

En liten pojke med hyper-IgM-syndromet



Text Per Karlsson och Maria Löfving
Foto Berit Löfving

En lycklig liten pojke i de värm-ländska skogarna. Han ser ut som vilken liten kille som helst. Men han har redan varit med om mycket som de flesta barn slipper, och han får regelbunden gammabehandling för sin primära immunbrist.

Den lille killen är jag, fast det har gått många år nu sedan den där lugna fina dagen i skogen. Jag föddes våren 1977. Jag kom en månad för tidigt till världen och var inte särskilt stor. Som bebis åt jag bara lite, sov mycket och var allmänt slö. Efter min 1-årsdag blev jag så allt oftare sjuk. Hösten 1979 fick jag hela tolv penicillinkurer. Så fort en kur tog slut blev jag dålig igen. Det var efter det som jag, tre år gammal, kom i kontakt med Karl-Axel Hederos på Karlstad sjukhus. Han började ta prover, bland annat för att undersöka mitt immunförsvar. Han misstänkte att något inte stämde där och efter att han hade fått provresultaten tog han kontakt med Anders Fasth, som kunde fastställa diagnosen Hyper IgM-syndrom.

Efter utredningen sattes jag på gammabehandling. Till en början

fick jag mitt gamma intramuskulärt, men de stora doserna jag behövde gjorde att mina lår blev tjocka som limpor. Därför fick jag snart övergå till intravenös behandling, vilket innebar att jag fick läggas in en dag var tredje vecka under hela min grundskoletid. Numera åker jag bara in till Östra Sjukhuset ett par timmar var tredje vecka, eftersom jag nu kan få mitt gamma mer koncentrerat. Där träffar jag också min nuvarande läkare, Vanda Friman, en gång i halvåret. Sista veckan före en ny gammabehandling fick jag alltid ta medicinen Bactrim, för att få skydd före nästa behandling. Under åren har jag haft otaliga öroninflammationer och pga. problem med tandköttet har jag ofta fått gå till tandläkaren.

De första tio åren efter det att jag hade fått min diagnos gjorde jag och min mamma varje år ett besök i Göteborg och Drottning Silvias Barn- och ungdomssjukhus för att träffa Anders Fasth. Vi flyttade en del under min barndom, vilket innebar att vi fick besöka ett antal olika sjukhus och under åren har vi mött några mycket bra och förstående läkare, men även många mindre kunniga.

Jag började spela fotboll när jag var sju år och det intresset höll i sig länge. Trots att jag var lite mindre till växten än mina jämnåriga medspelare kunde jag hålla jämn fart med dem alla och gav alltid allt jag kunde både vid match och vid träning. Jag växte inte i samma takt som mina jämnåriga kamrater och var vid 13 års ålder bara ca. 130 cm lång. När det blev dags att ta steget upp till högstadiet kändes det extra jobbigt att vara mindre än alla kamraterna. På Drottning Silvias Barn- och ungdomssjukhus i Göteborg tog man min oro på allvar och då fick jag träffa Otto Westphal som utredde och tog prover för att se om jag skulle kunna dra nytta av behandling med tillväxthormon. Proverna visade att mitt eget tillväxthormon inte var för lågt, men eftersom jag ändå hade stått så gott som stilla i växten under några år beslöt man att, på prov, ge mig tillväxthormon. Det innebar ännu en spruta, som jag fick lov att ta två gånger per dag, morgon och kväll. Men hormonet gav mycket gott resultat. Jag drog iväg 7 cm på längden och gick upp 5 kg under första året, vilket fick läkarna att förmoda att det var immunbristen som bar

Tema diagnos PID

skulden till min tillväxthämning. Jag fick därför fortsätta behandlingen, fortsatte att växa, och fick som en positiv bieffekt samtidigt avsevärt färre infektioner.

En stor chock och omvälvande situation för hela min familj kom det året då jag fyllde 16 år. Genom helt fel kanaler fick min mamma på ett mycket upprörande sätt reda på att jag, genom mitt gamma, hade blivit smittad av

hepatit C. Det var en jobbig tid som följde, medan jag behandlades med Interferon tre gånger varje vecka. Allt, skolan, kompisarna och fotbollen, blev lidande pågrund av behandlingen, som påverkade mig väldigt negativt och gjorde mig kraftlös och håglös. Behandlingen pågick ungefär ett år innan jag blev helt fri från hepatiten, men jag lyckades trots allt hänga med i gymnasiestudierna och tog studenten 1997.

Nu har jag hunnit bli vuxen och bor och arbetar i Göteborg. Någon gång per år försöker jag att ge mig iväg på resa; antingen mot sol och bad eller snö och skidåkning. När lusten faller på motionerar jag, spelar badminton, springer eller annat. Jag umgås också med goda vänner och går på konserter och idrottsevenemang. Frånsett min behandling tycker jag att jag idag lever ett helt normalt och bra liv. •

Hyper-IgM-syndromet

Text Anders Fasth

Foto MS ClipArt

Det finns fyra immunbristsjukdomar som ingår i gruppen Hyper-IgM-syndromet. De betecknas typ 1-4. Gemensamt är att immunsystemet enbart kan producera immunglobulin M (IgM). Sjukdomarna leder till återkommande bakteriella infektioner i lungorna. Vid två av formerna även till lunginflammationer orsakade av virus och svamp.

Första gången syndromet beskrevs var 1961. Nio år senare nämns sjukdomen första gången i en förteckning över immunbristsjukdomar från WHO (Världshälsoorganisationen).

Orsak

T-lymfocyter har en central uppgift i vårt immunförsvar. De skyddar mot smittämnen som t ex virus och svamp. En annan viktig uppgift är att reglera och styra vårt immunförsvar. De ger hjälp åt andra T-lymfocyter och åt B-lymfocyterna och gör därmed att dessa effektivare bekämpar en infektion.

B-lymfocyterna producerar antikroppar som svar på en infektion och skyddar framför allt mot bakterier. Kroppens alla antikroppar tillsammans utgör immunglobulin (gammaglobulin). För att B-lymfocyterna skall producera

antikroppar av hög kvalitet och immunglobulin av olika sorter krävs hjälp från T-lymfocyterna.

För att stimulera B-lymfocyterna till antikropsproduktion måste T-lymfocyterna binda till B-lymfocyterna, som en satellit dockar till en annan satellit. En av kontaktpunkterna utgörs av äggvite-ämnena CD40-receptorn (på B-lymfocyterna) och CD40-liganden (på T-lymfocyterna).

Cirka 80 % av de personer som har hyper-IgM-syndromet har typ 1. Den är X-kromosombunden och orsakas av en förändring (mutation) i genen för CD40-ligand. När CD40-liganden är defekt eller saknas, kan inte B-lymfocyterna växla från att göra immunglobulin av typen IgM (som är det första immunglobulinet som produceras av B-lymfocyterna) till de andra sorterna (IgG, IgA och IgE). Följden blir att endast IgM produceras, men inget eller obetydliga mängder av andra immunglobuliner.

Vid hyper-IgM-syndromet typ 3 är det istället genen för CD40-receptorn som är skadad. Effekten på immunsystemet blir densamma som vid CD40-ligand defekt. Vid

typ 2 och 4 är orsaken skador i två gener som deltar i den komplicerade process som gör att B-lymfocyterna växlar från att göra IgM till något av de andra immunglobulinerna. Generna betecknas *AID* (Activation-Induced Cytidine Deaminase) för typ 2 och *UNG* (uracil-DNA glycosylase) för typ 4.

Förekomst

Hyper-IgM-syndromet är sällsynt, man beräknar att det föds ca ett barn vart tredje år med sjukdomen, dvs. tre per en miljon födda. I Sverige känner man för närvarande till ett 10-tal personer med hyper-IgM-syndromet, alla av typ 1.

Ärftlighet

Sjukdomen är ärftlig. Typ 1 är X-kromosombunden recessivt ärftlig, övriga tre är autosomalt recessivt.

X-kromosombunden recessiv nedärvning innebär att den ena föräldern är anlagsbärare av en skadad gen. Sjukdomen förekommer vanligen hos män och överförs i regel via friska kvinnliga bärare. Söner till kvinnliga bärare löper 50 % risk att arva sjukdomen. Lika stor är risken att döttrarna blir friska bärare av en skadad gen.

En man med en X-kromosombunden recessiv ärftlig sjukdom kan inte överföra den till sina söner men alla döttrarna blir bärare av den skadade genen.

Autosomalt recessiv nedärvning betyder att bägge föräldrarna är bärare av en skadad gen.

Barnet löper 25 % risk att få sjukdomen. I 25 % av fallen får barnet inte sjukdomen och blir inte heller bärare av den skadade genen. I 50 % av fallen blir barnet friskt men bärare av den skadade genen, liksom föräldrarna.

En person med en autosomalt recessiv sjukdom har två skadade gener. Om personen får barn med någon som inte är bärare av den

skadade genen ärver samtliga barn den skadade genen men får inte sjukdomen. Om en person med en autosomalt recessiv sjukdom får barn med en bärare av den skadade genen i enkel uppsättning är det 50 % risk att barnet får sjukdomen och i 50 % av fallen blir barnet frisk bärare av den skadade genen.

Symptom

Som regel inträffar de första infektionerna först efter ett halvt års ålder, när det nyfödda barnets förråd av immunglobulin har sinat. Ett förråd som barnet har fått från mamman via moderkakan under den senare delen av fosterlivet.

Luftvägsinfektioner dominerar vid hyper-IgM-syndromet men personerna drabbas även av upprepade infektioner i öron, svalg, bihålor och lungor. Risken är stor för allvarliga bakteriella infektioner som blodförgiftning (sepsis), hjärnhinneinflammation (meningit) och infektion i benvävnaden (osteomyelit).

Vid hyper-IgM-syndromet typ 2 och 4 är bara B-lymfocyterna drabbade vilket medför enbart bakteriella infektioner i framför allt luftvägarna. Vid typ 1 och 3 är däremot såväl T- som B-lymfocyternas funktion drabbad. Det är allvarligare och leder ofta till livshotande lunginflammationer orsakade av svamp (*Pneumocystis jirovecii*) och cytomegalovirus. Många gånger är lunginflammationer med *Pneumocystis jirovecii* eller ett herpesvirus den första infektionen som drabbar barn med typ 1 och 3.

De flesta personer med hyper-IgM-syndromet typ 1 utvecklar någon gång neutropeni, dvs brist på neutrofila granulocyter (en sorts vita blodkroppar med uppgift att äta upp/fagocytera smittämnen). Neutropeni ökar risken ytterligare för allvarliga infektioner och märks framför allt genom smärtsamma sår i munslemhinnan och

variga infektioner i slemhinnor och hud.

Lymfkörtelförstoring på hals och i svalg förekommer. I vissa fall medför den andningsbesvär. Lymfkörtelförstoring var mer vanligt förr än vad den är nu. Det kan bero på att omhändertagande och behandling är effektivare nu.

Övriga symptom är besvär från tarmen med kronisk diarré som kan leda till näringsbrist. Parasiten *Cryptosporium* är en vanlig orsak bakom diarréerna, särskilt utanför Skandinavien. *Cryptosporium* kan även orsaka inflammation i gallgångar och lever. Risken för cancer är ökad vid många immunbristsjukdomar, så även vid hyper-IgM-syndromet. Särskilt gäller detta leukemi och lymfkörtelcancer.

Hur ställer man diagnosen

Upprepade allvarliga bakteriella luftvägsinfektioner skall leda till att halten av immunglobulin i blodet undersöks. Typiskt för sjukdomen är mycket låg halt eller total avsaknad av IgG och IgA med normalt eller i en del fall högt IgM. Vid speciallaboratorier kan typ av hyper-IgM-syndrom analyseras.

Det är viktigt att som barnläkare tänka på hyper-IgM-syndromet om ett spädbarn insjuknar med lunginflammation orsakad av *Pneumocystis jirovecii* eller CMV. Det är även av största vikt att skilja denna form av immunoglobulinbrist från andra former, med tanke på behandling med stamcellstransplantation (se under rubriken "Behandling").

Behandling

Behandlingen blir delvis olika för de olika formerna av hyper-IgM-syndromet. Vid typ 1 och 3 är prognosen allvarlig. Komplikationer i samband med infektioner och ökad cancerrisk förkortar livslängden för flertalet. För dessa former rekommenderas i första hand





hematopoetisk stamcellstransplantation ("benmärgstransplantation"). Med hematopoetisk stamcellstransplantation är prognosen mycket bättre. I Sverige har ca fem personer med hyper-IgM-syndromet typ 1 transplanterats. Vid typ 2 och 4 är det enbart B-lymfocyterna som är defekta och personer med dessa typer behandlas på samma sätt som andra personer med immunglobulinbrist.

Oavsett typ av hyper-IgM-syndromet är målet med behandlingen att minska antalet infektioner och på så vis lindra symptomen och undvika utveckling av skador på andra organ. Behandlingen består främst av tillförsel av immunglobulin (gammaglobulin) kombinerat med andra infektionsförebyggande åtgärder som t ex antibiotikabehandling vid infektioner. Det är viktigt att alla infektioner tas på allvar och behandlas tidigt.

Noggrann munhygien och regelbundna besök hos tandläkare är viktiga för att förebygga infektioner i munnen. Vid större ingrepp i munnen, t ex tandutdragnings, skall antibiotika ges för att förebygga spridning av munhålets bakterier till blodet med risk för allvarliga infektioner.

Vid resa utanför Skandinavien måste personer med hyper-IgM-syndromet vara medvetna om att Cryptosporiumparasiten är vanligare förekommande i dricksvattnet.

Dricksvattnet måste därför alltid kokas eller filtreras.

Skola/Arbete

Det är som regel inte lämpligt att barn med hyper-IgM-syndromet vistas på daghem eller att vuxna med immunglobulinbrist arbetar med förskolebarn, detta med tanke på den stora smittrisen bland barn i 2-4 årsåldern. En liten grupp av i första hand äldre förskolebarn och skolbarn hos dagmamma fungerar däremot ofta bra.

Skolan är sällan samma problem då friska barns infektionskänslighet minskar drastiskt efter 6-7-årsåldern. I regel behövs inga särskilda åtgärder, men givetvis behöver skolan vara informerad för att förstå varför skolfrånvaron kan vara ökad och att barnet i förebyggande syfte hålls hemma vid speciella tillfällen under infektionsperioder.

Vad gäller yrkesval bör en person med immunbrist inte välja ett yrke som innebär kontakt med många människor, pga. smittrisk. Arbetsgivaren bör informeras för att öka förståelsen för frånvaro vid egna och ibland även andras infektioner.

Framtida behandlingar

Vad framtiden lovar vet vi inte säkert, men jag hyser stora förhoppningar om att vi kommer att bemästra de problem som gentrapin lider av idag. Klarar vi svårigheterna då har vi en möjlighet att varaktigt bota personer med hyper-IgM-syndromet och barnen med de svåra formerna slipper genomgå en stamcellstransplantation. •

Anders Fasth
Professor i pediatrik immunologi
vid Drottning Silvias barn- och
ungdomssjukhus, Göteborg

