

CVID i fokus i Florens

Text Anneli Larsson Foto Ann-Sofie I Nordmark & Maria Michelfelder



Professor Charlotte Cunningham-Rundles beskrev den amerikanska definitionen av CVID och berättade bl a att det finns två olika sjukdomsgrupper inom CVID.

Vid det internationella mötet i Florens var det flera föreläsningar om CVID (Common variable immunodeficiency - Variabel immunbrist). Särskilt kopplingen mellan CVID och autoimmunitet uppmärksammades liksom sjukdomens behandling.

Charlotte Cunningham-Rundles, professor i medicin och klinisk immunologi vid Mount Sinai Medical Center i New York, och en av de riktigt stora inom CVID, föreläste vid IPOPI-mötet om nyheter om CVID. För det första är det viktigt att veta vad man menar med CVID, förklarade professor Cunningham-Rundles. För att få diagnosen CVID ska patienten vara 4 år eller äldre, ha låga serumnivåer för åldern av IgG och IgA eller IgM (Ig = immunglobulin), ha brist på antikroppar mot bakterier och virus samt att man uteslutit alla andra kända orsaker till låga värden av serum immunglobulin. I definitionen som finns i de svenska riktlinjer som SLI-PI (Sveriges läkares intresseförening för primär immunbrist) har tagit fram

har man inte med brist på antikroppar mot bakterier och virus som ett kriterium. (förf. anmärkning)

Charlotte berättade att det oftast är vuxna som får diagnosen CVID och att genomsnittsåldern vid diagnos är 25 år för män och 36 år för kvinnor. Cirka 10 % av alla som får diagnos är under 10 år och 20 % är under 20 år. CVID är en antikroppsbristsjukdom och gruppen antikroppsbrister står för ungefär 60 % av alla primära immunbristsjukdomar i de amerikanska registren och borde därför uppmärksammas mer. Antikroppsbrister är också den största sjukdomsgruppen bland immunbristerna i ESID-registret (ESID - European Society for Immunodeficiencies). Det är fortfarande alltför lång väntetid från första symtomet tills att diagnosen ställs. Prof. Cunningham-Rundles menar att en av orsakerna till det är att det inte är allmänt känt att en genetisk sjukdom faktiskt kan bryta ut/visa sig först i vuxen ålder.

Sjukdomsbild och behandling

På senare år har flera studier genomförts för att undersöka personer som har CVID. Bland annat har man kunnat konstatera att livslängden har ökat över tid för patientgruppen. Även om väntan från första symtom till diagnos och behandling fortfarande är lång så är det ändå bättre än förr. Överlevnaden är mycket bättre bland annat eftersom patienterna kommer i gång tidigare med gammaglobulinbehandling. Studierna visar att CVID är en sjukdom som påverkar kroppen på många olika sätt och orsakar problem i många organ. Bihålor, öron, sköldkörteln, lungorna, mjälten och mag-tarmkanalen kan vara påverkade likaså kan de röda blodkropparna och trombocyterna vara påverkade. Patienterna söker vård för sina symtom hos olika specialister. Ofta behandlas bara just de besvär patienten har sökt för och man tänker inte på att den bakomliggande orsaken till besvären kan vara en primär immunbrist. Detta är också en orsak till att diagnosen ofta dröjer.

Två grupper av CVID

Studier har också visat att det finns två olika sjukdomsgrupper inom CVID. En grupp där patienterna bara drabbas av täta infektioner och en grupp där patienterna också drabbas av andra komplikationer, främst inflammatoriska komplikationer. Oftast är sjukdomsbilden konstant. Har man en autoimmun sjukdom i samband med att diagnosen CVID ställs, finns risk för patienten att drabbas av ytterligare autoimmuna sjukdomar senare. Och tvärtom, är man "frisk" utöver känslighet för infektioner när man får diagnosen CVID fortsätter man som regel att bara ha infektionskänslighet. Av 334 patienter med CVID i ESID-registret har 47 % bara infektioner. Sjukdomsbilden vid CVID varierar starkt med andra ord.

När det gäller gammaglobulinbehandling är det viktigt att uppnå tillräckligt höga IgG-nivåer för att minska risken för lunginflammationer. I USA har man sett att det skrivs ut mindre gammaglobulin per kg/kroppsvikt ju äldre patienten är. Barnläkarna är mer angelägna om att gammadoserna ska vara tillräckligt

höga för att lungorna ska skyddas. Många vuxna riskerar att gå kvar på samma gammados år efter år trots att de kanske ökar i vikt. Detta bör uppmärksammas, anser Charlotte Cunningham-Rundles, eftersom det är viktigt att patienterna ligger på en tillräckligt hög IgG-nivå för att förhindra infektioner. Men samtidigt säger hon att man ska komma ihåg att gammaglobulin inte kan lösa allt. Det finns risk att patienten fortsätter att drabbas av infektioner, främst bihåleinfectioner (sinuiter). Om det ska vara behandling med subkutan eller intravenös gammabehandling till patienter med CVID har man i nuläget lite olika syn på inom ESID och i USA. Enligt Charlotte kan man generellt sett säga att läkarna i ESID tror att subkutan behandling är mest effektivt medan läkarna i USA tror att intravenös behandling är den mest effektiva behandlingsmetoden.

Dr. Isabella Quinti, verksam vid avdelningen för klinisk immunologi vid universitetet i Rom, föreläste om en studie som har genomförts i Italien. I studien har man tittat på CVID-patienter som fått sin primär immunbristsjukdom i vuxen ålder och har sett att den vanligaste dödsorsaken bland dem är olika former av maligna (cancer) sjukdomar. Maligna sjukdomar låg bakom två tredjedelar av dödsfallen i gruppen, medan den näst vanligaste dödsorsaken som var lungsjukdom låg bakom nära en femtedel av dödsfallen. Ingen patient med CVID i studien hade avlidit till följd av någon infektion förutom om patienten behandlades med immunosuppressiva medel. I Italien har nyligen riktlinjerna för diagnos och behandling av CVID ändrats för att infoga dessa rön.

Autoimmunitet

I den grupp av patienter med CVID som drabbas av inflammatoriska komplikationer på grund av autoimmunitet har cirka hälften SLE, Systemisk lupus erythematosus. SLE är en kronisk autoimmun reumatisk sjukdom som i princip kan drabba alla organ i kroppen. Det är mycket viktigt att förbättra behandlingen för patienter med SLE och andra autoimmuna sjukdomar. Immunosuppressiva mediciner har i studier visat sig ha god effekt hos CVID-patienter med autoimmunitet till exempel cytopenier (brist på blodkroppar) och granulomatös lunginfektion (granulom - tumör-

liknande bildningar bestående av inflammatorisk vävnad). Exempel på immundämpande mediciner är rituximab (Mabthera®), azatioprin (Imurel®) och kortison.

Prof. Cunningham-Rundles menar att det är mycket viktigt att bromsa autoimmunitet.

dier pågår för att finna orsakerna till CVID och man tittar nu bland annat på hela genomet hos personer med CVID.

Generna finns i arvsmassan (DNA-deoxiribonukleinsyra). DNA speglar allt det genetiska material en person har medan RNA (ribonukleinsyra)



Ärftlighet

Vid de olika föreläsningarna i Florens uppfattade jag ibland föreläsarnas budskap angående ärftlighet och orsak till CVID som motsägelsefulla. Istället frågade jag professor Anders Fasth som menar att de flesta forskare ser på CVID som en polygen sjukdom. Det betyder att olika variationer (polymorfismer) i gener som styr immunförsvaret tillsammans gör personen benägen att någon gång i livet utveckla CVID. Ärftligheten blir då komplicerad och man kan inte säga hur stor upprepningsrisken är i familjen. Bara konstatera att den är något ökad vilket visar sig genom att det ofta finns andra släktingar med CVID eller IgA-brist. Prof. Cunningham-Rundles har i studier sett att 10 % av patienterna med CVID har ytterligare en familjemedlem med sjukdomen.

I nuläget har man hittat defekter i nio olika gener som tycks kunna orsaka CVID: *ICOS*, *CD 19*, *CD 81*, *CD 20*, *CD 21*, *CD 27*, *BAFFr*, *TACI* och möjligtvis i genen *PLCY*. Vid en annan föreläsning av professor Bodo Grimbacher från Tyskland om nya gener vid CVID så nämnde han även genen *APRIL*. Han sa också att man nu tror att *TACI*-genen snarare är en gen som modifierar sjukdomen än orsakar sjukdomen. Många stu-

visar vad som faktiskt används. (Förenklat kan man säga att RNA fungerar som en brygga mellan arvsanlagen som lagras i DNA-molekylen och de funktionella proteinerna). Det har visat sig att många gener är underanvända medan ett stort antal gener är överaktiva hos patienter med CVID jämfört med kontrollgruppen. De patienter med CVID som har drabbats av inflammatoriska komplikationer har visat sig ha ett aktivt RNA. Frågan vi måste ställa oss nu är hur det ska dämpas, menar Cunningham-Rundles och nämner kortisonbehandling som en möjlig metod att bromsa överaktivitet. Genom att studera de nätverk av RNA som är mest aktiva kan man kanske få en vägledning till nya och effektivare behandlingsmetoder.

Lungkomplikationer vid CVID

Helen Chapel, professor emerita vid universitetet i Oxford föreläste för läkarna om lungproblem vid CVID. Det är viktigt att veta om lungproblemen är orsakade av infektion eller inflammation, menade prof. Chapel. Lymfocytär interstitiell pneumoni (LIP) är ett syndrom med feber, hosta, andfåddhet och dubbelsidigt lunginfiltrat som består av en kraftig ökning av lymfocyter och plasmaceller i lungvävnaden. LIP visar sig inte

på vanliga laboratorietest utan endast med datortomografi. Gasutbyte (diffusionskapacitet) bör mätas och är till hjälp för att kunna bekräfta LIP. Det är också viktigt att undersöka lungvävnaden. Helen Chapels huvudbudskap var att man måste göra lungbiopsi för att kunna vara helt säker på vad som pågår i lungorna. Det händer att patienten inte själv upplever sig ha några lungproblem, men att det ändå upptäcks vid biopsi. När patienten behandlas upplever hon/han ofta en förbättring trots att hon/han inte har känt sig sjuk. Trötthet kan vara ett tecken på att patienten har LIP. Behandling med anti-TNF immundämpande medel har visat sig vara effektivt. (Anti-TNF är biologiska läkemedel som dämpar inflammation genom att rikta sig mot ett av de signalämnen, cytokiner, som startar en inflammation.) Patienter som saknar symtom och inte är påverkade fysiologiskt kanske inte behöver behandling. Har patienten symtom kan underhållsbehandling och behandling med immundämpande medel, framförallt kortikosteroider (steroider som utöndras av binjurebarken) behövas. Ibland har cellgiftsbehandling använts. Syrgastillförsel kan övervägas beroende på vad blodgastester visar och/eller syrgasmätningar.

Helen Chapel berättade också att man har konstaterat att patienter med bronkiektasier (säckformade utbuktningar av lungblåsorna) behöver särskilt höga doser av gammaglobulin för att förhindra infektioner. Dr Isabella Quinti menade vid sin föreläsning att patienter med CVID som mår bra bör ha lägre gammadoser än rekommenderat. Och hennes slutord var att vi måste sluta se CVID som *en* sjukdom. •

En artikel om autoimmunitet och CVID fanns även i PIObladet nr 3-4 2011.



Vad intresserade dig vid mötet i Florens?

Märta Almegård, styrelseledamot i PIO:

”Det jag tog med mig från Florens var att det är en viktig mötesplats för alla. Jag tyckte det var intressant att se de olika ländernas vinklar på sjukvård och patientorganisationer, en del länder har kommit långt inom forskning, så som Sverige, medan andra länder sliter med den biten och att t ex få behandlingar till alla som behöver. Samtidigt blev jag mycket inspirerad av de länder som inte kommit lika långt inom forskning men som hade annat att lära oss, som t ex Colombia, där läkarna själva är med och är drivande i patientföreningarna och har en, som jag upplever det närmre och bättre patientkontakt än vad vi i Sverige har. Fint att se. Inspirerande förebild (och då menar jag på vuxensidan).

Jag blev även imponerad av en sjuksköterska från USA som pratade om att utgå från patientens perspektiv vad gäller behandling och sjukdom, att hela tiden ha en dialog kring patienten

och dennes behov, samt om vilken behandlingsmetod som fungerar för just den patienten. Det verkade som om de hade kommit långt vad gäller individualiserad vård och hon pratade även om hur viktigt det är med kommunikationen mellan patienten och läkarna, men även med familjen runt patienten och läkarna, samt att samordna läkarnas kontakt med varandra internt. Där anser jag att vi har att lära i Sverige.”

Ann Gardulf, docent och leg. sjuksköterska:

”Lyssnade mycket till INGID-konferensens presentationer. INGID-konferenserna blir bättre och bättre. INGID-föreläsningarna är ju öppna för alla och det var extra många deltagare som lyssnade till föredrag om subkutan gammaglobulinbehandling, hälsostatus hos CVID-patienter med bronkiektasier (lungskador) och hur man ska genomföra en korrekt spirometri.”

Pensionsfest för professor Anders Fasth



I september anordnade Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus en pensionsavtackning för professor Anders Fasth som har uppnått pensionsålder. Tre av PIOs ordförande genom åren deltog, bl a PIOs grundare Maj-Lis Hellström (t h). PIO är mycket glada att Anders Fasth kommer att fortsätta arbeta ett tag till!

