and complotype SO42 (slow variant of Factor B, absent C2, type 4 C4A, type 2 C4B) and is common in white subjects. It results from a 28-bp deletion in the C2 gene; C2 is synthesized but not secreted. Type 2 C2 deficiency is very rare and involves gene defects other than that found in type 1 C2 deficiency and a failure of C2 synthesis.

^{III} C8a deficiency is always associated with C8 g deficiency. The gene encoding C8 g maps to chromosome 9 and is normal, but C8 g covalently binds to C8a.

^{iv} Association is weaker than with C5, C6, C7, and C8 deficiencies.

^v A single patient.