

Svår kombinerad immunbrist

Text Anders Fasth

TEMA
diagnos
primär immunbrist

Svår kombinerad immunbrist (förkortat SCID efter engelskans Severe Combined Immunodeficiency) är ett samlingsnamn för många olika immunbrister som alla kännetecknas av att barnen helt eller i det närmaste totalt saknar ett fungerande immunförsvar. Har barnet litet mer försvarsförmåga kvar säger man i stället ofta att barnet har CID (combined immunodeficiency - kombinerad immundefekt). Övergången mellan SCID och CID är flytande och hur man använder de bägge namnen är inte alltid helt konsekvent. Alla dessa sjukdomar är ärftliga och beror på en skada (mutation) av ett arvsanlag (gen). Mutationer i minst ett 20-tal olika gener kan ge upphov till SCID och CID.

I vårt immunförsvar spelar T-cellerna en avgörande roll genom att reglera immunförsvaret och ge hjälp till andra av immunförsvarets celler. Detta betyder att avsaknad av T-cellsfunktion räcker för att ge en svår kombinerad immundefekt. Man kan också tänka sig att om brässen (thymus) saknas så finns ingen "skola" för T-cellerna och resultatet kan bli lika illa.

Utvecklingen av T-cellerna är mycket komplicerad och består av många steg. Kanske kan man litet likna det vid ett löpande band i en fabrik. Delarna skall komma i en viss ordning för att det färdiga resultatet skall bli perfekt.

Olika former av SCID

T-cellerna stimuleras i sin utveckling av olika tillväxtfaktorer (kallade cytokiner) och saknas mottagare (receptorer) på den blivande T-cellens yta för en grupp av dessa cytokiner utvecklas aldrig T-cellerna. Receptorn för cytokinerna består av två eller tre äggvitekedjor. Ett antal cytokiner (kallade interleukin-2, -4, -7, -15 och -21) delar på en av dessa kedjor. Är genen skadad för denna gemensamma kedja (gamma-c) så blir resultatet SCID som bara drabbar pojkar. Interleukin-7 är livsviktig för normal utveckling av T-cellerna.

Dessa pojkar saknar också NK-celler då interleukin-15 behövs för dessa cellers utveckling. Däremot finns B-celler - ofta onormalt många. Avsaknad av gamma-c-kedjan är den vanligaste formen av SCID.

När en receptor mottagit en signal skickas signalen vidare in i cellen via många proteiner till dess den når cellens kärna och där stimulerar olika gener som aktiverar cellen. Ett av dessa proteiner inne i cellen kallas JAK3 och också genen för JAK3 kan vara skadad och leda till en form av SCID som nästan helt liknar den form av SCID som beror på avsaknad av gamma-c-kedjan. Skillnaden är att också flickor kan drabbas.

Den receptorn på T- och B-cellernas yta som känner igen främmande ämnen har en komplicerad uppbyggnad. Två eller i vissa fall tre olika gener styr bildningen av (kodar för) de äggviteämnen som bygger kedjan. Dessa gener församman till en gen genom att mellanliggande bitar av kromosomen klipps bort och kromosomtråden lagas igen. Här finns flera möjligheter till skador både i de proteiner som fungerar som "sax" och de som lappar ihop kromosomen igen. Eftersom receptorn för både T- och B-cellernas igenkänning

Vårt immunförsvar

Vårt immunförsvar brukar indelas i adaptivt och medfött immunförsvar.

Det *medfödda* immunförsvaret har samma uppbyggnad som hos ryggradslösa djur och kanske också växter. Olika äggviteämnen som komplement och vita blodkroppar med förmåga att äta (fagocytera) smittämnen ingår. Till det medfödda immunsystemet hör också s.k. medfödda mördarceller (NK-celler).

Det *adaptiva* immunförsvaret byggs upp av de vita blodkroppar som kallas lymfocyter och som i sin tur delas upp i T- och B-celler. Lymfocyterna kan känna igen smittämnen och minns en tidigare attack av ett smittämne.

T-cellerna utvecklas och "lär sig jobbet" i brässen (thymus). De styr andra T-celler och B-cellerna. De bestämmer när vi skall försvara oss och när vi skall avsluta försvaret. De är viktiga i försvaret mot särskilt virus och bakterier som kan överleva inuti kroppens celler.

B-cellerna mognar i benmärgen. De gör antikroppar som fäster på t.ex. bakterier och signalerar till det medfödda immunförsvaret att angripa bakterien. Alla antikroppar tillsammans kallas immunoglobulin (gamma-globulin) och finns av flera olika sorter: IgM, IgG, IgA och IgE

av främmande ämnen drabbas saknar de barn som har någon av dessa former av SCID både T- och B-celler.

Mycket mer ovanligt är att ett barn får SCID pga att thymus inte fungerar eller inte har utvecklats.

Exempel på olika former av SCID

- Interleukin-7 och JAK3
 - o avsaknad av gemensamma gamma-receptorkedjan
 - o avsaknad av alfakedjan i interleukin-7:s receptor
 - o JAK3-defekt
- Hopfogningen av de gener som kodar för T- och B-cellens receptor
 - o RAG1/RAG2-defekt
 - o Artemis-defekt
- Defekter i signalöverföring mellan T-cellens receptor och cellkärnan
 - o många olika defekter i det sk CD3-komplexet
 - o ZAP70-defekt
- Adenosinbrist (ADA-brist)
- Thymusdefekter

I Sverige är avsaknad av gemensamma gamma-receptorkedjan, JAK3 brist och RAG1-defekt orsak till nästan alla former av SCID.

I sällsynta fall av 22q11-deletionsyndrom (en sjukdom där förutom påverkan av brässen många andra organ kan ha missbildningar t ex hjärta, bisköldkörtlar och där en påverkan på hjärnans funktion kan finnas) kan detta hända.

Det finns flera andra former av SCID och CID, men dessa är mycket ovanliga och har inte setts hos några svenska barn.

Symptom på svår kombinerad immundefekt

Det är ofta svårt att ställa diagnosen SCID. Det beror på att sjukdomsbilden är vag och kan likna många andra sjukdomar ett spädbarn kan drabbas av. Genom att immunsystemet inte fungerar blir svaret på en infektion dåligt och det vi väntar oss vid en allvarlig luftvägsinfektion - hög feber, hosta, snuva och allmänpåverkan - uteblir nästan helt. Det gör att barnet under veckor kan vara småhostigt och inte verka trivas innan det blir mer allvarligt sjuk, trots att både virus och svamp kan finnas i stora mängder i luftvägarna.

Hudbesvär som liknar eksem är vanliga. Dessa kan orsakas av

T-celler som barnet "transplanterats" med under förlossning från modern och inte kunnat stöta bort pga immundefekten. T-celler från modern överförs nämligen normalt till alla nyfödda, men vållar inga problem tack vare det friska barnets immunförsvar som kan stöta bort de främmande cellerna. En annan orsak till hudsymptom är att vid de former av SCID som beror på fel i hopfogningen av T-cellsreceptorn kan enstaka celler smita förbi felet och mogna till T-celler. Dessa fungerar inte normalt och producerar cytokiner som orsakar inflammation i olika organ inklusive huden.

Barnen går dåligt upp i vikt och växer ofta också dåligt på längden. Diarré är vanligt. Orsaken är att utan normalt immunförsvar blir det en överväxt av bakterier i tunntarmen, som normalt skall vara steril, och i andra delar av tarmen blir balansen mellan olika bakterier förändrad. Detta orsakar diarré och dåligt näringsupptag.

Diagnostiseras inte barnets sjukdom tidigt tillkommer allt fler infektioner och barnet dör före ett års ålder, ofta i en lunginflammation.

Hur vanligt är SCID?

I Sverige föds ungefär ett eller två barn med SCID varje år. CID är mycket mer ovanligt och inga säkra uppgifter finns hur vanligt CID är.

Diagnos

Ett mycket enkelt blodprov - räkning av antalet lymfocyter i blodet - är det viktigaste hjälpmedlet att ställa diagnosen SCID hos ett spädbarn med många infektioner och som inte verkar trivas och går dåligt upp i vikt. Är antalet lymfocyter lågt kan man sedan gå vidare att räkna antalet T- och B-celler, studera deras funktion och till sist också med specialmetoder exakt ta reda på vilken gen som är skadad.

Behandling

Den enda behandling som kan

bota ett barn med SCID eller CID är blodstamcellstransplantation, tidigare kallat benmärgstransplantation. Nya blodstamceller (dvs omogna celler som kan utvecklas till alla blodets olika celler) ges till barnet från en lämplig donator. Upptäcks sjukdomen tidigt och om ett syskon med lämplig vävnadstyp (HLA) finns, så kan vi idag bota nästan 100% av barnen. Tyvärr har mindre än en tredjedel av barnen en syskondonator. Då kan man leta efter en givare i något av de register som finns och vanligtvis kan då en givare hittas som har samma HLA. Misslyckas också detta kan någon av föräldrarna vara givare, men då måste cellerna som skall ges renas från mogna T-celler. Görs inte detta kommer de mogna T-cellerna att stöta bort och döda barnet.

När en lämplig syskondonator saknas blir transplantationen mer riskfylld och resultaten inte lika goda. Men om barnets sjukdom diagnostiseras tidigt så kan ändå mer än 80% av barnen räddas och botas. En sen transplantation när barnet är äldre än 6 månader och kanske redan har många infektioner ökar risken högst påtagligt och få barn överlever.

I väntan på transplantation är det viktigt att barnet skyddas mot nya infektioner, att barnet undersöks noggrant så att alla infektioner upptäcks och behandlas och att den näringsbrist som de många infektionerna kan ha orsakat rättas till. Olika antibiotika ges som skydd mot nya infektioner, immunglobulin tillförs och barnet isoleras på sjukhus. Viktigt är också att barnet inte får blod med levande T-celler i som skulle kunna angripa barnet precis som vid en stamcellstransplantation eller att det inte vaccineras med levande vaccin. Barnet kan ju inte skydda sig mot bakterier och virus, inte ens i den försvagade form som ingår i ett vaccin. Blod måste därför vara bestrålat så att inga levande celler finns kvar och vacciner som BCG (mot tuberkulos) och MPR är förbjudna.

Genterapi har försökts vid SCID och delvis med stor framgång. Tyvärr har det dock visat sig att det fortfarande är en lång väg till detta är en säker behandlingsform. Tre av tio behandlade barn har nämligen fått en leukemilikhande komplikation och ett barn har dött av denna komplikation.

Hur går det sen?

Den första lyckade stamcellstransplantation överhuvudtaget gjordes 1968 på ett barn med SCID i USA. Den pojken är i dag en vuxen man och till synes helt frisk. I Sverige gjorde vi i Göteborg de första transplantationerna på barn med primära immunbristsjukdomar 1984. 1985 transplanterade jag och dr Oscar Porras ett barn i Costa Rica med mor som givare. Barnet har nu blivit en ung man som studerar vid universitetet i sitt hemland. I Sverige finns några barn som föddes med SCID och som nu är i tonåren.

Det finns en osäkerhet om det immunförsvar som de transplanterade barnen fått varar ett förväntat liv ut. Detta då vissa barn som fått stamceller från ett syskon inte tycks acceptera de mest omogna stamcellerna utan endast de celler som är förstadier till T-cellerna. Några av dessa barn har 10 - 20 år efter transplantationen visat tecken på försämrad immunfunktion och några har t.o.m behövt transplanteras om. Också i Sverige har det hänt att vi behövt göra en ny transplantation till en pojke med SCID.

Detta betyder att det är viktigt att följa de transplanterade barnen upp i vuxen ålder och se hur deras immunförsvar fungerar.

Vad framtiden lovar vet vi inte säkert, men jag är övertygad om att vi kommer att bemästra de problem som genterapi lider av idag och då har vi fått en möjlighet att varaktigt bota barnen med SCID och andra svåra primära immunbristsjukdomar. •

"Barn är så här ibland"

- berättelsen om Christoffer



Christoffer Nordmark, 11 år, gillar att dra upp stora abborrar i Luleälven.

Text och foto Ann-Sofie Isaksson

I hög hastighet körde vi till sjukhuset i Marbella. Christoffer var 9 månader, blek, mager och darrade där han satt i bilbarnstolen. Han såg ut att tappa medvetandet. Jag lossade honom och lyfte honom till min famn i baksätet. Jag måste hålla honom vaken, tänkte jag, medan jag skakade honom försiktigt, sjöng och pratade med honom om vartannat. Vi var fruktansvärt oroliga och jag undrade om hans liv var i fara.

Något var fel

Vi var på väg till ett återbesök bl. a för att få veta resultatet på en urinodling som togs en vecka tidigare. Men samtidigt den här morgonen blev han mycket sämre. I flera veckor hade vi sprungit på akutmottagningen i Fuengirola, för att få Christoffer undersökt. Vi visste att något var fel för han var missnöjd och förlorade vikt. Samma symptom som han hade visat från 4 månaders ålder ända fram tills han, 6 månader gammal, behandlades mot en urinvägsinfektion. Under graviditeten hade vi planerat att tillbringa ett par månader av föräldraledigheten i södra Spanien. Något vi var på väg att avstyra innan Christoffer återfick sin aptit, gick upp i vikt och blev nöjd och glad igen. När inte heller läkaren såg något hinder för vår resa återupptog vi planerna.

Upprepade besök på akutmottagningen

"Det är värmen" och "Barn är så här ibland" var två uttalanden vi fick höra på våra besök på akutmottagningen i Fuengirola. Och en barnläkare som tycktes betvivla vår förmåga som föräldrar och den mat vi gav vårt barn gav oss en inköpslista och ett matschema som vi skulle följa. Konversationen var hopplöst misslyckad då hennes engelska var lika bristfällig som vår spanska.

Matvägran och psykisk ohälsa

Men vad hjälpte ny vällingsort och matschema när Christoffer helt enkelt inte hade aptit och det lilla han fick i sig kom ut nästan lika fort. Barnläkaren började spekulera i familjeförhållandet då hon inte såg något resultat av dieten. "Barn kan reagera på det här viset om de mår psykiskt dåligt." Vad var det hon försökte antyda?

Fick träffa en engelsktalande barnläkare

Eftersom även hon tyckte att språket var ett problem kontakades en barnläkare i Marbella som hade jobbat ett par år i USA. Och det gick lättare. Vi berättade om Christoffers sjukdomshistoria. En undersökning gjordes och urin lämnades för odling. En tid för återbesök planerades en vecka senare.

Inlagd för observation

Och så satt vi där i bilen på väg till återbesöket då Christoffer plötsligt började skaka...

Trafiken i morgonrusningen var tung och intensiv på motorvägen. De 3 milen till sjukhuset kändes oerhört långa. Odlingen påvisade urinvägsinfektion och hans skakningar i bilen berodde på feberfrossa, berättade doktorn. Christoffer blev inlagd för observation p.g.a. den kraftiga reaktionen. Vi andades lättade ut och sa till varann att nu blir han snart frisk igen, och då åker vi hem till Sverige.

Faster dog i okänd sjukdom

Vi turades om att stanna hos honom på sjukhuset. Dagarna gick men han blev inte bättre, tvärtom. Hans andning var ansträngd och en lungröntgen visade att han även hade fått en lunginflammation. Ny penicillinkur inleddes. Men tillståndet försämrades ytterligare. Christoffer behövde syrgashjälp. Vi började misströsta.

– Vad är det som händer? När ska den här mardrömmen ta slut? Och får han verkligen rätt behandling? Vi berättade för doktorn om Eva, en faster som Christoffer skulle ha haft men som dog, av okänd anledning, bara 8 månader gammal. Att man tror att det hade något med hennes immunförsvar att göra. Doktorn lyssnade intresserat.

Blev bara sämre

Dagarna gick sakta framåt och lunginflammationen försämrades i ungefär samma takt. Doktorn beslutade att Christoffer skulle förflyttas till ett annat sjukhus där det



Lunginflammationen blev allt svårare. Christoffer behövde syrgas hjälp.

fanns mer resurser. Med ambulans, blåljus och påslagna sirener gick färden de 6 milen till Hospital Materno i Malaga. På sjukhuset försvann sjukvårdspersonalen med Christoffer. Vi stod lite vilsna kvar i väntrummet och avvaktade besked. Återigen kom språket att bli ett hinder i kommunikationen. Men på deras allvarliga ansikten och upprepningen ”Mycket dålig”, förstod vi att de bedömde Christoffers tillstånd som allvarligt. Något vi redan hade förstått vid det här laget.

Hänvisade till besökstider

Vi fick inte stanna hos Christoffer på sjukhuset. Vi blev hänvisade till en besökstid på förmiddagen och en på eftermiddagen. Det spelade ingen roll hur gärna vi ville vara hos honom. Deras regler var sådana och bara att acceptera. Varje morgon ringde vi sjukhuset för att höra om något hade hänt under natten. Men informationen var alltid kort och bristfällig p.g.a. språkproblemet. Det var också sällan vi fick träffa någon engelsktalande personal på sjukhuset som kunde berätta mer. Men en dag kom barnläkaren från Marbella på besök. Vid det laget hölls Christoffer nedsövd och han var kopplad till en respirator. Läkaren hade kommit för att översätta resultatet från prover som tagits. Hon förklarade att Christoffer saknade en viktig bit i immunförsvaret som man inte kan leva utan men att bristen kunde botas med en benmärgs-

transplantation. Något som kunde göras i Sverige om lunginflammationen blev bättre så att han överlevde en flygtransport. Och vi ombads ta reda på var i Sverige man behandlar barn med immunbrist.

Kontakt med svensk doktor

Vi kontaktade sjukhuset där hemma och en kort tid därefter, vid ett besök på sjukhuset, fick vi en lapp med telefonnummer och namnet på en barnläkare i Göteborg som hade sökt oss, doktor Anders Fasth. När vi ringde honom möttes vi av en vänlig och lugn röst. Det är en man med stort engagemang och det visade sig att han kunde spanska och hade pratat med behandlande läkare på Hospital Materno. Vi fick veta att behandlingen tycktes vara densamma som skulle ges i fall han var i Sverige. Det kändes bra att höra det. Vi fick ett antal olika telefonnummer för att med största sannolikhet kunna nå honom närhelst vi behövde det.

Inget hopp om livet

– Respiratorn går på fulltryck. Det finns inget mer att ge, blir han det minsta sämre nu så kommer han att dö! Vad var det doktorn sa? Jag hörde ord jag inte ville höra. Vi ringde doktorn i Sverige och berättade vad som hade sagts och vilka värden som visades på respiratorns display. – Jag kan nog inte ge er något hopp längre, sa han. Vi var förtvivlade.

Men så vände det

Det var ingen omstörtande förändring men han blev så sakteliga bättre och äntligen kom den dagen vi hade väntat på i evigheter och till och med hade börjat misströsta om att få uppleva. Vi fick beskedet att Christoffer var så pass stark att han kunde transporteras till Sverige. Vi ringde SOS International som vi hade hållit kontakt med under Christoffers sjukdomstid på Hospital Materno. De bad oss packa och vara beredda på att åka när de gav besked. Åh, vad dagarna segade sig fram. Samtidigt som vi gladdede oss åt framstegen var vi livrädda att något skulle hinna hända så att Christoffer blev sämre igen.

Till Sverige

Den 1 december kom personal från SOS international för att hämta oss med ambulansflyg. Vi var upprymda och lättade. Trots att Christoffers tillstånd fortfarande var mycket allvarligt och trots att han fortfarande hölls nedsövd och låg i respirator så kände vi oss glada. Det var skönt att få åka hem till Sverige med honom.

Fick hålla honom i famnen

Personalen på Östra sjukhuset i Göteborg var fantastiska. Och vi fick äntligen vara hos Christoffer hur mycket vi ville, utom nattetid under den tiden han vårdades på intensivvårdsavdelningen. Christoffer hölls inte nedsövd längre, vi fick kontakt med honom. Känslan var underbar när jag, trots slangar och sladdar fick hålla honom i famnen en stund. Första gången på flera veckor!

Cellgiftsbehandling

Christoffer mårde bättre. Den 13 december inleddes cytostatikabehandlingen. Det var oroligt eftersom vi visste att han skulle bli ännu mer mottaglig för infektioner. En tid av isolering och strikt hygien följde. Trots det drabbades Christoffer av några infektioner, men som lyckligtvis behandlades med framgång.

Stamcellstransplantation

Så var dagen inne för benmärgstransplantationen. Han hade klarat sig så här långt. Vilken kämp! Och vilka kunskaper sjukvården besitter i dag! Man tog benmärg ifrån mig. Det var inga små mängder så när jag vaknade kände jag mig minst sagt mörbultad, men den positiva känslan av att kunna hjälpa till var större. Under tiden jag låg på uppvakningen togs benmärgen om hand och de celler som skulle ges till Christoffer separerades. Redan samma kväll skedde transplantationen. Trots att tillförseln är väldigt enkel – i likhet med en blodtransfusion, kändes det högtidligt. Möjligheten till ett fortsatt liv rann in i honom.

Väntan

Och sedan var det bara att vänta. Vi väntade på att värdena skulle stiga, att den nya benmärgen skulle ta fart, vi väntade på nya B- och T-lymfocyter. Och hela tiden hoppades vi att han inte skulle få någon ny infektion.

Diagnos efter 20 år

En av dessa dagar kom doktorn in och berättade att han hade läst journalerna som skrevs 1974 om Christoffers faster Eva. Han konstaterade att hon dog i precis samma lunginflammation som den Christoffer hade haft och att den hade uppstått på grund av att hon också hade SCID. Men utgången var oundviklig på den tiden, man kunde inte mycket om sjukdomen och de behandlingsmöjligheter som finns i dag fanns inte då. Jag tror att det kändes bra för Christoffers farmor och farfar att få veta det här.

Tillbaka till vardagen

Dagen före Christoffers 1-års dag, den 9 februari, fick vi åka hem. Glädjen var stor. En lång tid av isolering, medicinering, återbesök och sondmatning (p.g.a. svårigheter att äta) följde. Andra bekymmer uppstod men var av betydligt mindre dimensioner, vi återgick så sakteliga till en normal vardag igen.



I famnen på pappa Kenneth får Christoffer nya stamceller. Doktor Anders Fasth och mamma Ann-Sofie är glada åskådare.

Vanligt liv

I dag är Christoffer 11 år. Lång tid har gått sedan mardrömmen tog slut. Christoffer har en antikroppsbrist, hypogammaglobulinemi, trots transplantationen. Men i ärlighetens namn glömmar vi bort den allt som oftast. Vi lever ett helt vanligt liv utan särskilda begränsningar, ingen särskild medicinering mer än regelbundna vaccinationer och kontroller. Christoffer går i en vanlig skolklass och umgås obehindrat med sina kompisar. Gillar fotboll, dataspel och fiske.

Vi pratar om det som har varit ibland och gör oss påminna om vilket under det är att han lever i dag och att det kanske var tur att vi befann oss i Spanien trots allt, med tanke på att de upptäckte den ovanliga sjukdomen relativt snabbt. Och vi tänker på vilka oerhört duktiga och engagerade människor det finns som arbetar inom sjukvården. Vi är också tacksamma för att kunskapen har kommit så pass långt i dag och att forskningen går framåt. Den största och varmaste tacksamheten känner vi mot dem som räddade Christoffers liv. •

FRÅGA DOKTORN!

Har Du funderingar som rör Din eller en anhörigs sjukdom?
Våra doktorer svarar!

Skicka in frågorna till PIO-bladet. Adress till redaktören finns på omslagets insida.