



DANSK SELSKAB FOR KLINISK IMMUNOLOGI

National anbefaling om udredning af primær immundefekt ved Klinisk Immunologi



DANSK SELSKAB FOR KLINISK IMMUNOLOGI

Forfattere

Arbejdsgruppen består af medlemmer af Udvalg for Immundefekter under Dansk Selskab for Klinisk Immunologi. Tovholdere: Hans Jakob Hartling (Rigshospitalet) og Johanne Hjort Baatrup (Aalborg Universitetshospital)

Region Hovedstaden

Hans Jakob Hartling, speciallæge (Rigshospitalet), Hanne Vibeke Marquart, overlæge (Rigshospitalet)

Region Midtjylland

Jens Magnus Bernth Jensen, speciallæge (Aarhus universitetshospital), Lasse Von Bornemann Fløe, hoveduddannelseslæge (Aarhus Universitetshospital)

Region Nordjylland

Johanne Hjort Baatrup, speciallæge (Aalborg Universitetshospital)

Region Sjælland

Jakob Bay, overlæge (Sjællands Universitetshospital)

Region Syddanmark

Kristian Assing, speciallæge (Odense Universitetshospital), Julie Skaugen, speciallæge (Odense universitetshospital)

Vejledningen har været i høring hos relevante lægevidenskabelige selskaber. Følgende faglige selskaber og deres repræsentanter har haft lejlighed til at kommentere eller kommenteret på vejledningen og derigennem bidraget konstruktivt til den endelige version.

Dansk Selskab for Infektionsmedicin

Dansk Selskab for Pædiatri

Dansk Selskab for Reumatologi

INDHOLD

Indhold.....	3
Afgrænsning og formål	4
Hvad er en immundefekt?	4
Øget infektionstendens	5
Immundysregulering	5
Autoinflammatoriske tilstande.....	5
Fænotyper af primære immundefekter	6
Laboratorieudredning af immundefekt.....	6
Analysevalg ved mistanke om PID.....	8
Monitorering af vaccinationsrespons.....	9
Komplementaktivering	9
Lymfocytænotypering – markørundersøgelse	10
Lymfocytproliferation.....	10
Granulocyt ROS produktion (DHR-analyse).....	11
Genetisk testning for PID.....	11
Andre immunologiske analyser	12
Referenceliste.....	12

AFGRÆNSNING OG FORMÅL

Denne vejledning er en faglig retningslinje målrettet kliniske immunologer til brug ved udredning af primære immundefekter (PID) i klinisk immunologisk regi. Dokumentet beskriver de faglige standarder for såvel analysevalg, som for den enkelte analyse.

Samtidig fungerer vejledningen som orientering til henvisende kliniske afdelinger. Den beskriver, hvilke analyser og udredningsydelser der tilbydes fra klinisk immunologisk afdeling, og hvad der forventes at være udredt eller overvejet inden henvisning. Dette skal understøtte en effektiv og målrettet udredning, og sikre fælles forventningsafstemning mellem samarbejdende specialer.

Det er væsentligt at understrege, at vejledningen ikke er en teoretisk gennemgang af de enkelte PID-sygdomme. For uddybende viden henvises i stedet til:

- Faglige oversigtsartikler og lærebøger
- Kliniske opslagsværker som *UpToDate*
- <https://www.immundefekt-diagnostik.dk>
- Samt den europæiske PID-organisation: <https://esid.org>, [Diagnosis Criteria – ESID](#)

HVAD ER EN IMMUNDEFEKT?

Primære immundefekter er fællesbetegnelsen for tilstande med ændret funktion af en eller flere dele af immunsystemet, som IKKE kan henføres til eksogene faktorer eller sygdom i andre organsystemer. Eksogene faktorer og sygdom i andre organsystemer, der påvirker immunfunktionen betegnes sekundær immundefekt (SID) og kan være foranlediget af fx vira, malignitet, mangeltilstande (proteintabende nefropati eller enteropati, fejlernæring), cytostatika/medicinsk immunsuppression, aspleni/splenektomi mv. Arvegangen ved PID varierer stærkt i kompleksitet; fra monogene sygdomme med forventet høj penetrans til polygene tilstande med variabel penetrans. En påvist gendefekt kan have stor behandlings- og monitoreringsmæssig betydning for probanden, dennes slægtninge og for evt. prænatal diagnostik.

Yderligere har begrebet Inborn errors of immunity (IEI) vundet indpas som en fællesbetegnelse for genetisk betingede tilstande, som kan omfatte såvel PID som immundysregulatoriske, autoinflammatoriske, autoimmune, allergiske og lymfoproliferative tilstande.

Ved en immundefekt forstås følgende tre (evt. overlappende) former for immundysfunktion:

- Øget infektionstendens ift. relevant baggrundsbefolkning
 - Hyppigere, evt. atypiske og/eller sværere (evt. invasivt) forløbende infektioner
 - Infektioner med opportunistiske mikroorganismer
 - Der henvises til afsnittet 'PID med øget infektionstendens' for nærmere uddybning
- Immundysregulering: Insufficient hæmning eller aktivering af immunsystemet (se afsnittet 'immundysregulering' for nærmere uddybning). Kan fx udmønte sig i autoimmunitet og lymfoproliferation.
- Autoinflammation: overaktivering af antigen-uafhængig inflammation (se afsnittet 'autoinflammatoriske tilstande' for nærmere uddybning)

ØGET INFEKTIONSTENDENS

Her forstås øget infektionstendens uden oplagt forklarende sekundær immundefekt eller patoanatomy (fx fisteldannelse, KOL mv.). Dette bør vurderes af infektionsmediciner/-pædiater, subspecialiseret i primær immundefekt, inden patienten henvises til Klinisk Immunologisk Afdeling. Ved henvisning bør der foreligge nylige resultater for koncentrationer af immunglobuliner (IgA, IgM, og IgG inklusive subklasser samt evt. IgE) og perifere leukocytsubtyper (lymfocytter, monocytter, neutrofile, basofile og eosinofile). Desuden gerne antistofmåling mod tidligere givne vacciner for at vurdere vaccinationsrespons.

IMMUNDYSREGULERING

Mange PID har eller udvikler forskellige former- og grader af immundysregulering. Desuden findes flere veldefinerede primært immundysregulatoriske tilstande, fx med excessiv immunaktivering (fx hæmofagocytisk lymfohistiocytose (HLH)) eller manglende evne til at regulere homøostase (fx autoimmun lymfoproliferativt syndrom (ALPS)). Relevante differentialdiagnoser overvejes grundigt, men flere af sygdommene kræver subakut behandling (fx kemoterapi), hvorfor immunologisk udredning ofte bør udføres ved førstkomende lejlighed. Udredningen bør indeholde undersøgelse af lymfocytsubpopulationer, specialanalyser afstemt efter den mistænkte tilstand (fx TCR α/β + CD3+ CD4-CD8- kvantificering ved mistanke om ALPS eller NK-cellefunktionstest ved mistanke om HLH) og genetiske undersøgelser. Såfremt den lokale immunologiske afdeling ikke har mulighed for at udføre nødvendige specialanalyser eller genetisk udredning, bør udredningen udføres i samarbejde med anden national afdeling eller eventuelt i udlandet. Dette koordineres af den lokale immunologiske afdeling.

AUTOINFLAMMATORISKE TILSTANDE

Patogen inflammation (ofte periodisk) som opstår på ikke-infektøs eller malign baggrund (eller hvor graden af inflammation er excessiv ift. antigen-stimulus fx vaccination). Tilbagevendende og/eller svær inflammation kan være organskadende og svært invaliderende.

Som også nævnt generelt for immundysfunktion, bør der være beskrevet alder ved debut samt typisk frekvens, forløb, varighed og biokemi under anfald (leukocytter, CRP og sænkingsreaktion). Desuden effekt af evt. behandling. Ledsagemanifestationer er især feber, hudaffektion, serositis (diverse), arthritis, uveitis, konjunktivitis, meningitis, mavesmerter, lymfadenopati, splenomegali og - på lang sigt- amyloidose.

Differentialdiagnostisk bør især overvejes kroniske infektioner, onkologisk- og reumatologiske lidelser.

Enkeltvarianter i en længere række af gener kan give anledning til autoinflammation. Afhængig af defekten kan der ofte vælges rationel behandling fx med monoklonale terapeutiske antistoffer. Varianters funktionelle betydning og dermed diagnostiske relevans kan evt. sandsynliggøres i diverse funktionelle analyser/stimulationsforsøg.

FÆNOKOPIER AF PRIMÆRE IMMUNDEFEKTER

I forbindelse med udredning af PID bør kliniske immunologer være opmærksomme på fænokopier – sygdomstilstande, der klinisk og immunologisk minder om klassiske PID'er, men som ikke skyldes nedarvede genvarianter. Fænokopier kan i stedet opstå som følge af erhvervede mekanismer, såsom tilstedeværelse af neutraliserende autoantistoffer imod specifikke cytokiner eller somatiske varianter, der påvirker immunsystemets funktion.

Disse tilstande kan som PID præsentere sig med tilbagevendende infektioner, autoimmunitet og/eller inflammatoriske symptomer og kræver ofte samme grad af immunologisk udredning som genetiske PID'er. Derfor håndteres udredningen typisk i klinisk immunologisk regi med relevante laboratorie- og evt. genetiske analyser, suppleret med vurdering af mulige erhvervede årsager. Undersøgelse for cirkulerende neutraliserende autoantistoffer kan foretages på serum/plasma prøve, hvor det må anbefales at den neutraliserende effekt verificeres funktionelt.

LABORATORIEUDREDNING AF IMMUNDEFEKT

Udredning af PID kan være overordentlig ressourcetung og mulighederne er mange. Derfor er det vigtigt, at indikationen er klar og udredningsniveauet og de valgte analyser tilpasses efter indikationen. En koncis beskrivelse af de fund, som giver anledning til mistanken fra klinikerne, er derfor essentiel. Det skal dog bemærkes at den kliniske fænotype/penetrans ved en given PID oftest varierer betydeligt også indenfor den samme familie, ligesom man skal være opmærksom på, at kardinalsymptomet hos børn med PID ofte er dårlig trivsel og dermed mere uspecifikt. Det er bl.a. vigtigt at udelukke SID som årsag (eller medvirkende årsag) til en patients symptomatologi (hvis det kan lade sig gøre) og tilpasse udredningen i henhold til dette. Dog kan det være relevant at monitorere graden af immundysfunktion hos pt med SID mhp. adækvat profylaktisk intervention.

Klinisk immunologisk afdeling bistår gerne med vurdering, om hvorvidt der foreligger tegn på immundysfunktion samt relevansen af immunologisk udredning og type af laboratorieudredning.

Disse 3 forhold bør være adresseret:

Familieanamnese er vigtig i belysningen af sandsynligheden for gendefekt hos probanden, men også i opsporingen af evt. andre afficerede personer. Familieanamnesen bør afklare, om der er slægtninge (1. eller 2. grads) med diagnosticeret immundysfunktion og/eller lignende symptomer, om forældrene er blodsbeslægtede og om der i familien har været tilfælde med tidlig eller infektionsrelateret død som evt. kan henføres til immundysfunktion. Desuden indhentes oplysninger om generelle familiære dispositioner (fx cancersygdomme eller autoimmunitet).

Eventuel **sekundær organskade til immundysfunktion**, fx bronkiektasier ved øget tendens til pneumonier, malabsorption ved tarminflammation og multiorgansvigt ved immundysregulation (fx hæmofagocytisk lymfocytose). Organskade er et kraftigt indicium på alvorligheden af en evt. immundysfunktion og karakteriseringen af organskaden er derfor vigtig i udredningen og behandlingen af sådanne patienter.

PID kan initialt eller senere præsentere sig med en lang række mulige **ledsagemanifestationer** udover øget infektionstendens fx autoimmunitet, malignitet, atopi, nedsat trivsel og/eller vækst. Derudover kan PID præsentere sig sammen med udviklingsanomalier og som del af syndromer. Manifestationerne kan være ganske specifikke (fx generaliseret glandelsvulst og splenomegali ved autoimmun lymfoproliferativt Syndrom, ALPS), hvilket kan have stor diagnostisk og behandlingsmæssig betydning for den enkelte tilstand.

For afklaring af intensiteten af den initiale udredning- og om immunologisk/genetisk specialudredning overhovedet er indiceret- kan henviste med fordel inddeles i følgende kategorier:

Forhold	PID	Immunologisk udredning indiceret	Genetisk udredning indiceret
Anamnese og biokemiske screeningsfund ikke abnorme	Usandsynlig	Nej	Nej
Anamnese (og evt. biokemiske screeningsfund) forenelig med PID. SID ikke klart oplagt.	Mulig	Ja	Afhænger af fund i immunologisk udredning- og styrken af mistanken om PID
SID ikke klart oplagt og mindst 1 af følgende: • Dokumenteret immundysfunktion • Anamnese forenelig med immundysfunktion og mindst 1 af følgende: ○ Immundysfunktion hos 1. eller 2. gradsslægtninge. ○ Mindre barn med dårlig trivsel ○ Dokumenteret organskade som sandsynligt er sekundært til den mistænkte type af immundysfunktion. Dokumenterede ledsagemanifestationer typisk for mistænkt PID.	Sandsynlig	Ja	Ja
Genetisk påvist variant(er)	Påvist	Ofte mhp. immunologisk status samt verifikation af genetiske fund	N/A

Tabel 1. Vejledende ift. udredningsniveau afhængigt af a priori sandsynligheden for PID

ANALYSEVALG VED MISTANKE OM PID

Nedenstående er udelukkende et overordnet forslag til udredning.

Der vil altid skulle tages udgangspunkt i patientens kliniske præsentation og typen af symptomer, og der bør konfereres med klinisk immunologisk afdeling ved tvivl om immunologisk udredning og valg af analyser.

Analyse/Tilstand	Vaccinations-forsøg	Komplement-screen	Lymfocyt-fænotypering (markørundersøgelse)	Lymfocyt-proliferation	DHR-test ³	Special-analyser ²	Genetisk testning
Pneumoni	X	X	X	X ¹	X		(X)
Øvre luftvejs-infektioner	X	X	X				
Abscesser			X		X		(X)
Svære og atypiske virale Infektioner fx herpes virae og HPV			X	X ¹		(X)	X
Invasive bakterielle Infektioner (et eller flere tilfælde)	X	X	X	X	X	(X)	X
Recidiverende og svære svampe-infektioner fx candida, i mundhule/spiserør og genitalt			X	X	X	(X)	(X)
Immudysregulering (fx mistanke om ALPS, HLH, CMC ⁴ , CTLA4-defekt, etc)	(X)		X	X ¹	(X)	X	X
Autoinflammatorisk tilstand			X			(X)	X

¹ Symptomdebut indenfor første 5 leveår

² Valg af specialanalyser (se afsnit 'Andre immunologiske analyser') afhænger af patientens fremtræden og/eller genetiske fund.

³ Dihydrorhodamin test (DHR): neutrofiles evne til at producere reaktive oxygenspecier ("oxidativt burst"). Se s. 11.

⁴ Kronisk mukokutan candidiasis (CMC)

Tabel 2. Forslag til analysevalg afhængigt af patientens symptomatologi og mistænkt PID-tilstand

MONITORERING AF VACCINATIONSRESPONS

Indikation: Recidiverende og/eller svære sinopulmonale infektioner. Specielt ved personer mistænkt for B-celledysfunktion, herunder common variable immunodeficiency (CVID)-diagnostik, men også relevant ved kombinerede immundefekter.

Formål: at undersøge evne til antistofrespons imod vaccinekomponenter. Der bør måles respons imod både rene polysakkaridvacciner (T-celle uafhængige), men også proteinbaserede vacciner (T-celle afhængige).

Respons mod polysakkaridvacciner: "*Polysaccharide nonresponse*" er blandt hyppigste fund hos personer med recidiverende og/eller svære infektioner (Javier et al [1]). Kan findes hos personer med (nær)intakt antistofrespons mod proteinantigener. Defekten kan være isoleret eller kombineret med yderligere antistofdefekt (fx IgA deficiens eller IgG2 deficiens). Der anvendes ikke-protein konjugeret polysakkarid (T-celle uafhængig) vaccine (primært 23-valent pneumokok kapselpolysakkarid (PV23)). En defekt kan først diagnosticeres efter andet leveår, fordi selv raske ikke kan forventes at have sufficient antistofrespons mod rene polysakkarider før. Er personen tidligere vaccineret med proteinkonjugeret polysakkarid (T-celle afhængig) vaccine (indført i børnevaccinationsprogrammet), kan efterfølgende antistofrespons mod samme polysakkarider ikke antages at repræsentere et sandt polysakkarid antistofrespons. SSI tilbyder desværre ikke aktuelt undersøgelse for de serotyper, som er unikke for PV23.

Undersøgelse udføres og vurderes i henhold til guidelines fra The American Academy of Allergy, Asthma & Immunology og the American College of Allergy, Asthma & Immunology (Bonilla et al [2]).

Antistofrespons mod proteinvacciner: en sjældnere defekt og defekter heri er generelt et udtryk for en sværere antistofdefekt. Der kan undersøges for antistoffer imod tidligere mødte proteinvacciner. Ved ikke-beskyttende antistofkoncentrationer, gives vaccine hvorefter antistofresponsen kontrolleres 4-6 uger efter. Opnås ikke beskyttende antistofkoncentrationer tolkes responsen som nedsat. Mht. vaccinevalg foretrækkes vacciner der er ikke-infektive (fx tetanus toxoid eller difteri toxoid). Der anvendes aldrig levende, svækkede vacciner til personer med betydende cellulær immundefekt. Der bør anvendes vacciner med (nær) komplet immunogenicitet i raske, hvor antistofresponsen kan kvantificeres.

KOMPLEMENTAKTIVERING

Screening af komplementsystemet udføres ved mistanke om komplement defekt (komplement faktor defekter og/eller komplement regulator defekt), herunder ved mistanke om immundefekt med øget tendens til bakterielle infektioner, specielt *S. pneumoniae* eller *N. meningitidis* samt ved immunkompleks medieret autoimmunsygdom (bl.a. SLE) og visse nyresygdomme som f.eks atypisk hæmolytisk uræmisk syndrom og C3-glomerulopatii.

Der bør måles på aktiviteten i hhv. klassisk og alternativ aktiveringsvej (lektinvejen er optionel, da den er mindre klinisk betydende og 10% af normalbefolkningen estimeres at have MBL-mangel).

Anbefalet metode: ELISA-baseret måling af dannelsen af terminale komplementkompleks/membrane attack complex/C5b-9 efter isoleret aktivering af hver enkelt aktiveringsvej. Metoden kan være kommerciel (fx Wieslab Complement System Screen) eller lokal opsat metode.

Ved nedsat aktivitet anbefales en gentagelse af analysen på ny prøve (for at udelukke fejlmåling eller forbigående forbrugsproblematik) og herefter ved fortsat abnormt resultat, yderligere udredning ifa. genetisk analyse. Sekundært til genetiske fund – eller ved manglende genetiske fund trods relevant klinik* – kan der måles enkelte komplement faktorer og/eller komplement regulator proteiner inkl. auto-antistoffer på Vævstypelaboratoriet, Rigshospitalet.

* komplementgenerne egner sig dårligt til short-read sekventering pga. forekomst af pseudogene exons og repetitive sekvenser, hvorfor falsk negative resultater kan være hyppige.

LYMFOCYTFÆNOTYPERING – MARKØRUNDERSGELSE

Udføres som udgangspunkt på alle patienter, der udredes for immundysfunktion (og kan også være indiceret ved SID for at få en 'status' på leukocytsammensætningen). Overordnet formål er kvantitativ undersøgelse af patientens lymfocytsubpopulationer ift. forventet for aldersmatchede, raske personer. Udføres ved flowcytometri. Undersøgte subpopulationer bør som minimum være T-celler (total og subpopulationer), B-celler (total og subpopulationer) og NK-celler (total), hvor man dog skal være opmærksom på at normale T-, B- eller NK-celle koncentration kan ses ved PID trods abnorm lymfocyt funktion.

T-celle subpopulationer: CD4+ (naive og memory inkl. terminalt differentierede), CD8+ (naive og memory inkl. terminalt differentierede), CD4-CD8-, TCR $\gamma\delta$ udtrykkende samt aktiverede (HLA-DR positive). Naive og memory T-celler defineres i henhold til Appay et al [3].

B-celle subpopulationer: transitionelle, naive, classeskiftede memory, marginalzone-like og plasmablaste. B-celle subpopulationer defineres i henhold til Warnatz et al [4].

Subpopulationer bestemmes som antalskoncentration og som andel af benævnt population.

Mistænkes bestemt immundysfunktion suppleres med evt. relevant yderligere fænotypering. Klinisk Immunologisk Afdeling vil altid svare analysen med en samlet fortolkning og konklusion.

LYMFOCYTPROLIFERATION

Indikation: Mistanke om primær immundefekt, specielt i relation til mistanke om funktionel T-celle defekt (også ved normal fordeling og koncentrationer af T-celle subpopulationer), herunder mistanke om specielle og svære cellulære/T-celle signaleringsdefekter (DiGeorge-syndrom, svær kombineret immundefekt etc.), eller kombinerede T- og B-celle defekter (kombineret immundefekt, Wiskott Aldrich syndrom, ataxia telangiectasia, common variable immunodeficiency , etc.), hvor T-cellefunktionen kan være svækket.

Anbefalet metode: Flowcytometrisk måling af fluoroforfortynding i delende CD4 T-celler. Analysen undersøger CD4+ naive T-cellers evne til at proliferere, som respons på fx mitogener som PHA (som krydsbinder glykosylerede proteiner herunder TCR som medfører sekundær NFAT (nuclear factor of activated T cells) aktivering) og direkte stimulation af T-cellereceptoren med antistoffer mod CD3 og CD28.

<https://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/60591>

GRANULOCYT ROS PRODUKTION (DHR-ANALYSE)

Analysens formål er at undersøge for kronisk granulomatøs sygdom/Chronic granulomatous disease (CGD). CGD-patienter har meget høj hyppighed af abscesser og dybe vævsinfektioner med især katalasepositive bakteriearter (f.eks. *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, *Nocardia species*, mykobakterier) og svampe (candida, Aspergillus) (Winkelstein et al [5], Marciano et al [6]). CGD vil forventeligt være en sjælden årsag til de anførte infektionstyper, men sygdommens alvorlighed og analysens simplicitet retfærdiggør undersøgelse allerede under indledende udredning.

CGD erkendes langt oftest hos mindre børn, men nogle gange først hos voksne (van den Berg et al [7]). Kvindelige bærere af X-linked CGD, kan få CGD-lignende symptomer med alderen grundet tiltagende skæv lyonisering af X-kromosomet. Analysen anbefales også mhp. monitorering heraf.

Anbefalede metode: Flowcytometri med dihydrorhodamine-123 (fx. Vowells al [8]).

GENETISK TESTNING FOR PID

Med aktuelt tilgængelig viden og teknologier er det langt overvejende primære immundysfunktionslidelser på monogenetisk baggrund, der kan undersøges for.

Inden genetisk udredning påbegyndes, skal den klinisk-immunologiske fænotype være veldokumenteret. Såvel den kliniske fænotype som den kliniske penetrans blandt familiemedlemmer, der bærer den samme IEI relaterede genetiske variant, kan være meget forskelligartet/heterogen.

Der bør foreligge forudgående laboratorieundersøgelser, der understøtter mistanken om primær immundysfunktion/IEI. Valg af analysemetode beror på indikationen for genetisk udredning:

- Anvendelse af teknologier baseret på massiv parallel sekventering, overvejende *whole genome sequencing* (WGS), vil oftest være førstevalg ved mistanke om genetisk betinget immundysfunktion. Generelt kan man forvente allerstørst diagnostisk udbytte, hvis analyserne udføres som trio-opsæt (sekventering af både proband og biologiske forældre), da man herved opnår viden om *de novo* varianter (varianter som ikke kan påvises i forældrenes somatiske DNA); hjælper til identificering af arvegang (inkl. afsløring af fx uniparental disomi) og reducerer støj og minimerer antallet af varianter, som skal vurderes manuelt. WGS muliggør desuden re-analysering af data på et senere tidspunkt, i takt med at der tilkommer ny viden om relevante gener. Vær opmærksom på, at der skal foreligge informeret skriftligt samtykke fra patienten eller dennes værge, hvor der tages stilling til ønsket informationsniveau ved evt. sekundære fund. For genpaneler henvises til gældende lister på DSKIs hjemmeside. Der bør suppleres med yderligere gener, hvis relevant i forhold til den enkelte patients klinik og fund.
- Targeteret genetisk udredning, ofte af et enkelt gen eller et begrænset genområde, vil som regel være førstevalg ved genetisk udredning af personer, hvor der i familien er påvist en sygdomsdisponerende variant. Sjældnere, ved mistanke om en specifik genetisk sygdom, f.eks. VEXAS-syndrom, kan man også bruge en targeteret tilgang til genetisk diagnostik. Valg af metode vil variere afhængig af indikationen/tidligere genetiske fund, f.eks. Sangersekventering og MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification).

Variantfortolkningen skal udføres af akademisk personale med indsigt i PID og dataanalysen. Vurdering af fund ift. klinik og øvrige fund bør udføres i samråd med speciallæge i klinisk immunologi med indsigt i PID. Vær opmærksom på, at flere genetiske immundysfunktioner udviser variabel fænotype og nedsat penetrans (også i familier med den samme genvariant), hvorfor det også kan være relevant at udrede asymptomatiske familiemedlemmer. Genetisk rådgivning af proband og relevante familiemedlemmer ivaretages i specialet Klinisk Genetik.

ANDRE IMMUNOLOGISKE ANALYSER

Der udføres aktuelt en række forskellige immunologiske analyser på de Klinisk Immunologisk Afdelinger i hele landet. Disse kan være relevante i specifikke tilfælde såsom ved funktionel verifikation af påvist variant ved WGS, mistanke om specifik diagnose, kendt sygdom i familien etc.

Det kan fx være analyse for STAT (signal transducer and activator of transcription)-fosforylering, BTK(Bruton tyrosinkinase)-udtryk i monocytter efter stimulation, perforin udtryk, Toll-like receptor signalering, CD40L opregulering, cytokinmålinger og cytokinautoantistof-målinger.

Opdateret liste over mulige analyser ligger på DSKIs hjemmeside: <https://dski.dk/immundefekt/>

REFERENCELISTE

1. Javier FC 3rd, Moore CM, Sorensen RU. Distribution of primary immunodeficiency diseases diagnosed in a pediatric tertiary hospital. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000 Jan;84(1):25-30. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62736-6. PMID: 10674561.
2. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, Keller M, Kobrynski LJ, Komarow HD, Mazer B, Nelson RP Jr, Orange JS, Routes JM, Shearer WT, Sorensen RU, Verbsky JW, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Lang D, Nicklas RA, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph CR, Schuller D, Spector SL, Tilles S, Wallace D; Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; the American College of Allergy, Asthma & Immunology; and the Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Nov;136(5):1186-205.e1-78. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.049. Epub 2015 Sep 12. PMID: 26371839.
3. Appay V, van Lier RA, Sallusto F, Roederer M. Phenotype and function of human T lymphocyte subsets: consensus and issues. *Cytometry A.* 2008 Nov;73(11):975-83. doi: 10.1002/cyto.a.20643. PMID: 18785267.
4. Warnatz K, Schlesier M. Flowcytometric phenotyping of common variable immunodeficiency. *Cytometry B Clin Cytom.* 2008 Sep;74(5):261-71. doi: 10.1002/cyto.b.20432. PMID: 18561200.
5. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB Jr, Boyle J, Curnutte J, Gallin JI, Malech HL, Holland SM, Ochs H, Quie P, Buckley RH, Foster CB, Chanock SJ, Dickler H. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore).* 2000 May;79(3):155-69. doi: 10.1097/00005792-200005000-00003. PMID: 10844935.
6. Marciano BE, Spalding C, Fitzgerald A, Mann D, Brown T, Osgood S, Yockey L, Darnell DN, Barnhart L, Daub J, Boris L, Rump AP, Anderson VL, Haney C, Kuhns DB, Rosenzweig SD, Kelly C, Zelazny A,

- Mason T, DeRavin SS, Kang E, Gallin JI, Malech HL, Olivier KN, Uzel G, Freeman AF, Heller T, Zerbe CS, Holland SM. Common severe infections in chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis*. 2015 Apr 15;60(8):1176-83. doi: 10.1093/cid/ciu1154. Epub 2014 Dec 23. PMID: 25537876; PMCID: PMC4400412.
7. van den Berg JM, van Koppen E, Ahlin A, Belohradsky BH, Bernatowska E, Corbeel L, Español T, Fischer A, Kurenko-Deptuch M, Mouy R, Petropoulou T, Roesler J, Seger R, Stasia MJ, Valerius NH, Weening RS, Wolach B, Roos D, Kuijpers TW. Chronic granulomatous disease: the European experience. *PLoS One*. 2009;4(4):e5234. doi: 10.1371/journal.pone.0005234. Epub 2009 Apr 21. PMID: 19381301; PMCID: PMC2668749.
 8. Vowells SJ, Sekhsaria S, Malech HL, Shalit M, Fleisher TA. Flow cytometric analysis of the granulocyte respiratory burst: a comparison study of fluorescent probes. *J Immunol Methods*. 1995 Jan 13;178(1):89-97. doi: 10.1016/0022-1759(94)00247-t. PMID: 7829869.