Nationell högspecialiserad vård för primära immunologiska sjukdomar

Fredrik Kahn

Docent, överläkare · Infektionskliniken, Skånes universitetssjukhus

Lunds universitet

Skånedagarna, The Loop · 4 september 2026

Vad jag vill ge er på 25 minuter

- Kort bakgrund: vad är medfödda immunologiska sjukdomar idag?
- Det nya NHV-uppdraget – vad det omfattar, och vad det inte omfattar
- Två fall som får följa med hela vägen genom systemet
    - (Båda fiktiva – men vardagliga)
- Laboratoriets plats i uppdraget
- En kort framtidsbild

Sällsynt – och ändå ganska vanligt

Vad betyder sällsynt?

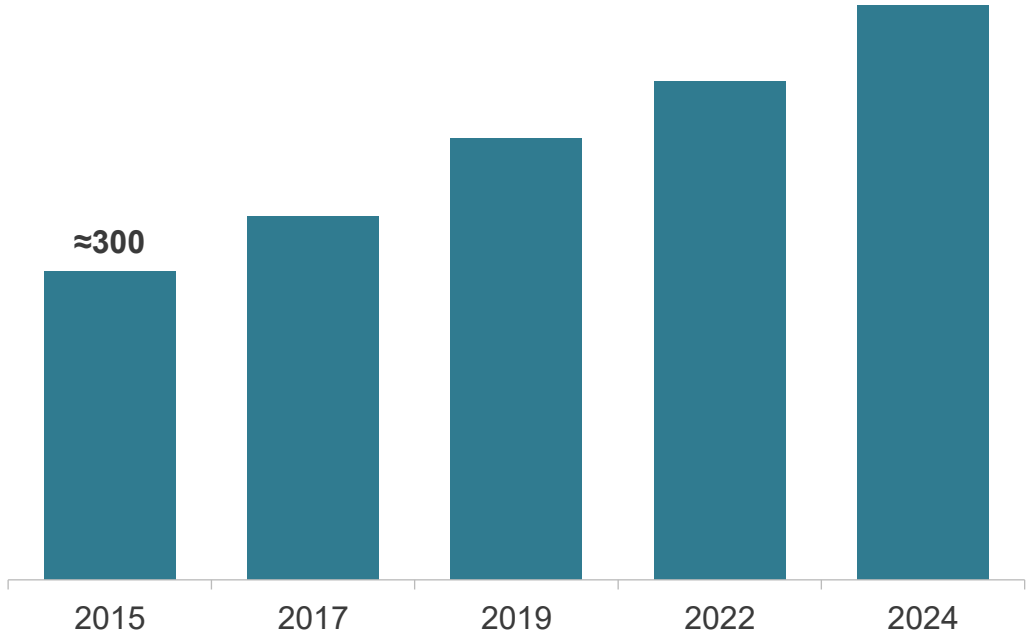
- Ett sällsynt hälsotillstånd finns hos färre än 5 av 10 000 personer
- Det finns 6 000–8 000 kända sällsynta hälsotillstånd
- Uppskattningsvis 500 000 personer i Sverige lever med ett – **ungefär var tjugonde invånare**
- Globalt rör det sig om omkring 300 miljoner människor
- Sällsynta sjukdomars dag: 28 februari – eller 29 februari, årets sällsyntaste dag

Varför zebra?

- "When you hear hoofbeats, think horses, not zebras" – tillskrivs Theodore Woodward, 1940-talet
- En klok regel. I de allra flesta fall.
- Men den som har en sällsynt diagnos är zebran – och därför har zebran blivit rörelsens symbol

Medfödda immunologiska sjukdomar – kartan växer

- Från "primär immunbrist" till inborn errors of immunity (IEI)
- Fyra vägar in i vården: infektionskänslighet · immundysreglering · autoinflammation · malignitet
- IUIS 2024: 559 beskrivna tillstånd och 508 gener – i genomsnitt ett trettiotal nya tillstånd per år sedan 2015
- Allt fler diagnostiseras först i vuxen ålder, och allt fler barn med IEI blir vuxna
- **Det som var okänt när patienten utreddes förra gången kan vara känt i dag**



Antal beskrivna IEI i IUIS fenotypiska klassifikation; 2015 anges i originalet som "nearly 300". Bousfiha AA et al. J Clin Immunol 2015, 2018, 2020, 2022 · J Hum Immun 2025;1(1):e20250002

Vad är nationell högspecialiserad vård?

- Offentligt finansierad vård som är komplex, sällsynt eller resurskrävande och därför koncentreras till ett fåtal enheter i landet
- Socialstyrelsen beslutar vilken vård som ska vara NHV och ger regioner tillstånd
- Syftet: kvalitet, patientsäkerhet, kompetensförsörjning och forskning
- **Medfödda immunologiska sjukdomar**
  - Socialstyrelsens beslut 2024 – tillstånden gäller från 1 januari 2026 och tills vidare
  - Tre enheter i landet, med både barn- och vuxenverksamhet

Tre nationella enheter

- **Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm**
- **Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg**
- **Skånes universitetssjukhus, Lund**
- Upptagningsområdena följer samma indelning som nyföddhetsscreeningen för SCID
- Barn och vuxna vid samma enhet – med gemensamma konferenser
- Videomöten och multidisciplinära konferenser ska hålla nere resandet
- **NHV-remiss, kontaktpersoner och adresser finns samlade på slipi.nu/nhv**

Vad ingår i uppdraget?

- Handhavande av larm från nyföddhetsscreening och dirigering av fortsatt handläggning
- Verifiering med immunologiska, genetiska och biokemiska analyser
- Klinisk bedömning vid säkerställd medfödd immunologisk sjukdom – minst en bedömning vid NHV-enhet
- Klinisk bedömning vid kvarstående misstanke och komplex symtombild efter basal utredning
- Utredning inför, och ställningstagande till in- och utsättning av, viss avancerad behandling
- Stamcellstransplantation och genterapi vid medfödd immunologisk sjukdom ska utföras vid NHV-enhet

Vad ingår inte?

- Reumatologiska sjukdomar och klassiska autoinflammatoriska syndrom (FMF, PFAPA)
- Medfödda brister i fagocytantal och svår medfödd neutropeni · benmärgssvikt
- GATA2-brist · pulmonell alveolär proteinos · cystisk fibros
- Hos vuxna: selektiv IgA-brist, IgG-subklassbrist, specifik antikroppsbrist, angioödem
- Immunologiskt okomplicerad CVID hos vuxna
- **Gränsen går vid komplexitet – inte vid diagnosnamnet. NHV-enheten kan alltid konsulteras.**

Två fall

Fiktiva patienter – vardagliga förlopp

Fall 1: Elias, 21 år

Fyra pneumonier och upprepade otiter före tre års ålder

Diagnos vid 4 års ålder, immunglobulinsubstitution sedan dess

Nu: flyttat hemifrån, överförd från barnklinik till vuxenmottagning

Söker för långdragen produktiv hosta sedan ett halvår

Har missat två doser subkutant immunglobulin i månaden "för att det blev stressigt"

Fall 1: vad laboratoriet såg

Vid diagnos, 4 år

- B-celler (CD19+) < 1 % av lymfocyterna
- IgG 1,2 g/L · IgA < 0,07 g/L · IgM 0,1 g/L
- Normalt antal och normal fördelning av T-celler
- Riktad sekvensering: patogen variant i BTK
- **Diagnos: X-bunden agammaglobulinemi (XLA)**

Vad fyndet betyder

- Agammaglobulinemi = frånvaro av B-celler, inte bara låga immunglobuliner
- Det är flödescytometrin – inte immunglobulinnivån – som pekar ut grenen i klassifikationen
    - *SLIPI, Riktlinjer version VIII, 2024 · Seidel MG et al. J Allergy Clin Immunol Pract 2019;7:1763–70*

Article | April 15 2025

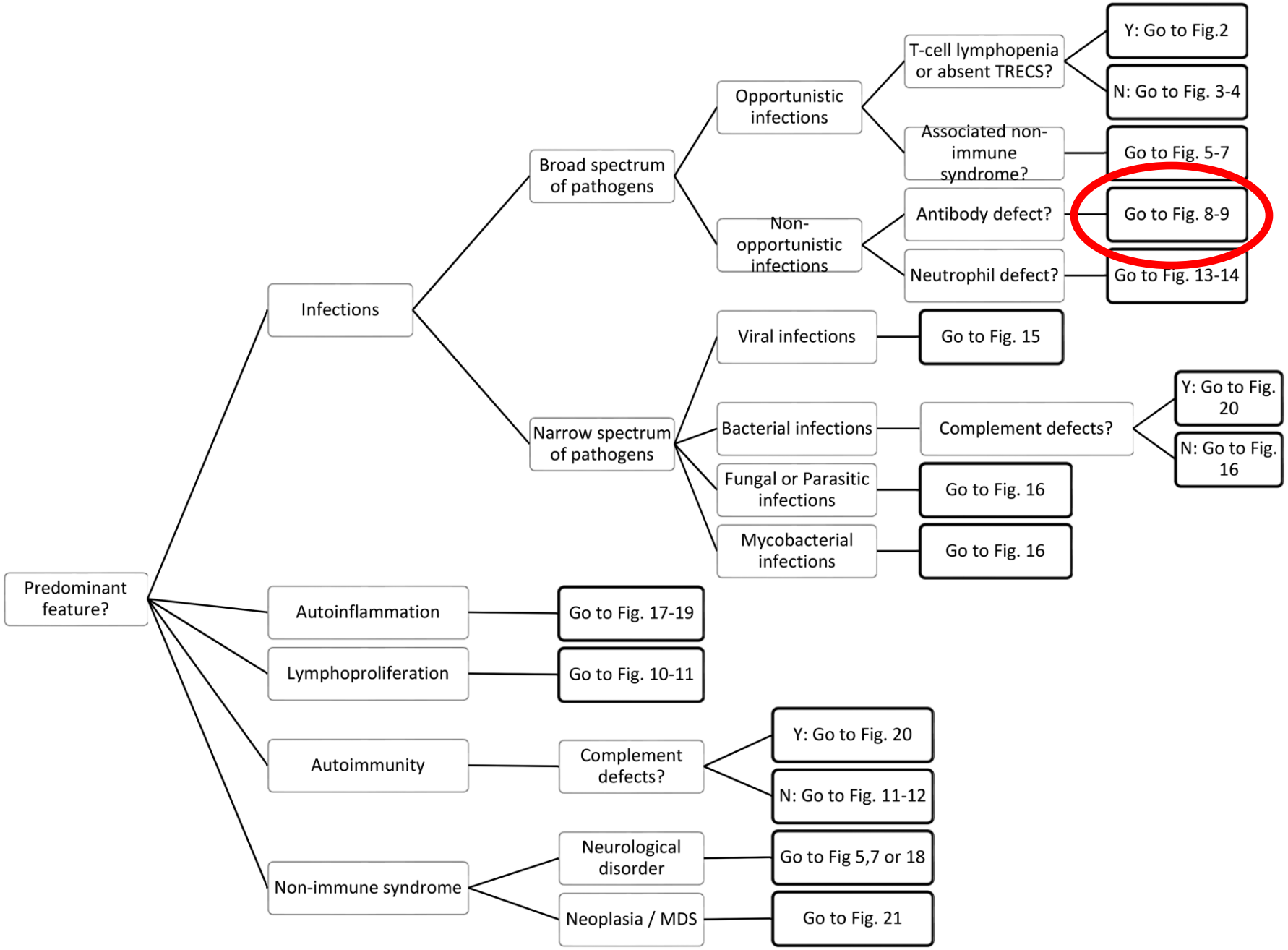
The 2024 update of IUIS phenotypic classification of human inborn errors of immunity

Ahmed Aziz Bousfiha, Leïla Jeddane, Abderrahmane Moundir, M. Cecilia Poli, Ivona Aksentijevich, Charlotte Cunningham-Rundles, Sophie Hambleton, Christoph Klein, Tomohiro Morio, Capucine Picard, Anne Puel, Nima Rezaei, Mikko R.J. Seppänen, Raz Somech, Helen C. Su, Kathleen E. Sullivan, Troy R. Torgerson, Stuart G. Tangye, Isabelle Meyts

+ Author and Article Information

Check for updates

J Hum Immun (2025) 1 (1): e20250002. | https://doi.org/10.70962/jhi.20250002 | **Article history**



J Hum Immun. 2025;1(1). doi:10.70962/jhi.20250002

From: **The 2024 update of IUIS phenotypic classification of human inborn errors of immunity**

Copyright © 2025 Rockefeller University Press

IgG, IgA and/or IgM ↓↓: Exclude second causes: drugs [Hx], myeloma, CLL, lymphoma. Ig loss (not hypo-IgM) in urine, gastro-intestinal or skin. → B Lymphocyte (CD19+) enumeration (FCM)

Bc absent

Severe bacterial infection. ↓ All Ig isotypes

X-Linked Agammaglobulinemia. *BTK.* # 300755 Pro Bc: Nl. May be associated with inflammation/colitis

AR:

μ heavy chain Def. *IGHM* # 601495

Igα def*. *CD79A*, # 613501 **Igβ def*. *CD79B*** # 612692, **BLNK def*. *BLNK*** # 613502, **λ5 def**. *IGLL1*** # 613500, Pro Bc: Nl

E47 transcription factor def*. *TCF3* # 619824 FTT.

p85 def. *PIK3R1.*** # 615214 Cytopenia. ProBc:↓

p110δ def**. ***PIK3CD***. # 619281 Autoimmune complications.

ZIP7 def*. *SLC39A7*. # 619693 Blistering dermatosis, FTT, thrombocytopenia

FNIP1 def*. *FNIP1* # Hypertrophic cardiomyopathy, severe or intermittent neutropenia. Mild Tc lymphocytosis.

PAX5 deficiency. *PAX5.*** *167414 Autism spectrum disorder, sensorimotor and cognitive defects.

AD:

E47 transcription factor def*. *TCF3.* # 616941

Hoffman syndrome*. *TOP2B.* # 609296 Facial dysmorphism, limb anomalies

PU.1 def*. *SPI1*. # 619707

Bc >1 %: Common Variable Immunodeficiency (CVID) Phenotype

Clinical phenotypes vary: most have recurrent infections, some have polyclonal lymphoproliferation, autoimmune cytopenias and/or granulomatous disease

Recurrent infections only

CD19 deficiency*. *CD19* *AR.* #613493 ↓memory Bc

CD81 deficiency*. *CD81* *AR.* # 613496 ↓memory Bc, no CD19 expression

CD20 deficiency. *CD20*** *AR.* # 613495 ↓memory Bc, Nl/↑ IgA, IgM

CD21 deficiency*. *CD21* *AR.* # 614699 ↓switched memory Bc, impaired anti-pneumococcal response.

SEC61A1 deficiency.* ***SEC61A1*** *AD.* # 620670

TWEAK deficiency.** ***TWEAK*** *(TNFSF12)* AD. *602695 Thrombocytopenia. Neutropenia.

ARHGEF1 deficiency.** ***ARHGEF*** *AR.* # 618459 ↓memory Bc

SH3KBP1 deficiency** ***SH3KBP1*** *(CIN85) XL.* # 300310

Recurrent infections with Autoimmunity

IKAROS haploinsufficiency. *IKZF1* AD # 616873. Increased risk of ALL. ↓ pro-Bc.

NFKB2 deficiency. *NFKB2* AD. #615577 Endocrinopathies (ie, central adrenal insufficiency). ↓memory Bc

IRF2BP2 deficiency. *IRF2BP2*** AD. #617765 Possible inflammatory disease. ↓ switched memory Bc.

RAC2 deficiency. *RAC2*** *AR.* # 618987 Urticaria. Defective neutrophil chemotaxis. Nl/ ↓Bc

CTNNBL1 def. *CTNNBL1.*** AR (LOF). # 619846 Hyperplastic GC's. ↓Tc, reduced memory Bc. ↑IgM.

TNFSF13 def. *TNFSF13*** (APRIL) AR LOF. * 604472 Alopecia areata. ↑IgM+/↓sw memory Bc, ↓plasmacytes.

Recurrent infections, lymphoproliferation and autoimmunity

Activated p110δ syndrome (APDS1). *PIK3CD.* AD GOF. # 615513 EBV± CMV viremia, Lymphadenopathy, lymphoma. ↓memory Bc and ↑ transitional Bc, IgM.

Activated p110δ syndrome (APDS2). *PIK3R1*. AD GOF. #616005 Similar to APDS1 + Developmental delay.

PTEN Deficiency (LOF). *PTEN.* *AD.* #158350 Developmental delay.

NFKB1 deficiency. *NFKB1* AD. # 616576 COPD. ↓ class-swtiched Bc, memory Bc.

PIK3CG deficiency*. *PIK3CG* AR LOF. # 619802 Autoinflammation. Eosinophilia, HLH-like; ↑ inflammatory markers. NKc dysfunction, ↓memory Bc.

TACI deficiency. *TNFRSF13B* *(TACI)* AD or AR. # 240500 Variable penetrance.

BAFF receptor deficiency*. *TNFRSF13C* *(BAFF-R)* AR. # 613494 Variable clinical expression. Nl IgA.

Recurrent infections, and other features

ATP6AP1 deficiency. *ATP6AP1*. XL. # 300972 Hepatopathy, leukopenia, low copper. Neurological abnormalities.

KARS1 deficiency. *KARS1.* AR. # 619147 Severe developmental delay, sensorineural deafness, acute disseminated encephalomyelitis. Impaired B cell metabolism (decreased mitochondrial numbers and activity)

TRNT1 deficiency. *TRNT1* AR. # 616084 Congenital sideroblastic anemia, deafness, developmental delay. Bc deficiency, hypogamma.

Mannosyl-oligosaccharide glucosidase deficiency (MOGS)*. *MOGS* *(GCS1)* AR. # 606056 Severe neurologic disease, facial dysmorphism; also known as congenital disorder of glycosylation type IIb (CDG-IIb)

POU2AF1 def. *POU2AF1*** AR *601206 Progressive CNS d… spastic tetraparesis.↓sw… Bc

REGION SKÅNE

Hade Elias hittats i nyföddhetsscreeningen?

- I Sverige screenas alla nyfödda för SCID i PKU-provet sedan 5 augusti 2019 – ca 3 barn per år föds med SCID
- Analysen mäter TREC, KREC och ACTB, men vid införandet beslutades att endast TREC ska ligga till grund för larm
    - Skälen som angavs: osäkerhet om XLA uppfyller screeningkriterierna, och en hög andel falskt positiva KREC-larm i pilotstudien.
- Elias hade normala TREC – han hade alltså inte fångats av screeningen
- Screeningen inte identifierar alla former av SCID – klinisk vaksamhet behövs fortfarande
- **Målet vid larm: stamcellstransplantation före tre månaders ålder. Att ta emot och dirigera larmen är nu ett uttalat NHV-uppdrag.**

Fall 1: vad tillför det nationella uppdraget?

- HRCT visar begynnande bronkiektasier
  - I en modern XLA-kohort (n = 99) hade 40 % radiologiska bronkiektasier; risken var 50 % vid ca 32 års ålder
- Strukturerad övergång barn → vuxen, med gemensam konferens
- IgG-dalvärde > 10 g/L; startdos 100 mg/kg/vecka, vid behov 150–200 mg/kg/vecka
- **Poängen med nationell nivå: patienterna är så få att ingen enskild klinik ser mönstret**

Fall 2: Margareta, 47 år

Tre år med recidiverande sinuiter och två pneumonier

IgG 3,1 g/L · IgA < 0,07 g/L · IgM 0,3 g/L

Uteblivet svar på pneumokockvaccination (polysackarid)

ITP för fem år sedan · palpabel mjälte · lätt förhöjt ALP

Sekundära orsaker uteslutna → alla fem SLIPI-kriterier för CVID uppfyllda

Ett år senare: tilltagande dyspné och fallande DLCO

Fall 2: immundysreglering, inte bara antikroppsbrist

Utredningen

- Switchade minnes-B-celler kraftigt sänkta
- Expanderad CD21low B-cellspopulation
- HRCT: noduli, ground glass förändringar, mediastinal lymfadenopati
- BAL utan infektionsfynd, lymfocytär alveolit
- **Diagnos: GLILD**

Varför det är viktigt

- GLILD drabbar ca 10–20 % av patienter med CVID
- Medianöverlevnaden efter CVID-diagnos ungefär halverad (ca 14 vs 29 år)
- HRCT lungor vid misstanke om lungskada eller GLILD

Fall 2: vad händer vid NHV-enheten?

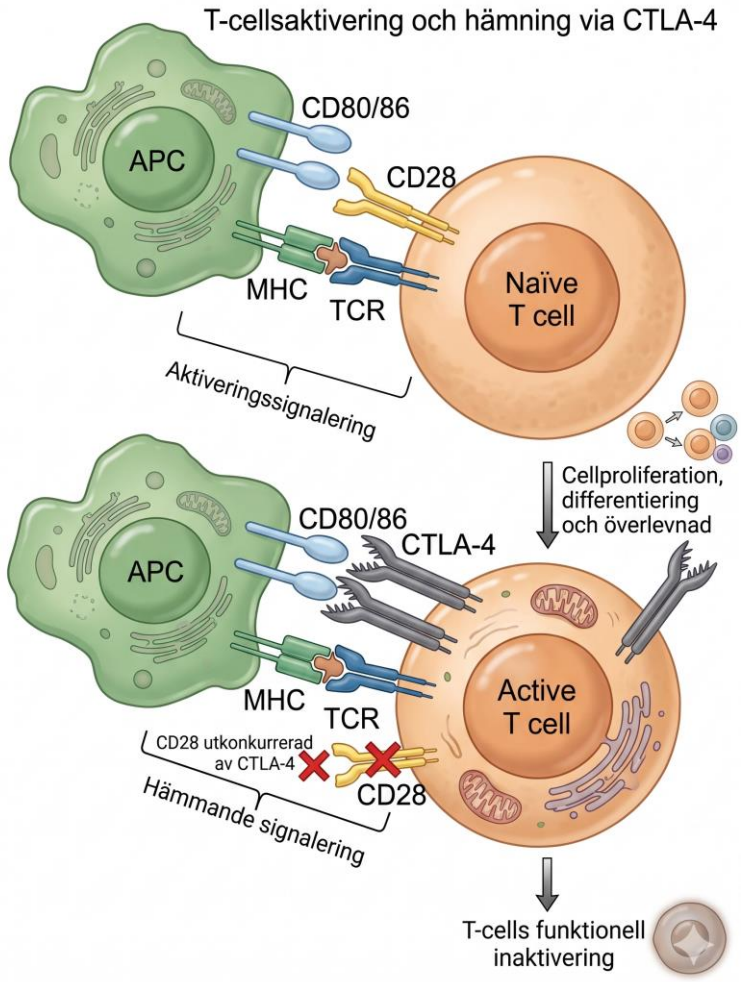
- Multidisciplinär konferens: infektion, lungmedicin, radiologi, patologi, klinisk immunologi, hematologi
- Genetisk utredning – ca 20 % av CVID har idag en känd monogen orsak
    - CTLA4-haploinsufficiens · LRBA-brist · NFKB1-haploinsufficiens · PIK3CD (APDS)
- Det ändrar behandlingen

CTLA-4 haploinsufficiens & LRBA-brist

Abatacept (CTLA-4-Ig) ersätter den saknade bromsen

Klinik & behandling

- Heterogen – från asymptomatisk bärare till svår multi-organ autoimmunitet
- Hypogamma + enteropati, cytopenier, GLILD, lymfadenopati, CNS-inflammation
- Ofullständig penetrans 67–71 % (Schwab 2018: 67 %; Egg 2022: 71 %)
- LRBA-brist ger liknande fenotyp
- Off-label – Ersätta förlorad CTLA-4-function?



Schwab C et al. JACI 2018;142:1932–46 (CTLA-4, n=133); Egg D et al. JACI 2022;149:736–46 (n=173); Lo B et al. Science 2015 (LRBA).

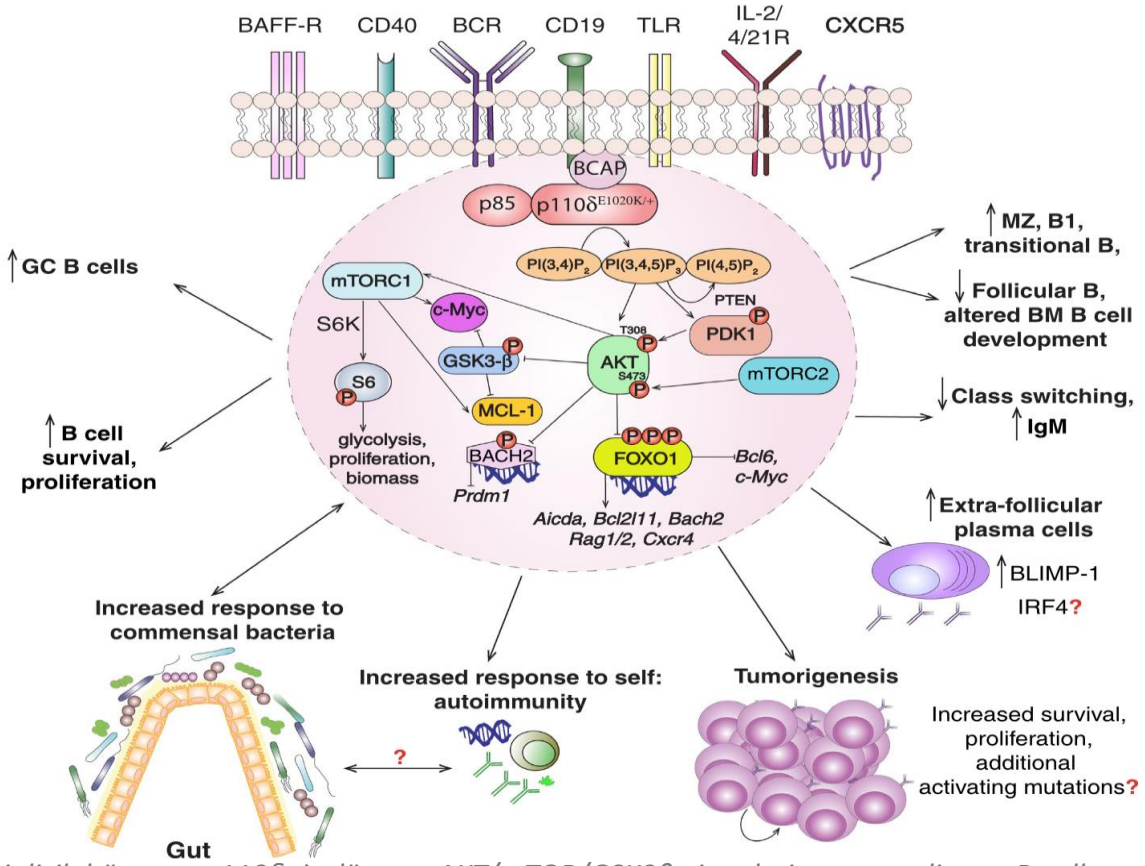
APDS – PIK3CD/PIK3R1 gain-of-function

Leniolisib – selektiv PI3Kδ-hämmare

Klinik & behandling

- Återkommande luftvägsinfektioner (H. influenzae, S. pneumoniae)
- Lymfoproliferation, EBV/CMV, cytopenier, enteropati
- Ofta hypogamma + höga IgM
- Selektiv PI3Kδ-hämmare – blockerar p110δ (se bild)
- **Komplement till – ej ersättning för – IgRT**

PI3Kδ-signaleringens roll i B- och T-celler



Leniolisib hämmar p110δ → dämpar AKT/mTOR/GSK3β-signalering, normaliserar B-cells-utveckling och klassväxling, minskar lymfoproliferation.

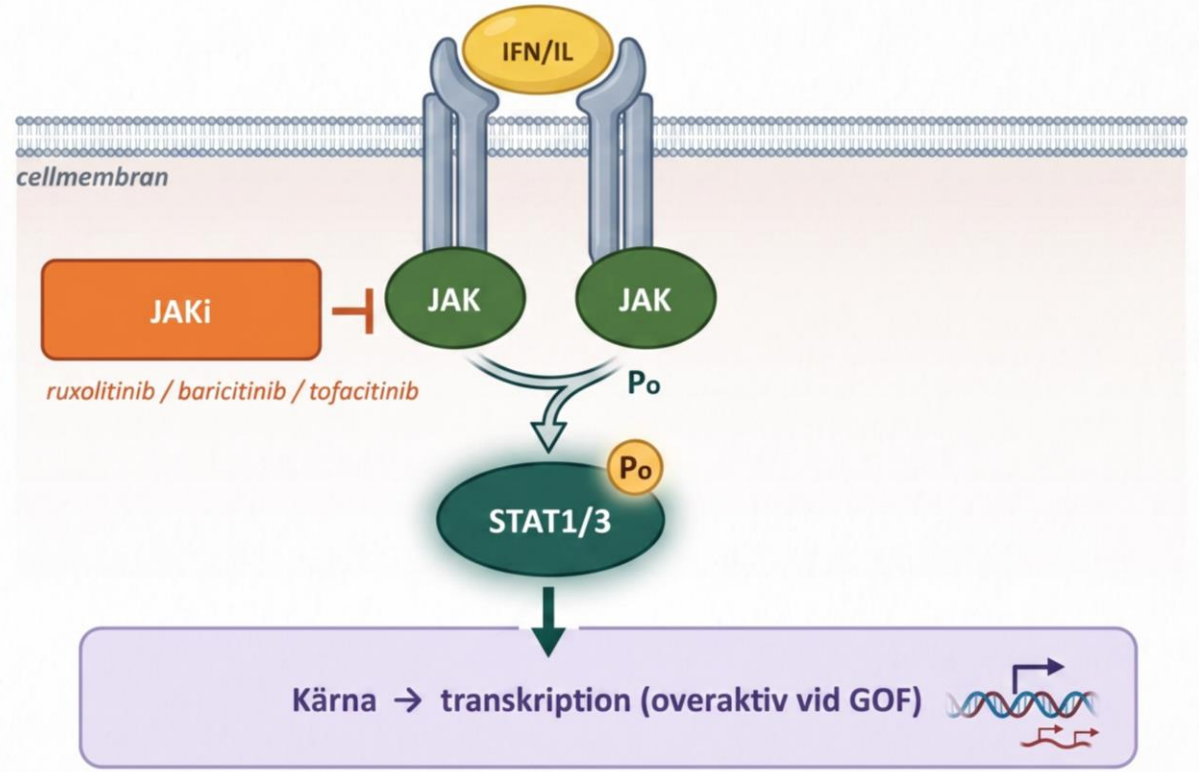
Coulter TI et al. JACI 2017;139:597–606. Rao VK et al. Blood 2023;141:971–983. Duggan S, Al-Salama ZT. Drugs 2023;83:933–939. Bildkälla: Preite S et al. Immunol Rev 2019;291:154–173

STAT1 och STAT3 gain-of-function – JAK-hämmare

Klinik & behandling

- **STAT1 GOF:**
  - Klassisk kronisk mukokutan kandidos
  - Autoimmunitet (tyreoidit, T1DM, hepatit), aneurysm, SCC, sekundär hypogamma
- **STAT3 GOF:**
  - Tidig debut, multi-organ autoimmunitet, ILD, enteropati, tillväxthämning, lymfoproliferation
- **Hämma signaleringen?**

Mekanism: cytokinreceptor → JAK → STAT



GOF-mutationer → förlängd STAT-aktivering. JAK-hämmare blockerar fosforylering → normaliserar signalen.

Meesilpavikkai K et al. Front Immunol 2018 (ruxolitinib STAT1); Forbes LR et al. JACI 2018;142:1665–9 (JAKi i IEI); Fabre A et al. Front Immunol 2019 (STAT3 GOF).

Fall 2: vad händer vid NHV-enheten?

- Multidisciplinär konferens: infektion, lungmedicin, radiologi, patologi, klinisk immunologi, hematologi
- Genetisk utredning – ca 20 % av CVID har idag en känd monogen orsak
  - CTLA4-haploinsufficiens · LRBA-brist · NFKB1-haploinsufficiens · PIK3CD (APDS)
- Det ändrar behandlingen
  - Abatacept vid CTLA4-insufficiens och LRBA-brist (off label) · leniolisib vid APDS, EU-godkänt i maj 2026
- Utan monogen orsak: kortikosteroider i första hand, vid behov rituximab i kombination med antimetabolit
- Ställningstagande till stamcellstransplantation sker vid NHV-enhet

Remiss och vårdförlopp

- Basal immunologisk utredning görs på hemkliniken – NHV ersätter den inte
- Särskild NHV-remiss; akut vård sker som tidigare på hemsjukhuset
- **Vid NHV-enheten, i fem steg:**

    1. Remiss och första bedömning – telefon, video, besök eller konferens
    2. Utredning: genetik, immunologisk fenotypning, funktionella tester, radiologi
    3. Multidisciplinär konferens
    4. Individuell vårdplan – kan omfatta stamcellstransplantation eller ATMP
    5. Återremittering till hemregionen med tydlig plan för fortsatt uppföljning

Konferenser och nätverk

- Regional MDK 4 gånger per termin, öppen för hela södra sjukvårdsregionen – på plats eller via länk
- Infektion, lungmedicin, gastroenterologi och hepatologi, reumatologi, hematologi, onkologi, stamcellstransplantation, pediatrisk immunnologi, pediatrisk reumatologi, klinisk immunologi, klinisk mikrobiologi
- Informell nationell MDK för särskilt komplicerade vuxenfall: Lund, Stockholm, Göteborg, Uppsala och Linköping
- Internationella kontakter för second opinion i de svåraste fallen
- MDK är också utbildning – liksom auskultation och sidotjänstgöring vid enheten

Laboratoriet är en del av uppdraget

Klinisk immunologi i Lund

- Nationellt referenslaboratorium för pneumokockantikroppar
- Komplementanalyser på nordisk nivå

- Nationell sekvensering via klinisk immunologi i Huddinge, med nationell genetisk rond
- Klinisk genetik i Lund: genetisk vägledning, fosterdiagnostik och PGT
- **Ett enhetligt analyssortiment för immunbristutredning är en förutsättning för jämlik vård**

Vad jag hoppas på framåt

- Att den nationella nivån gör att de riktigt ovanliga frågeställningarna samlas – och därmed blir möjliga att svara på
- Att tillsammans skapa möjligheter för specialundersökningar, när ett enskilt fall kräver det
- Att dialogen mellan klinik och laboratorium sker tidigt, medan frågan fortfarande går att formulera om
- Att fler patienter får en genetisk diagnos – och att svaret kommer i tid för att påverka behandlingen
- Att vi får fler skräddasydda behadnlingar som kan behandla orsaken
- Att genterapi blir mer tillgänglig
- **Uppdraget är åtta månader gammalt. Formen bygger vi ihop.**

Sammanfattning

- NHV för medfödda immunologiska sjukdomar gäller sedan 1 januari 2026 vid Karolinska, Sahlgrenska och Skånes universitetssjukhus

- Diagnosen ställs sällan av en enda analys – fenotyp, immunologi och genetik tillsammans

- **Ibland är det faktiskt en zebra – och då ska det vara enkelt att veta vem man ringer**