

**VILNIAUS UNIVERSITETAS  
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Iprastinio kintamo imunodeficito kliniskiniai ypatumai ir komplikacijos**

**Common Variable Immunodeficiency Clinical Features and Complications**

Greta Labul VI kursas, 1 gr.

**Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto kliniskinės medicinos institutas**

**Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika**

Darbo vadovas

**Prof. dr. Laura Malinauskienė**

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Klinikos vadovas

**Prof. (HP) dr. Edvardas Danila**

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2022-05-19

Studento elektroninio pašto adresas greta.labul@mf.stud.vu.lt

## SANTRAUKA

Įprastinis kintamas imunodeficitas yra liga, kuriai būdingas imunoglobulinų sintezės sutrikimas. Tai pirminis humoralinis imunodeficitas, kuriam esant sumažėja imunoglobulinų G, A ir/ar M koncentracijos kraujo serume. Jo dažnis siekia 1: 25 000 ir tai yra dažniausia simptominė antikūnų deficito liga. Nors kai kurie tyrimai jau identifikuoja tam tikrus genetinius veiksnius, lemiančius šią ligą, tačiau pagrindinės jos priežastys iki šiol yra nežinomos. Šio imunodeficito klinikinė išraiška yra labai įvairi: pasikartojančios infekcijos, autoimuninės ligos, granulomos, limfoproliferacinės ir gastrointestinės ligos ir kitos, aptartos šioje apžvalgoje. Įprastinis kintamas imunodeficitas nustatomas atliekant laboratorinį imunoglobulino kiekio tyrimą ir įrodant susilpnėjusį atsaką į skiepijimą. Atliekant diferencinę diagnostiką atmetamos kitos galimos imunoglobulinų koncentracijos sumažėjimo priežastys. Šios ligos gydymo esmė—pakaitinė imunoglobulinų terapija, sukurianti šiems pacientams pasyvų imunitetą. Ši terapija įprastiniu kintamu imunodeficitu sergantiems pacientams yra taikoma visą gyvenimą. Laiku pradėtas tinkamas gydymas padeda išvengti ilgalaikio organų pažeidimo ir gerina pacientų gyvenimo kokybę. Įrodyta, jog ji padeda išvengti pasikartojančių viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų infekcijų, kurios reikšmingai prisideda prie šių pacientų sergamumo ir mirtingumo. Tinkama organizmo apsauga nuo infekcijų yra užtikrinama imunoglobulino G koncentracijai kraujo serume viršijus 5 g/l. Šioje literatūros apžvalgoje aprašomi įvairūs įprastinio kintamo imunodeficito klinikiniai ypatumai ir galimos komplikacijos leidžia suprasti šios ligos simptomų įvairovę ir suprasti jos heterogeniškumą. Taip pat, pateikiamos rekomendacijos, leidžiančios efektyviau įtarti ir diagnozuoti šią ligą.

## ABSTRACT

Common variable immunodeficiency is a disease characterized by defective immunoglobulin production. It is a primary humoral immunodeficiency in which serum levels of immunoglobulins G, A and /or M are reduced. It is the most common symptomatic antibody deficiency with a prevalence of 1: 25 000. Although some studies have already identified certain genetic factors that contribute to the disease, its root causes are still unknown. The clinical manifestations of this immunodeficiency vary widely: recurrent infections, autoimmune diseases, granulomas, lymphoproliferative and gastrointestinal diseases, and others discussed in this review. Common variable immunodeficiency is

determined by a laboratory test for immunoglobulin and a demonstration of a decreased response to vaccination. Other possible causes of hypogammaglobulinemia should be ruled out. The essence of the treatment of this disease is immunoglobulin replacement therapy, which provides passive immunity for these patients. The goal of therapy is to prevent long-term organ damage and increase the quality of life. It has been shown to help prevent recurrent upper and lower respiratory tract infections, which contribute significantly to the morbidity and mortality of these patients. Adequate protection against infections is ensured when serum immunoglobulin G levels are higher than 5 g / l. This review will describe various clinical manifestations and a variety of symptoms of common variable immunodeficiency which will help understand its heterogeneity. Also, recommendations are provided to more efficiently suspect and diagnose the disease.

## RAKTAŽODŽIAI

Įprastinis kintamas imunodeficitas, pirminis imunodeficitas, CVID, hipogamaglobulinemija, pasikartojančios infekcijos, autoimuninės ligos, autoimuninės citopenijos, bronhektazės, splenomegalija, granulomos, limfoproliferacijos, gastrointestinės ligos, GLILD, pakaitinė imunoglobulinų terapija.

## KEY WORDS

Common variable immunodeficiency, primary immunodeficiency, CVID, hypogammaglobulinaemia, recurrent infections, autoimmune diseases, autoimmune cytopenia, bronchiectasis, splenomegaly, granulomas, lymphoproliferative disorders, gastrointestinal disorders, GLILD, immunoglobulin replacement therapy.

## LITERATŪROS ŠALTINIŲ PAIEŠKOS STRATEGIJA

Literatūros šaltinių paieška buvo atlikta *Pubmed* ir *Google Scholar* duomenų bazėse naudojant tokius raktažodžius kaip *angl. Common variable immunodeficiency, CVID, autoimmunity, intravenous immunoglobulin therapy*. Paieškos rezultatų diapazonas buvo siaurinamas pagal publikacijos metus (buvo ieškotos publikacijos nuo 2017m. iki 2022 m.).

## ĮVADAS

Įprastinis kintamas imunodeficitas (CVID—angl. *Common variable immunodeficiency*) priklauso pirminių imunodeficitų (PID) ligų grupei. Tai yra humoralinis imunodeficitas, kuris pasireiškia imunoglobulinų G, A ir/ar M koncentracijos sumažėjimu kraujo serume. Antikūnų trūkumas yra dažniausiai pasitaikantis pirminio imunodeficito ligos pasireiškimas, randamas 30–70 % visų pirminių imunodeficitu sergančių pacientų. Iš visų PID, įprastinis kintamas imunodeficitas yra dažniausiai pasireiškiantis simptominis antikūnų trūkumas. (1) Jo dažnis siekia 1: 25 000, o vyrai ir moterys serga vienodai dažnai. (2) Dėl jam būdingos plačios klinikinių ypatumų įvairovės CVID dažnai pristatomas ne kaip viena liga, o kaip grupė hipogamaglobulinemijų, kurioms būdingi nevienalyčiai fenotipiniai pasireiškimai. Pastaruoju metu atliekami genetiniai ir molekuliniai tyrimai tik patvirtina klinikinį CVID įvairialypiškumą. Klinikiniai CVID ypatumai yra įvairūs: polinkis infekcijoms, autoimuninės ligos, limfoproliferacijos, granulomos, gastrointestinės ligos ir kitos, aptartos tolimesniuose skyriuose. Dėl savo nespecifinių simptomų, ši liga dažniausiai diagnozuojama per vėlai. CVID svarbu atpažinti kuo anksčiau, kad laiku pradėjus gydymą būtų išvengta tolimesnių organų pažeidimų. Ši literatūros apžvalga skirta supažindinti su CVID klinikiniais ypatumais ir komplikacijomis bei pristatyti požymius, leidžiančius įtarti šią ligą bei ją diagnozuoti. (3)

## EPIDEMIOLOGIJA

CVID gali pasireikšti tiek vaikams, tiek suaugusiems, o dažnis siekia 1: 25 000. (4) (2) Moterys ir vyrai šia liga serga vienodai dažnai. Taip pat, apskaičiuota, kad baltaodžių populiacijoje CVID dažnis yra nuo 1:20 000 iki 1:50 000, sutrikimas retesnis tarp azijiečių ir afroamerikiečių. (5) Tarptautinio Jeffrey Modell Fondo duomenimis 2021m. CVID sergančių pacientų skaičius pasaulyje siekė 15 969. (6) 80 % pacientų sutrikimas diagnozuojamas 20–40 metų amžiaus, likusiems 20 % pacientų jis diagnozuojamas vaikystėje ar paauglystėje (<20 metų amžiaus) arba vėliau (>50 metų). (5) Neretai CVID diagnozė yra nustatoma pavėluotai, dažniausiai vėluojama net 6-8 metus. Tai galimai susiję su paciento kreipimusi į skirtingas sveikatos priežiūros įstaigas, dėl to informacija apie asmenį tampa nenuosekli. Pirminėse sveikatos priežiūros grandyse taip pat vėluojama įtarti CVID bei siųsti pas klinikinį imunologą—alergologą. (5)

## ETIOLOGIJA

Dauguma CVID atvejų yra sporadiniai, tik 10–20 % atvejų yra nustatomas genetinis pagrindas. Pacientai, kuriems CVID išsivysto dėl genetinio polinkio, dažniausiai paveldi sutrikimą autosominiu dominantiniu būdu. (7) Apskaičiuota, kad 15% pacientų, sergančių CVID, turi pirmos eilės giminaitį, turintį IgA trūkumą arba CVID. Naujų mokslinių tyrimų duomenys patvirtina paveldimų veiksnių įtaką ir genetinį ryšį tarp IgA trūkumo ir CVID, o tai rodo, jog šie du sutrikimai gali būti tos pačios patologijos kintama išraiška. (8)

## PATOGENEZĖ

Tikslus CVID ligos išsivystymo molekulinis mechanizmas iki šiol nėra nustatytas. Pirmiausia, sergant CVID liga, dėmesys kreipiamas į B limfocitų ypatumus, nes būtent jų pagrindinė funkcija yra imunoglobulinų gamyba, o CVID yra humoralinis imunodeficitas, kuriuo sergant pasireiškia imunoglobulinų trūkumas. Nors dauguma pacientų turi normalų B limfocitų kiekį kraujyje, yra nustatyta, jog šios ląstelės negeba toliau visavertiškai diferencijuotis į atminties B limfocitus ir imunoglobulinus gaminančias plazmines ląsteles. Dėl šių priežasčių stebimas plazminių ląstelių ir atminties B limfocitų kiekio sumažėjimas CVID pacientų kraujyje. (9) B limfocitų aktyvacijos ir diferenciacijos procesai yra priklausomi nuo B ir T limfocitų populiacijų tarpusavio sąveikos, šiuose procesuose dalyvauja CD4+ T limfocitai pagalbininkai. Net 70 proc. CVID pacientų stebimas CD4+ T limfocitų pagalbininkų kiekio sumažėjimas. Pastebėta, jog CD4+ T limfocitų sumažėjimas taip pat susijęs su tokiais klinikinėmis išraiškomis kaip autoimuninė citopenija ir limfoproliferacija. (7)

Nors tiksli CVID patogenezė iki šiol nėra žinoma, kai kuriems CVID pacientams nustatytos konkrečios genų mutacijos, susijusios su B limfocitų vystymusi ir diferenciacija. Dažniausia mutacija, nustatyta 8-10% pacientų, yra TNFRSF13B gene. Šis genas koduoja baltymą TACI (angl. *Transmembrane activator and CAML interactor*). Šis baltymas daugiausia randamas B limfocitų paviršiuje, jis dalyvauja B limfocitų vystymesi ir diferenciacijoje. Taip pat atrastas ryšys tarp šio geno mutacijų ir autoimuninių ligų bei limfoproliferacijų. (10) Visgi žinoma, jog CVID yra daugiaveiksni liga. Kiti genetiniai faktoriai, tokie kaip potranskripciniai bei epigenetiniai mechanizmai, taip pat įvardijami kaip galimai lemiantys ligą. Kai kurių CVID pacientų B limfocituose buvo padidėjęs genų, svarbių šių ląstelių funkcijai, metilinimas. Pavyzdžiui, buvo padidėjęs PIK3CD geno, kuris koduoja baltymą, dalyvaujantį viduląstelinio signalo perdavime B limfocituose, metilinimas. Šis

baltymas yra svarbus B limfocitų augimui, proliferacijai ir diferenciacijai. (11) Taip pat, tiriant CVID pacientus buvo rastos sąsajos tarp genų, koduojančių žmogaus leukocitų antigenus. (7)

## KLASIFIKACIJA

Pirmasis bandymas į kategorijas suskirstyti CVID pacientų fenotipą buvo atliktas 2008m. (12) Skirstant į kategorijas buvo atsižvelgta į imunodeficito komplikacijas ir jų tarpusavio priklausomybę. (3) Pagal komplikacijų rūšį buvo nustatyti penki skirtingi fenotipai: komplikacijų nebuvimas (arba tik infekcinės komplikacijos), autoimunitetas, polikloninė limfoproliferacija (hepatomegalija, idiopatinės limfadenopatijos, granulomos), limfoidinio audinio navikai ir enteropatija. (12) 2012m. šie autoriai patobulino fenotipų kategorijas. 2008m. ir 2012m. sukurtos klinikinių fenotipų kategorijos palygintos 1 lentelėje. Naujai pasiūlyta fenotipinė klasifikacija buvo: autoimuninės citopenijos, enteropatija, komplikacijų neturintis fenotipas (tik infekcinės komplikacijos) ir polikloninė limfoproliferacija. (13) Taip pat buvo pastebėta, jog komplikacijų neturintis fenotipas (išskyrus infekcines komplikacijas) pasižymi geresne gyvenimo kokybe ir išgyvenamumu, nei kiti fenotipai. Todėl yra tikslinga nustatyti biožymenis bei vertinimo kriterijus, kad būtų identifikuoti pacientai, kuriems gresia granulominė, enteropatinė ir autoimuninė CVID forma. (14) Dabartinis CVID apibrėžimas apima labai nevienalytę pacientų, kurių klinikinė būklė reikšmingai skiriasi, grupę. Dėl šios priežasties tyrimuose keliamas klausimas, ar CVID sąvoka nėra per plati tokioms skirtingoms klinikinėms patologijoms apibrėžti. (14)

Lentelė 1

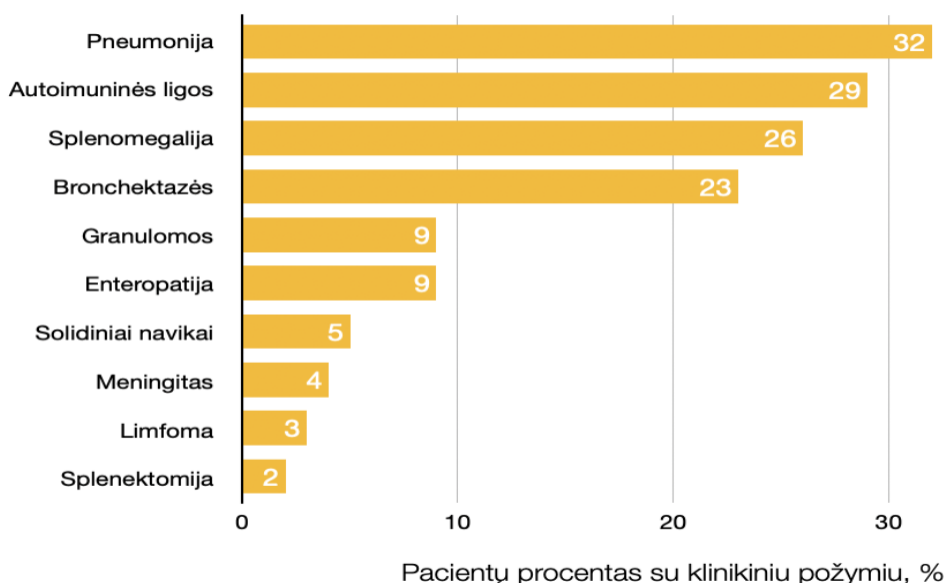
<b>Pradinės klinikinių fenotipų kategorijos</b>	<b>Patobulintos klinikinių fenotipų kategorijos</b>
Autoimuninės ligos	Autoimuninės citopenijos
Enteropatija (neįtraukiant infekcinių, autoimuninių ir gliuteno sukeltų enteropatijų)	Enteropatija (neįtraukiant infekcinių, autoimuninių ir gliuteno sukeltų enteropatijų)
Tik infekcinės komplikacijos (nesant kitoms komplikacijoms)	Tik infekcinės komplikacijos (nesant kitoms komplikacijoms)
Polikloninės limfoproliferacijos (įtraukiant hepatomegaliją, persistuojančią nepaaiškintą limfadenopatiją, neinfekcinę granulomą, limfocitinę intersticinę plaučių ligą)	Polikloninės limfoproliferacijos (įtraukiant hepatomegaliją, persistuojančią nepaaiškintą limfadenopatiją, neinfekcinę granulomą, limfocitinę intersticinę plaučių ligą)
Limfoidiniai audinio navikai	

Pradinių (2008m.) ir patobulintų (2012m.) kategorijų palyginimas.

## KLINIKINIŲ YPATUMŲ APŽVALGA

Ankstyvieji CVID ligos simptomai nėra specifiniai. Dažniausiai tai pasikartojančios infekcijos, daugiausia kvėpavimo takų, kurias sukelia tipiniai mikroorganizmai. Dėl tokių nespecifinių simptomų, pirminės sveikatos priežiūros grandyse prielaidų imunodeficito diagnozei susidaro mažai. (15) Sergant CVID be polinkio infekcijoms stebimos autoimuninės ligos, gastrointestinės ligos, granulomos, neoplazijos ir kitos komplikacijos. (5) Daugumai pacientų padidėjęs jautrumas infekcijoms pasireiškia kartu su autoimuninėmis ligomis, uždegimu ar polikloninės limfoproliferacijos požymiais, kurie gali nukreipti dėmesį nuo pagrindinės imunodeficito diagnozės įtarimo. (15) 2014m. Europos imunodeficito draugijos registre buvo apžvelgti 2212 pacientų, sergančių CVID, klinikiniai požymiai. Šioje grupėje buvo stebimos tokios komplikacijos: pneumonija (32 %), autoimunitetas (29 %), splenomegalija (26 %), bronhektazės (23 %), enteropatija (9 %) ir granulomos (9 %), piktybinis navikas (5 %), limfoma (3 %) (1 pav.)(14). 33% pacientų (ypač vyrų) liga pasireiškė ankstyvame amžiuje (<10 metų). Jie taip pat turėjo didesnę polinkį susirgti plaučių uždegimu, tačiau jiems buvo mažesnė tikimybė patirti kitas komplikacijas. Šioje pacientų grupėje buvo pastebėta 4–5 metais per vėlai nustatyta diagnozė, ypač ankstyvosiose stadijose. (5) Taip pat buvo nustatyta, jog imunoglobulino G koncentracija kraujyje yra atvirkščiai proporcinga sunkios bakterinės infekcijos rizikai. (14)

1 pav.



Klinikinių požymių dažnis tirtoje pacientų kohortoje. (14)

## KOMPLIKACIJOS

### Infekcinės ligos

Dažniausios CVID klinikinės komplikacijos yra kvėpavimo ir virškinimo sistemų infekcijos. (1) Būtent viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų infekcijos (maždaug pusei pacientų būdingas nuolat pasikartojantis sinusitas, bronchitas, pneumonija) labai prisideda prie CVID sergančiųjų sergamumo ir mirtingumo. Dažniausios bakterijų rūšys, sukeliančios infekcijas CVID pacientams, yra šios: *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria meningitidis*. (16) Dažniausi virusiniai patogenai yra *Rhinovirus* ir *Herpes zoster* rūšių. (1) Oportunistinės infekcijos nėra būdingos CVID populiacijai, tačiau vienas šios ligos pogrupis yra išimtis, tai —mažo CD4+ T limfocitų skaičiaus CVID. Tokiais atvejais gali būti randamos oportunistinės *Pneumocystis jiroveci* ir *Cytomegalovirus* infekcijos. (17) Po pasikartojančių ir sunkių plaučių infekcijų pasireiškia ilgalaikiai plaučių audinio pažeidimai, tokie kaip bronhektazės, intersticinė plaučių liga ir kt. (16) Svarbų vaidmenį mažinant šių infekcijų dažnį atlieka pakaitinė imunoglobulino terapija, tačiau galutinai to neišsprendžia, jautrumas infekcijoms išlieka reikšminga šios pacientų grupės problema. (1)

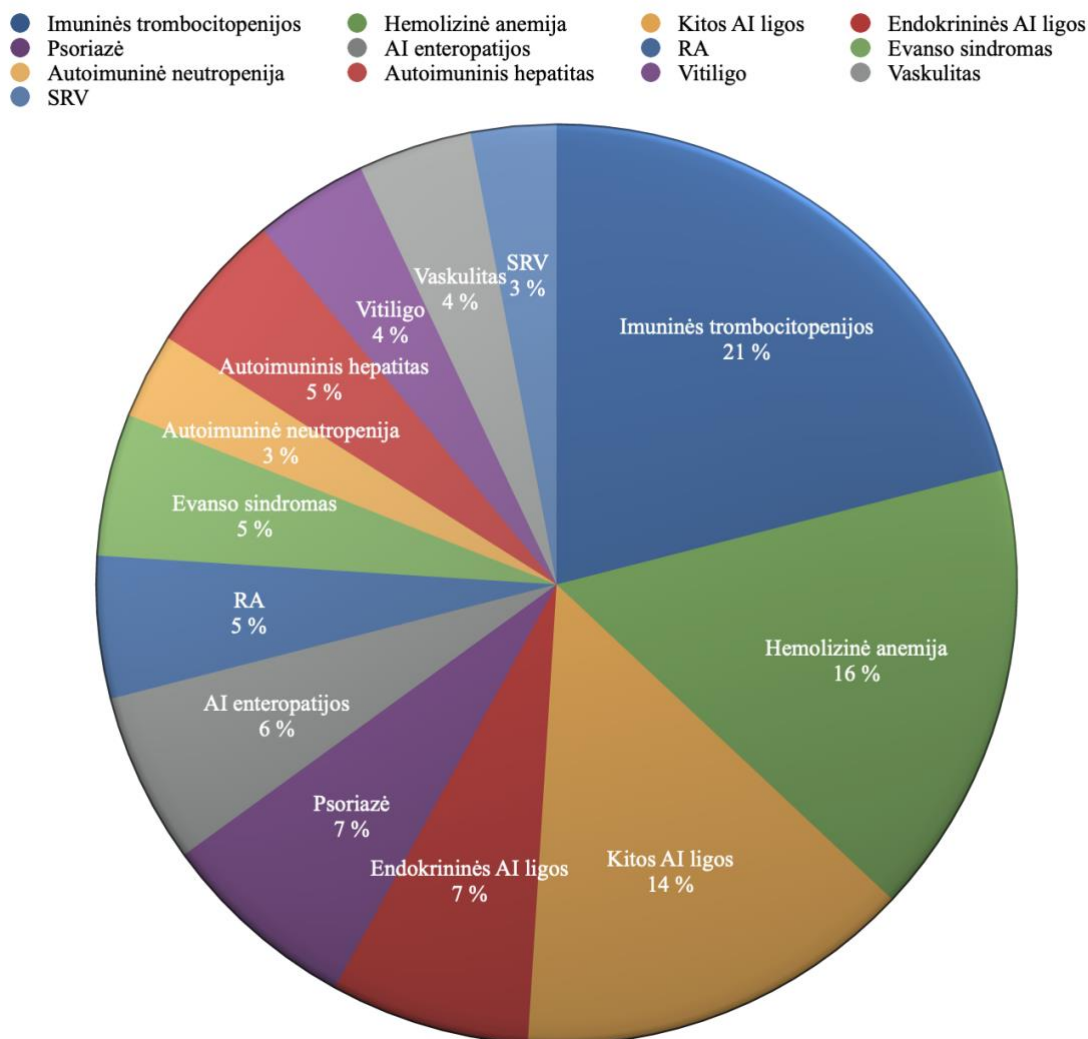
Kitos dažnos CVID komplikacijos - virškinimo trakto infekcijos, kliniškai pasireiškiančios lėtiniu arba ūminiu viduriavimu. *Giardia lamblia* yra dažniausiai nustatytas patogenas, po kurio seka *Campylobacter jejuni* ir *Salmonella*, *Cytomegalovirus* rūšys. *G. lamblia* infekcija yra patologiškai susijusi su gaurelių pažeidimu, intraepiteliniais limfocitais ir mazgine limfoidine hiperplazija. (5) Tipiški CVID pacientų žarnyno audinio histopatologiniai radiniai yra mazginė limfoidinė hiperplazija ir sumažėjęs plazminių ląstelių skaičius. (1) Įdomu tai, jog nors yra aiškiai žinomas padidėjęs CVID sergančiųjų imlumas infekcijoms, *Helicobacter pylori* infekcijos paplitimas šioje grupėje nėra reikšmingai pakitęs, palyginti su sveikais asmenimis. Vienas iš galimų paaiškinimų yra gana paplitęs profilaktinių ir gydomųjų antibiotikų skyrimas šiems pacientams, kuris galimai kartu užkerta kelią ir *H.pylori* infekcijai. (1) Tačiau atsižvelgiant į *H. pylori* infekcijos vaidmenį skrandžio displazijos ir skrandžio vėžio vystymuisi, CVID sergančiųjų populiacija turėtų būti stebima. (1)



## **Autoimuninės ligos**

Autoimuninės apraiškos yra dažnos (10–30 %) tarp pirminiu imunodeficitu sergančių pacientų. (18). Europos imunodeficito draugijos registro duomenimis iš tiriamų 2700 CVID pacientų 23,2 proc. sirgo autoimunine liga. (4) O JAV imunodeficito tinklo CVID pacientų registro duomenimis sergančiųjų autoimunine liga dalis siekia net 35,45 proc. (2 pav.)(19) Autoimuninė liga gali būti pirmas, o kartais ir vienintelis CVID pasireiškimo klinikinis požymis. Gydytojai turėtų apsvarstyti CVID diagnozę pacientams, turintiems autoimuninių ligų požymių, kad išvengtų pavėluotos diagnostikos ir gydymo. (20) Imunodeficito ir autoimuniteto komorbidiškumas CVID sergantiems pacientams atrodo paradoksalus, nes pastarasis reiškia hiperimuninę būklę, kai tuo tarpu pati CVID diagnozė reiškia hipoimuninę būklę. Tačiau šis paradoksas nėra neįmanomas, atsižvelgiant į kompleksinę ir sudėtingą imuninių ląstelių, jų signalizacijos kelių bei tarpusavio sąveikos prigimtį. (21) Pavyzdžiui, poligeninių reumatinių ligų rizikos veiksniai dažnai egzistuoja tuose pačiuose genuose kaip ir mutacijos, sukeliančios pirminio imunodeficito ligas. (22) Pradinis autoimuninėmis ligomis sergančių CVID pacientų skirstymas apėmė tris grupes: organams specifines autoimunines ligas (pvz. Graves'o tiroiditą, pirmo tipo cukrinį diabetą), sisteminės autoimunines ligas (pvz. reumatoidinį artritą, sisteminę raudonąją vilkligę) ir autoimunines citopenijas. (3) Tolimesnė analizė parodė, kad tik autoimuninių citopenijų grupėje CVID pacientų išgyvenamumas buvo mažesnis, lyginant su kitomis dviem grupėmis. (3) Taip pat, organams specifinės ir sisteminės autoimuninės ligos neparodė jokio ryšio su citopenijomis ar kitais klinikiniais fenotipais. (13) Dėl to apžvelgiant autoimunines apraiškas, verta daugiau dėmesio skirti autoimuninėms citopenijoms, jas išskiriant iš kitų autoimuninių pasireiškimų. (13)

2 pav.



Autoimuninių ligų (AI) procentinis dažnis JAV Imunodeficito Tinklo duomenimis. Buvo tirta 990 pacientų, iš kurių 351 sirgo AI. SRV—sisteminė raudonoji vilkligė. RA—reumatoidinis artritas.

#### Autoimuninės citopenijos

Autoimuninės citopenijos yra dažniausia autoimuninė liga tarp CVID pacientų. (23) Iš Europos imunodeficito draugijos registro paimtų 2700 CVID pacientų duomenų nustatyta, kad autoimuninės citopenijos CVID sergančiųjų grupėje yra 700 kartų labiau paplitusios nei bendroje žmonių populiacijoje. (4) JAV imunodeficito tinklo pacientų registro duomenimis iš 990 pacientų 101 sirgo autoimunitine citopenija (2 lentelė.). JAV imunodeficito tinklo pacientų registro duomenimis šių ligų grupėje dažniausiai pasireiškia autoimuninė trombocitopenija ir

autoimuninė hemolizinė anemija. Sergant CVID taip pat pasireiškia Evanso sindromas ir autoimuninė neutropenija, tačiau rečiau nei trombocitopenija ar anemija. (19) CVID pacientams, sergantiems autoimunine citopenija, dažniau pasireiškia neinfekcinės CVID komplikacijos, įskaitant granulomas ir limfoproliferacijas, taip pat organams specifinės autoimuninės ligos, tačiau, įdomu tai, jog ne sisteminiai autoimuniniai susirgimai. (19) Pavyzdžiui, splenomegalija dažniau pasireiškė pacientams, sergantiems autoimunine citopenija, ir buvo nustatyta, kad jie tarpusavyje turi tam tikrų panašių imunofenotipinių savybių, visgi patofiziologinis ryšys iki šiol nėra aiškiai suprastas. (24) 2019 metais Čekijos Respublikoje atliktame tyrime, kuriame dalyvavo 295 CVID pacientų grupė, imuninė trombocitopenija buvo nustatyta kaip piktybinių navikų rizikos veiksnys, kuris daugiau nei 3 kartus didino jų atsiradimo riziką, lyginant su tais, kurie nesirgo imunine trombocitopenija. (25) Svarbu tai, kad iki 60 proc. pacientų citopenija diagnozuojama kelerius metus anksčiau nei imunodeficitas. (26) Kai kuriems pacientams, sergantiems pirminiu imunodeficitu, tarp jų ir CVID, autoimunitetas (ypač imuninė trombocitopenija ir autoimuninė hemolizinė anemija) gali būti pirmasis arba net vienintelis klinikinis ligos pasireiškimas. Todėl imunoglobulinų koncentracijos kraujo serume nustatymas yra rekomenduojamas vaikams, sergantiems lėtinėmis ar pasikartojančiomis autoimuninėmis citopenijomis. (20)

2 lentelė

<b>Autoimuninės citopenijos</b>	<b>N (%)</b>
Autoimuninės citopenijos bendrai	101 (10,2%)
Autoimuninė citopenija daugiau nei dviejų ląstelių eilių	38 (3,8%)
Autoimuninė citopenija daugiau nei trijų ląstelių eilių	4 (0,4%)
Evanso sindromas	16 (1,6%)
Imuninė trombocitopenija	73 (7,3%)
Hemolizinė anemija	45 (4,5%)
Autoimuninė hemolizinė anemija	11 (1,1%)
Autoimuninė neutropenija	10 (1%)

Autoimuninių citopenijų pasireiškimas tirtoje 990 CVID pacientų grupėje JAV imunodeficito tinklo duomenimis

### Sisteminės autoimuninės komplikacijos

CVID pacientams stebimos ir sisteminės autoimuninės komplikacijos, pavyzdžiui, reumatologinės ligos. Neseniai atliktame tyrime, kuriame dalyvavo 870 CVID pacientų iš JAV imunodeficito tinklo registro, buvo nustatyta, kad 5% pacientų sirgo reumatologine liga. (3) Dažniausias reumatologinis pasireiškimas sergant CVID yra artritas (vaikų ir suaugusiųjų), pasireiškiantis ~3 % pacientų. (27) Kitos reumatologinės ligos yra sisteminė raudonoji vilkligė, Sjogreno ir Behceto ligos. (28) Nors bendras autoimuninių komplikacijų santykis tarp vyrų ir moterų buvo beveik vienodas, reumatologinės ligos akivaizdžiai buvo būdingesnės moterims. (28)

### Organams specifinės autoimuninės komplikacijos

Dar viena autoimuninių komplikacijų kategorija, būdinga CVID pacientams, tai organams specifinės autoimuninės komplikacijos. Europos imunodeficito draugijos registro duomenimis, ištyrus 2700 CVID pacientų, buvo nustatyta, jog tarp šių komplikacijų labiausiai paplitusi hipotirozė – 3,5 proc., taip pat alopecija ir vitiligo – 2,7 proc. ir 1 tipo cukrinis diabetas – 1,6 proc. (3) CVID būdingos ir gastrointestinės komplikacijos, tokios kaip uždegiminė žarnyno liga, autoimuninė enteropatija ir autoimuninis gastritas, kurių priežastis yra taip pat autoimunitetas. (29)

### **Piktybiniai navikai ir limfoproliferacijos**

2019 metais Čekijos Respublikoje atliktame tyrime buvo nustatyta, jog esant CVID bendras sergamumas piktybiniais navikais yra padidėjęs 6 kartus. (25) Neoplazminiai procesai yra antra pagal dažnumą šios populiacijos mirties priežastis. (30) Limfomos yra dažniausiai pasitaikantys piktybiniai navikai sergant CVID. (15) Dauguma limfomų (90%) yra ne Hodžkino B ląstelių limfomos (31). Anksti vaikystėje diagnozuotas CVID ir buvusi polikloninė limfoproliferacija yra limfomų prognostiniai rodikliai (12). Taip pat buvo nustatyta, kad CVID pacientų ląstelinis ir humoralinis imunodeficitas ir didelis lėtinių virusinių infekcijų (daugiausia *Herpes* virusų šeimos) dažnis lemia didesnę limfomos paplitimą. (32)

Skrandžio karcinomos paplitimas CVID populiacijoje taip pat yra didelis. (25) Pačios pirminio imunodeficito ligos yra vienas iš skrandžio vėžio rizikos faktorių. PID pacientų grupėje skrandžio karcinoma susergama anksčiau ir 3-4 kartus dažniau nei bendroje žmonių populiacijoje. (30) Labiausiai tikėtinas skrandžio karcinomos rizikos padidėjimo

mechanizmas, esant CVID, yra sumažėjusi skrandžio IgA ir druskos rūgšties gamyba – tai skatina lėtinį gastritą ir palengvina *H. pylori* kolonizaciją, sukeliančią kancerogenezę. Šį mechanizmą patvirtina išvada, jog pacientams, sergantiems vitamino B12 stokos anemija, achlorhidrija ir lėtiniu gastritu, yra tris kartus didesnė skrandžio karcinomos išsivystymo rizika.

(33) Vietinio imuninio atsako sumažėjimas, esant mažesniai B limfocitų skaičiui, taip pat gali turėti įtakos neoplastiniam procesui CVID pacientų skrandžio gleivinėje.(30) Atsižvelgiant į padidėjusią skrandžio vėžio išsivystymo riziką, svarbu, kad pacientai, sergantys CVID, būtų įtraukti į ankstyvos patikros programas. (34)

Kiti piktybiniai navikai, tokie kaip hipofizės adenoma, gaubtinės žarnos kanalėlių adenokarcinoma, plaučių plokščiųjų ląstelių karcinoma, bazinių ląstelių karcinoma, žarnyno kanalėlių adenoma, gimdos kaklelio metaplazija ir kt., dažniausiai diagnozuojami pacientams jau suaugus, dažniau penktame ar šeštame dešimtmetyje. (35)

Tikslūs patogenetiniai vėžio vystymosi mechanizmai sergant CVID nėra nustatyti. Tačiau yra žinoma, jog tam tikri veiksniai, tokie kaip susilpnėjęs genetinis stabilumas, genetinis polinkis, imuninės sistemos sutrikimai, sutrikęs onkogeninių virusų ir bakterinių infekcijų klirensas bei jatrogeninės priežastys, gali reikšmingai didinti piktybinių navikų išsivystymo šiems pacientams riziką. (36)

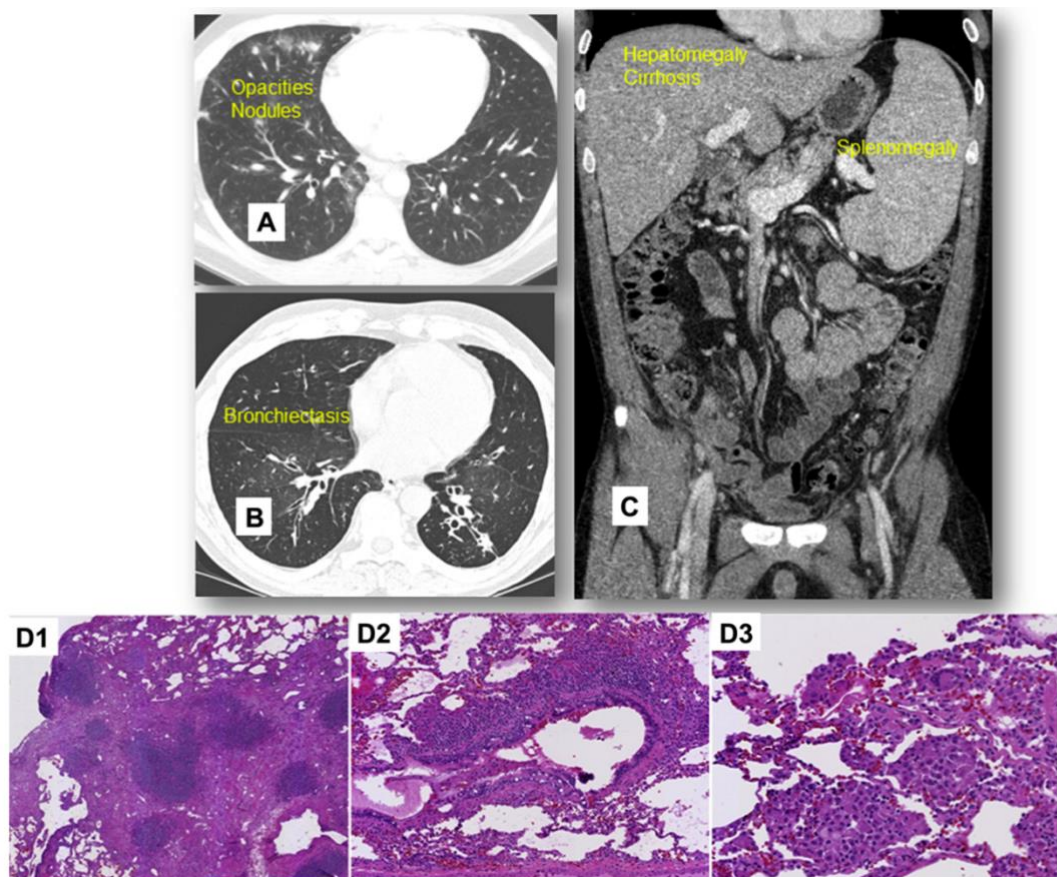
## **Granulominės ligos**

Granulominėmis ligomis serga nuo 8% iki 22% CVID pacientų. Tai dažniausiai plaučių, kepenų ir limfmazgių granulomos, o jų atsiradimas neretai susijęs su autoimuniniais sutrikimais (hemolizine anemija arba trombocitopenija). (5) Liga pasireiškia įvairiai, kartais kaip difuzinis limfoproliferacinis sutrikimas su adenopatija arba hepatosplenomegalija, kartais kaip difuzinė granulominė infiltracija, kuri gali būti klaidingai palaikoma limfoma. (37) Ilgą laiką stebimas padidėjęs autoimuninių ligų dažnis granulominėmis ligomis sergantiems CVID pacientams reiškia, kad imuninės sistemos sutrikimas daro įtaką granulomų susidarymui, granulominė liga gali pasireikšti prieš arba po CVID diagnozės. (38) Atliktame tyrime TNF antagonistų vartojimas sergantiems CVID sumažino alopeciją, susijusią su odos granulomomis, nes pacientams, sergantiems su CVID susijusia granulomine liga, TNF kiekis yra padidėjęs. (39) Taip pat buvo nustatyta infekcijų įtaka granulomų susidarymui, pavyzdžiui, *Herpes-8* viruso ar *Toxoplasma gondii* infekcijos lemia granulomų atsiradimą CVID pacientams.(38) Taip pat atrasta, jog pacientai su neinfekcinėmis uždegiminėmis

komplikacijomis turi sumažėjusį periferinių reguliuojančių T limfocitų skaičių bei sumažėjusį naivių CD4 + T limfocitų skaičių. (40)

GLILD (*angl. Granulomatous lymphocytic interstitial lung disease*) – granulominė limfocitinė intersticinė plaučių liga, būdinga pacientams, sergantiems CVID. Liga pasireiškia kosuliu, dusuliu, hepatosplenomegalija, jai būdingi radiologiniai pokyčiai. (5) Plaučių funkciniai tyrimai esant šiai ligai atskleidžia restrikciją ir rodo sumažėjusią dujų difuziją. Vaizdiniuose tyrimuose stebima konsolidacija, matinio stiklo vaizdas ir retikuliniai plaučių audinio pokyčiai (3pav.). (41) Dažnai kartu stebima autoimuninė hematologinė liga, granulominė hepatomegalija, cirozė (su portine hipertenzija ir skrandžio bei stemplės varikoze) ir splenomegalija.(5) GLILD svarbu diferencijuoti nuo sarkoidozės. (5)

3pav.



CVID sergančių pacientų radiologiniai ir histologiniai radiniai. A. Matinio stiklo vaizdas—neskaidrios zonos ir mazgeliai. B. Bronhektazės. C. Padidėjusios kepenys ir tulžis pacientų, sergančių GLILD. GLILD sergančių pacientų biopsijos radiniai D1. Difuziniai limfocitų infiltratai intersticiume. D2. Limfoidiniai peribronchiniai agregatai. D3. Nekrotizuojanti granuloma su daugiabranduolėmis gigantinėmis ląstelėmis. (5)

Granulominiai pažeidimai 50 % atvejų nustatomi ekstrapulmoninėse vietose. Jie randami limfiniuose mazguose, kepenyse, blužnyje, gastrointestiniame trakte, kaulų čiulpuose, odoje, akyse, centrinėje nervų sistemoje ir inkstuose. Įdomu tai, jog pacientams su ekstrapulmonine granulomine liga būdingas didesnis sergamumas autoimuninėmis ligomis, lyginant su pacientais, kurių granulominės ligos pasireiškia tik plaučiuose. (38)

### **Lėtinės plaučių ligos**

Neinfekcinės plaučių komplikacijos pasireiškia kaip lėtinės ligos, kurios apima kvėpavimo takus arba plaučių parenchimą. Lėtinių plaučių ligų atvejų pavyzdžiai yra: bronhektazės, obstrukcinė plaučių liga, granulominė limfocitinė intersticinę plaučių liga (aptarta praeitame skyriuje), besimptomiai radiologiniai patologiniai radiniai ir organizuota pneumonija. (5) Daugiau nei 90 % pacientų, sergančių COVID, plaučių kompiuterinės tomografijos tyrimo metu pastebimi pažeidimai, net jei simptomų nėra. (42) Lėtinė plaučių liga pasireiškia 29–58 % pacientų, o radiologiniame plaučių tyrime randamas oro susikaupimas, bronchų sienelių sustorėjimas, bronhektazės, emfizema, matinio stiklo vaizdas, konsolidacijos, intersticiniai pakitimai ir fibrozė. (42) 2019 m. atliktame 232 COVID pacientų tyrime buvo rasti pakitimai: 80 % pacientų turėjo bronchų patologiją, 61 % bronhektazes, 44 % bronchų sienelės sustorėjimą ir 29 % gleivių susikaupimą. (43)

Pirminis imunodeficitas didina plaučių infekcijų, sukeliančių kvėpavimo takų uždegimą, dažnį. Bronchuose esant pasikartojantiems uždegiminiams procesams vystosi pažeidimas. Bronhektazės dažniausiai yra pasikartojančios pneumonijos komplikacija, kuri atsiranda dėl pastarųjų procesų nulemtų negrįžtamo kvėpavimo takų išsiplėtimo. (44) Tai patvirtina tyrimai, kuriuose atskleista, jog bronhektazės glaudžiai susijusios su CD4+ T limfocitų skaičiumi, (kai mažesnis nei 700 mikrolitre), taip pat su persirgtų pneumonijų dažniu ir vyresniu amžiumi. (42)

Vienas iš lėtinės plaučių ligos simptomų yra kvėpavimo takų obstrukcija, kuri nustatoma plaučių funkcijos tyrimo metu. (5) Dažniausiai ši obstrukcija yra lėtinio uždegimo kvėpavimo takuose padarinys. Priklausomai nuo tirtos kohortos, obstrukcinė plaučių liga arba bent jau padidėjęs bronchų jautrumas nustatytas 15–50 % sergančiųjų COVID. (45) (46)(1) Viename tyrime alerginė astma, gydoma bronchus plečiančiais vaistais, buvo nustatyta 38% pacientų, tačiau etiologija, sukėlusį IgE padidėjimą, buvo nustatyta tik 10% šių pacientų. (47) Manoma, jog imuninis mechanizmas, kuriuo grindžiama alergija COVID pacientų grupėje, gali būti nesusijęs su IgE, tačiau susijęs su T limfocitų veikimo sutrikimais. (48)

## Gastrointestinės ligos

Gastrointestinėmis ligomis serga nuo 20 iki 60 % CVID pacientų. (5) Taip yra iš dalies dėl to, kad žarnynas yra didžiausias limfoidinis organas, jame yra dauguma limfocitų ir gaminama daug imunoglobulinų. Gastrointestinės komplikacijos gali pasireikšti infekcija, uždegimu, autoimuninėmis ligomis ir neoplazmomis. (30) Maždaug pusei pacientų pasireiškia lėtinis viduriavimas, malabsorbcija bei svorio kritimas, o histologiniai radiniai rodo uždegiminę žarnyno ligą. Dažniausia randama patologija yra mazginė limfoidinė hiperplazija. (39) Biopsijose taip pat matomas plazmos ląstelių nebuvimas *lamina propria*, eozinofilų trūkumas ir padidėjęs limfocitų skaičių intraepitelinėse vietose, susijęs su granulomomis ir kriptų pažeidimu. (5) Plonosios žarnos enteropatija pasireiškia malabsorbcija, pilvo pūtimu, viduriavimu ir svorio mažėjimu. Histologiškai matomas gaurelių atbukimas, kriptų hipertrofija ir padidėjęs intraepitelinių limfocitų skaičius. Plazmos ląstelių nebuvimas bioplate padeda atskirti šią enteropatiją nuo celiakijos. (5) Kai kuriems CVID pacientams esant reikšmingam svorio kritimui dėl malabsorbcijos skiriamas ilgalaikis parenterinis maitinimas. (1) CVID pacientams, turintiems šį specifinį enteropatijos fenotipą, būdingos kitų organų sistemų komplikacijos, sukeltos kaulų mineralinio tankio pokyčių, granulominės ligos ir limfopenijos, o bendras šių pacientų mirtingumas yra didesnis. Dėl to tiriant CVID pacientus labai svarbu atlikti endoskopiją su dvylikapirštės žarnos biopsija, taip pat įvertinti osteoporozę ir maistinių medžiagų trūkumą. (1) Pacientams, sergantiems CVID, dažniau pasireiškia ikivėžiniai gastrointestinais pažeidimai (atrofinis gastritas, žarnyno metaplazija ir displazija), palyginti su bendra populiacija, o piktybiniai pažeidimai išsivysto greičiau. (30) 10% pacientų, sergančių CVID, išsivysto kepenų liga. (5) Ji gali pasireikšti izoliuotu šarminės fosfatazės kiekio padidėjimu, kaip infekcinis hepatitas, intrahepatinė tulžies obstrukcija, granulominis hepatitas, mazginė židininė hiperplazija ir cirozė su portine hipertenzija. (5) Pastaroji gali sukelti tokias komplikacijas kaip splenomegaliją, stemplės varikozes ir hipersplenizmą. (49)

## TYRIMO IR DIAGNOSTIKOS METODAI

Ištyrimas pradedamas nuo detalios ligos ir šeiminės anamnezės. Paciento ar jo tėvų klausiama apie persirgtas ligas, jų dažnį, skirtą gydymą ir kvėpavimo takų infekcijų rizikos veiksnius (pvz. aktyvus ir pasyvus rūkymas, gastroezofaginio reflukso liga, vaikams—darželio lankymas). (50) Atliekamas fizinis ištyrimas—vaikams svarbu išmatuoti ūgį ir svorį, nes PID sergančio vaiko augimas gali būti atsilikęs. Sergantiems CVID objektyvaus tyrimo



metu gali būti randamas limfmazgių padidėjimas ar splenomegalija. (50) Europos imunodeficitu draugija 2014 m. pateikė CVID diagnostikos gaires (3 lentelė). (15) (51) Jei paciento anamnezė ir klinikinis ištyrimas kelia CVID diagnozės įtarimą, tolimesnių tyrimų eiga turi prasidėti nuo laboratorinio imunoglobulino kiekio matavimo, susilpnėjusio atsako į skiepijimą įrodymo ir kitų susilpnėjusio atsako priežasčių atmetimo. (15) Atliekami laboratoriniai tyrimai: plazmos IgG, IgA, IgM koncentracijos nustatymas. Kaip atsakas į skiepijimą, tiriami antikūnų titrai: dažniausiai stabligės, difterijos, hepatito, pneumokoko. Taikoma tėkmės citometrija tikrinant šių žymenų raišką: CD3, CD4, CD8, CD19, CD 21, CD 27, CD56, tam, kad būtų įvertintos T ir B limfocitų subpopuliacijos. (15)

Atliekant diferencinę diagnostiką svarbu atmesti kitas sumažėjusios imunoglobulinų koncentracijos priežastis. Jos gali būti: imunosupresinių vaistų vartojimas, baltymų netekimas dėl inkstų ligos (pvz. nefropatijos) arba žarnyno ligos (pvz. enteropatijos). Gali būti baltymų gamybos sutrikimas, esant lėtiniam uždegimui, badavimui arba sepsiui. Jei kartu su imunoglobulinų trūkumu pasireiškia raumenų silpnumas, disfagija ir stebimos masės tarpuplautyje, galima įtarti *Good* sindromą. Paraproteinemijos bei leukemijos taip pat gali būti sumažėjusios imunoglobulinų koncentracijos priežastis. (5) Kartu su antikūnų trūkumu esant sumažėjusiam atsakui į vakcinas gali būti įtartos ir kitos imuninės ligos, susijusios su imunoglobulinų sumažėjimu, pvz. su X chromosoma susijusi agamaglobulinemija. (5)

3 lentelė

Bent vienas iš šių klinikinių ypatumų:
Padidėjęs imlumas infekcijoms
Autoimuninės apraiškos
Granulominė liga
Polikloninė limfoproliferacija
Šeimos narys anamnezėje turintis antikūnų trūkumą
KARTU SU sumažėjusia imunoglobulinų G ir A, ir/ar M koncentracija kraujyje (tirta bent du kartus bei mažesnė nei du standartiniai nuokrypiai nuo normos pagal paciento amžių)
KARTU SU bent vienu iš šių požymių:
Susilpnėjęs atsakas į vakcinas
Mažas atminties B limfocitų kiekis (mažesnis nei 70 proc. normos ribos būdingos paciento amžiaus grupei)
KARTU atmetant kitas susilpnėjusio imuninio atsako priežastis

KARTU diagnozė gali būti patvirtinta tik paciento amžiui esant > 4 metai.

KARTU nėra įrodymų pirminio imuninių T limfocitų trūkumo

Europos imunodeficito draugijos 2014 m. pateiktos CVID diagnostikos gairės. (15)

2022m. tarptautinis Jeffrey Modell Fondas sukūrė gaires, skirtas padėti gydytojams įtarti pirminį imunodeficitą (4 lentelė). Šių gairių tikslas buvo didinti informuotumą apie pirminį imunodeficitą, lengvinti jo identifikavimą ir padėti anksčiau diagnozuoti, taip mažinant mirtingumą ir gerinant šių pacientų gyvenimo kokybę. (6) Visgi stebimas reikšmingai pavėluotas ligos diagnozavimas—dažniausiai 5-8 metus—ypač suaugusiems, o tai gali sukelti rimtų ir negrįžtamų komplikacijų. (15) Ankstyva diagnozė ir tinkamas gydymas intraveniniais ir poodiniais imunoglobulinais sumažina infekcijų ir galimų jų komplikacijų dažnį. (2)

4 lentelė

	PID įspėjamieji požymiai	PID įspėjamieji požymiai—specifiškai suaugusiems
1.	Ketrios ar daugiau naujai atsiradusios ausų infekcijos per metus.	Dvi ar daugiau naujai atsiradusios ausų infekcijos per metus
2.	Dvi ar daugiau sunkių sinusų infekcijų per metus.	Dvi ar daugiau naujai atsiradusios sinusų infekcijos per metus—nesant alergijai.
3.	Du mėnesius ar ilgiau vartojami antibiotikai nesant klinikiniam efektui.	Viena pneumonija per metus—dažniau nei 1 metus
4.	Du ar daugiau plaučių uždegimų per metus.	Lėtinis viduriavimas su svorio kritimu
5.	Kūdikio negebėjimas priaugti svorio arba atsilikęs augimas.	Atsikartojanti / persistuojanti ta pati virusinė infekcija (peršalimas, herpes, karpa, kondiloma)
6.	Pasikartojantys gilesnių odos sluoksnių ar organų abscesai.	Pasikartojantis poreikis intraveninių antibiotikų tam, kad būtų eradikuota infekcija.

7.	Persistuojanti burnos pienligė arba grybelinė infekcija ant odos paviršiaus.	Pasikartojantys gilesnių odos sluoksnių ar organų abscesai.
8.	Poreikis intraveninių antibiotikų tam, kad būtų eradikuota infekcija.	Persistuojanti pienligė burnoje arba grybelinė infekcija ant odos paviršiaus ir kitur.
9.	Dvi ar daugiau ne paviršinių infekcijų, pvz. septicemija.	Infekcijos sukeltos nepatogeninių į tuberkuliozę panašių mikobakterijų
10.	Šeimos anamnezėje asmenys sergantis pirminiu imunodeficitu.	Šeimos anamnezėje asmenys sergantis pirminiu imunodeficitu.

Anamnezės duomenys, kuriems esant reikėtų įtarti pirminį imunodeficitą. (6)

## GYDYMO METODAI

CVID gydymo esmė—kompensuoti imunoglobulinų trūkumą pacientams, kuriems yra ryškus jų gamybos sutrikimas ir nepakankamas atsakas į baltymines ir polisacharidines vakcinas. Gydymas yra simptominis ir tęsiamas visą gyvenimą, tai labai svarbu norint pagerinti šių pacientų ilgalaikę prognozę. Nors tokio gydymo kaštai dideli, tačiau pakaitinės imunoglobulinų terapijos suteikiamas pasyvus imunitetas padeda sumažinti pasikartojančių infekcijų (ypač pneumonijų) ir jų sukeliamų komplikacijų (pvz. bronhektazių) dažnį. (52) Vis dėlto imunoglobulinų terapija neapsaugo nuo neinfekcinių komplikacijų: autoimuninių, limfoproliferacinių, vėžinių susirgimų. Tokiais atvejais ši terapija naudinga kaip adjuvantinis gydymas kartu su chemoterapija, imunosupresiniais ar biologiniais vaistais. (53)

Šiam tikslui naudojami preparatai, susidedantys iš imunoglobulinų (daugiausia IgG klasės), išgrynintų iš tūkstančių sveikų donorų plazmos. (54) Klinikinėje praktikoje yra naudojami du imunoglobulinų infuzijų skyrimo būdai – į veną ir specialia pompa švirksčiant po oda (5 lentelė). Pastarasis būdas yra labiau mėgstamas pacientų ir jų artimųjų, kadangi jis yra patogesnis, pigesnis ir lengviau toleruojamas. (5) Skiriant pakaitinę imunoglobulinų terapiją poodiniu būdu pastebėta statistiškai reikšmingai didesnė imunoglobulino G koncentracija kraujyje nei taikant intraveninę terapiją. (55) Visgi, pacientams, hospitalizuotiems į ligoninę dėl sunkios infekcijos, turėtų būti skirtos infuzijos į veną. (5)

Dauguma gairių nurodo, jog pradinė įsotinamoji intraveninio imunoglobulino dozė turėtų būti nuo 400-600 mg/kg, kas 3-4 savaites. Didesnės dozės gali būti reikalingos pacientams, sergantiems sunkiomis lėtinėmis sinopulmoninėmis infekcijomis, ir siekiant išvengti bronhektazių. Paprastai tokiomis infuzijomis siekiama palaikyti mažiausią paciento kraujo IgG lygį didesnę nei 5 g/L, o turintiems kvėpavimo takų komplikacijų— didesnę nei 7—8g/L. (8) (52)

Sergantiems COVID dažnai skiriami profilaktiniai antibiotikai. Šios strategijos nauda vis dar svarstoma ir nėra iki galo iširta. Profilaktinių antibiotikų pasirinkimai - trimetoprimas ir sulfametoksazolis arba makrolidai, yra aprašyti įvairūs jų vartojimo režimai. (8)

5 lentelė

Požymiai	IVIG	SCIG
Skirimo būdas	Intraveninė infuzija naudojant pompą	Specialia pompa švirksčiant po oda
Skirimo dažnis	Kas tris-keturias savaites	Kas savaitę arba kas dvi
Skirimo trukmė	2-4 valandos	Infuzijos trukmė: 1,5 val.
Skirimo galimybės	Ligoninėje	Pacientas pats arba padedant artimiesiems
Farmakokinetika	Dideli imunoglobulinų koncentracijos kraujyje svyravimai.	Į sisteminę kraujotaką patenka lėčiau, dėl to IgG koncentracija būna pastovesnė
Šalutiniai poveikiai	Sisteminės reakcijos dažnesnės	Būdingesnės vietinės reakcijos. Sisteminės reakcijos pasireiškia rečiau, nes lėtesnis sisteminis poveikis
Kaštai	Didesni, nes atliekamos stacionarinės paslaugos	Mažesni, nes pacientai atlieka procedūrą namie be personalo pagalbos
Dozė	400-600mg/kg	100 mg/kg kas savaitę

<b>Tikslinė pacientų populiacija</b>	Labiau tinka vaikams, paaugliams bei senyvo amžiaus pacientams, savimi neapsirūpinantiems pacientams	Saugesnis esant inkstų ar širdies nepakankamumui. Labiau tinka pacientams su apsunkinta kraujagyslių prieiga. Labiau tinka savimi apsirūpinantiems arba turintiems artimųjų paramą pacientams.
<b>Tikslinė IgG koncentracija</b>	Žemesnė	Pasiekama aukštesnė, nei leidžiant intravenine infuzija

Intraveninės (IVIG—*intravenous immunoglobulin*) ir poodinės (SCIG—angl. *subcutaneous immunoglobulin*) imunoglobulinų terapijos palyginimas.

## IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

Įprastinis kintamas imunodeficitas yra dažniausias simptominis antikūnų deficitas. Tai heterogeniška liga, kuriai būdingi įvairūs, nespecifiniai klinikiniai ypatumai. Jeigu pacientas turi padidėjusį polinkį tipinėms kvėpavimo takų infekcijoms ir su jomis susijusiomis plaučių komplikacijomis (viena iš jų—bronhektazės), gydytojas galėtų įtarti įprastinį kintamą imunodeficitą. Esant neinfekciniam šios ligos fenotipui, pacientas galėtų sirgti autoimuniniais susirgimais (gali būti pirmas ir vienintelis šio imunodeficito požymis), enteropatija ir jos sukeltu svorio mažėjimu, limfoproliferacinėmis ir granulominėmis ligomis. Nors šios ligos simptomai nėra specifiniai, klinikinėje praktikoje ypač svarbu išlaikyti budrumą bei gebėti įtarti pirminį imunodeficitą, o įtarus—siųsti klinikinio alergologo ir imunologo konsultacijai bei tolimesniam ištyrimui. Tolimesnių tyrimų eiga turi prasidėti nuo laboratorinio imunoglobulinų kiekio kraujyje matavimo, susilpnėjusio atsako į skiepijimą įrodymo. Esminis šios ligos gydymas yra simptominis—tai pakaitinė imunoglobulinų terapija, kurią pacientai dažnai turi naudoti visą gyvenimą. Laiku pradėtas tinkamas gydymas padeda išvengti ilgalaikio organų pažeidimo ir reikšmingai gerina pacientų gyvenimo kokybę.

## LITERATŪROS ŠALTINIAI

1. Yazdani R, Habibi S, Sharifi L, Azizi G, Abolhassani H, Olbrich P, et al. Common Variable Immunodeficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, Classification, and Management. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(1):14–34.
2. Grzešk E, Dąbrowska A, Urbańczyk A, Ewertowska M, Wysocki M, Kołtan S. Common variable immunodeficiency: different faces of the same disease. *Postepy Dermatol Alergol*. 2021 Oct;38(5):873–80.
3. Gereige JD, Maglione PJ. Current Understanding and Recent Developments in Common Variable Immunodeficiency Associated Autoimmunity. *Front Immunol*. 2019;10:2753.
4. in collaboration with the Plasma Protein Therapeutics Association (PPTA) Taskforce, Odnoletkova I, Kindle G, Quinti I, Grimbacher B, Knerr V, et al. The burden of common variable immunodeficiency disorders: a retrospective analysis of the European Society for Immunodeficiency (ESID) registry data. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Dec;13(1):201.
5. Gupta S, Pattanaik D, Krishnaswamy G. Common Variable Immune Deficiency and Associated Complications. *Chest*. 2019 Sep;156(3):579–93.
6. Quinn J, Modell V, Orange JS, Modell F. Growth in diagnosis and treatment of primary immunodeficiency within the global Jeffrey Modell Centers Network. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2022 Dec;18(1):19.
7. Aghamohammadi A, Plebani A, Lougaris V, Durandy A, Condino-Neto A, Kanegane H, et al. Predominantly Antibody Deficiencies. In: Rezaei N, Aghamohammadi A, Notarangelo LD, editors. *Primary Immunodeficiency Diseases* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017 [cited 2022 May 3]. p. 183–244. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-52909-6\\_3](http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-52909-6_3)
8. Jeevarathnum AC, Van Niekerk A, Kriel J, Green RJ. Common variable immunodeficiency disorders: What generalists should know. *Afr J Thorac Crit Care Med*. 2021 Oct 4;27(3):112.
9. Blanco E, Pérez-Andrés M, Arriba-Méndez S, Serrano C, Criado I, Del Pino-Molina L, et al. Defects in memory B-cell and plasma cell subsets expressing different immunoglobulin-subclasses in patients with CVID and immunoglobulin subclass deficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Sep;144(3):809–24.
10. Salzer U, Grimbacher B. TACI deficiency — a complex system out of balance. *Curr Opin Immunol*. 2021 Aug;71:81–8.
11. Kienzler AK, Hargreaves CE, Patel SY. The role of genomics in common variable immunodeficiency disorders. *Clin Exp Immunol*. 2017 May 9;188(3):326–32.
12. Chapel H, Lucas M, Lee M, Bjorkander J, Webster D, Grimbacher B, et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood*. 2008 Jul 15;112(2):277–86.

13. Chapel H, Lucas M, Patel S, Lee M, Cunningham-Rundles C, Resnick E, et al. Confirmation and improvement of criteria for clinical phenotyping in common variable immunodeficiency disorders in replicate cohorts. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Nov;130(5):1197-1198.e9.
14. Gathmann B, Mahlaoui N, Gérard L, Oksenhendler E, Warnatz K, Schulze I, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Jul;134(1):116-126.e11.
15. Więsik-Szewczyk E, Jahnz-Różyk K. From infections to autoimmunity: Diagnostic challenges in common variable immunodeficiency. *World J Clin Cases*. 2020 Sep 26;8(18):3942–55.
16. Yazdani R, Abolhassani H, Asgardoost M, Shaghghi M, Modaresi M, Azizi G, et al. Infectious and Noninfectious Pulmonary Complications in Patients With Primary Immunodeficiency Disorders. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(4):213–24.
17. Kainulainen L, Vuorinen T, Rantakokko-Jalava K, Osterback R, Ruuskanen O. Recurrent and persistent respiratory tract viral infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jul;126(1):120–6.
18. Costagliola G, Cappelli S, Consolini R. Autoimmunity in Primary Immunodeficiency Disorders: An Updated Review on Pathogenic and Clinical Implications. *J Clin Med*. 2021 Oct 15;10(20):4729.
19. Feuille EJ, Anooshiravani N, Sullivan KE, Fuleihan RL, Cunningham-Rundles C. Autoimmune Cytopenias and Associated Conditions in CVID: a Report From the USIDNET Registry. *J Clin Immunol*. 2018 Jan;38(1):28–34.
20. Azizi G, Ahmadi M, Abolhassani H, Yazdani R, Mohammadi H, Mirshafiey A, et al. Autoimmunity in Primary Antibody Deficiencies. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;171(3–4):180–93.
21. Xiao X, Miao Q, Chang C, Gershwin ME, Ma X. Common variable immunodeficiency and autoimmunity – an inconvenient truth. *Autoimmun Rev*. 2014 Aug;13(8):858–64.
22. Schmidt RE, Grimbacher B, Witte T. Autoimmunity and primary immunodeficiency: two sides of the same coin? *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Jan;14(1):7–18.
23. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2019 Nov;123(5):454–60.
24. Boileau J, Mouillot G, Gérard L, Carmagnat M, Rabian C, Oksenhendler E, et al. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: Correlation with lymphocyte phenotype in the French DEFI study. *J Autoimmun*. 2011 Feb;36(1):25–32.
25. Kralickova P, Milota T, Litzman J, Malkusova I, Jilek D, Petanova J, et al. CVID-Associated Tumors: Czech Nationwide Study Focused on Epidemiology, Immunology, and Genetic Background in a Cohort of Patients With CVID. *Front Immunol*. 2019 Jan 22;9:3135.

26. Patuzzo G, Barbieri A, Tinazzi E, Veneri D, Argentino G, Moretta F, et al. Autoimmunity and infection in common variable immunodeficiency (CVID). *Autoimmun Rev.* 2016 Sep;15(9):877–82.
27. Maglione PJ. Autoimmune and Lymphoproliferative Complications of Common Variable Immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016 Mar;16(3):19.
28. Gutierrez MJ, Sullivan KE, Fuleihan R, Bingham CO. Phenotypic characterization of patients with rheumatologic manifestations of common variable immunodeficiency. *Semin Arthritis Rheum.* 2018 Oct;48(2):318–26.
29. Pikkarainen S, Martelius T, Ristimäki A, Siitonen S, Seppänen MRJ, Färkkilä M. A High Prevalence of Gastrointestinal Manifestations in Common Variable Immunodeficiency. *Am J Gastroenterol.* 2019 Apr;114(4):648–55.
30. Krein P, Yogolare GG, Pereira MA, Grecco O, Barros MAMT, Dias AR, et al. Common variable immunodeficiency: an important but little-known risk factor for gastric cancer. *Rev Col Bras Cir.* 2021;48:e20213133.
31. Ho HE, Cunningham-Rundles C. Non-infectious Complications of Common Variable Immunodeficiency: Updated Clinical Spectrum, Sequelae, and Insights to Pathogenesis. *Front Immunol.* 2020;11:149.
32. Gangemi S, Allegra A, Musolino C. Lymphoproliferative disease and cancer among patients with common variable immunodeficiency. *Leuk Res.* 2015 Apr;39(4):389–96.
33. Lahner E, Annibale B. Pernicious anemia: new insights from a gastroenterological point of view. *World J Gastroenterol.* 2009 Nov 7;15(41):5121–8.
34. van der Poorten DK, McLeod D, Ahlenstiel G, Read S, Kwok A, Santhakumar C, et al. Gastric Cancer Screening in Common Variable Immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2018 Oct;38(7):768–77.
35. Więsik-Szewczyk E, Ziętkiewicz M, Matyja-Bednarczyk A, Napiórkowska-Baran K, Suchanek H, Jahnz-Różyk K. The first Polish cohort of adult patients with common variable immunodeficiency from four specialized centers: do we provide standards of care? *Pol Arch Intern Med [Internet].* 2018 Aug 16 [cited 2022 Apr 22]; Available from: <http://pamw.pl/en/node/4315>
36. Tak Manesh A, Azizi G, Heydari A, Kiaee F, Shaghghi M, Hossein-Khannazer N, et al. Epidemiology and pathophysiology of malignancy in common variable immunodeficiency? *Allergol Immunopathol (Madr).* 2017 Nov;45(6):602–15.
37. the DEFI study group, Boursiquot JN, Gérard L, Malphettes M, Fieschi C, Galicier L, et al. Granulomatous Disease in CVID: Retrospective Analysis of Clinical Characteristics and Treatment Efficacy in a Cohort of 59 Patients. *J Clin Immunol.* 2013 Jan;33(1):84–95.
38. van Stigt AC, Dik WA, Kamphuis LSJ, Smits BM, van Montfrans JM, van Hagen PM, et al. What Works When Treating Granulomatous Disease in Genetically Undefined CVID? A Systematic Review. *Front Immunol.* 2020 Dec 17;11:606389.



39. Knight AK, Cunningham-Rundles C. Inflammatory and autoimmune complications of common variable immune deficiency. *Autoimmun Rev.* 2006 Feb;5(2):156–9.
40. Nowak E, Sulicka-Grodzicka J, Strach M, Bukowska-Strakova K, Siedlar M, Korkosz A, et al. Decreased number of regulatory T lymphocytes is related to inflammation and number of CD8+ T cells expressing programmed cell death protein-1 in common variable immunodeficiency. *Folia Med Cracov.* 2020 Nov 30;60(3):5–16.
41. Tashtoush B, Memarpour R, Ramirez J, Bejarano P, Mehta J. Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease as the first manifestation of common variable immunodeficiency. *Clin Respir J.* 2018 Jan;12(1):337–43.
42. Maglione PJ, Overbey JR, Radigan L, Bagiella E, Cunningham-Rundles C. Pulmonary radiologic findings in common variable immunodeficiency: clinical and immunological correlations. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014 Oct;113(4):452–9.
43. for the Chest CT in Antibody Deficiency Group, Schütz K, Alecsandru D, Grimbacher B, Haddock J, Bruining A, et al. Imaging of Bronchial Pathology in Antibody Deficiency: Data from the European Chest CT Group. *J Clin Immunol.* 2019 Jan;39(1):45–54.
44. Maglione PJ. Chronic Lung Disease in Primary Antibody Deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2020 Aug;40(3):437–59.
45. Milota T, Bloomfield M, Parackova Z, Sediva A, Bartunkova J, Horvath R. Bronchial Asthma and Bronchial Hyperresponsiveness and Their Characteristics in Patients with Common Variable Immunodeficiency. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;178(2):192–200.
46. Farmer JR, Ong MS, Barmettler S, Yonker LM, Fuleihan R, Sullivan KE, et al. Common Variable Immunodeficiency Non-Infectious Disease Endotypes Redefined Using Unbiased Network Clustering in Large Electronic Datasets. *Front Immunol.* 2018 Jan 9;8:1740.
47. Bjelac JA, Blanch MB, Fernandez J. Allergic disease in patients with common variable immunodeficiency at a tertiary care referral center. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018 Jan;120(1):90–2.
48. Rubin L, Shamriz O, Toker O, Kadish E, Ribak Y, Talmon A, et al. Allergic-like disorders and asthma in patients with common variable immunodeficiency: a multi-center experience. *J Asthma.* 2022 Mar 4;59(3):476–83.
49. Song J, Lleo A, Yang GX, Zhang W, Bowlus CL, Gershwin ME, et al. Common Variable Immunodeficiency and Liver Involvement. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018 Dec;55(3):340–51.
50. Pranskaitytė E, Blažienė A. Žurnalo Internistas priedas. Alergija. Astma. Imunologija. 2021 Nr. 1 (12). :7–11.
51. Ameratunga R, Brewerton M, Slade C, Jordan A, Gillis D, Steele R, et al. Comparison of Diagnostic Criteria for Common Variable Immunodeficiency Disorder. *Front Immunol* [Internet]. 2014 Sep 15 [cited 2022 May 4];5. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2014.00415/abstract>

52. Albin S, Cunningham-Rundles C. An update on the use of immunoglobulin for the treatment of immunodeficiency disorders. *Immunotherapy*. 2014 Oct;6(10):1113–26.
53. Muşabak U, Erdoğan T. Clinical features and immunoglobulin replacement therapy outcomes of adults with common variable immunodeficiency: a single centre experience. *Turk J Med Sci*. 2021 Oct 21;51(5):2427–36.
54. Hsu LI, Chen JW, Lin DT, Hung YS, Hou SM. Clinical use of intravenous immunoglobulin in Taiwan: A 10-year population study. *J Formos Med Assoc*. 2021 Oct;120(10):1921–5.
55. Shrestha P, Karmacharya P, Wang Z, Donato A, Joshi AY. Impact of IVIG vs. SCIG on IgG trough level and infection incidence in primary immunodeficiency diseases: A systematic review and meta-analysis of clinical studies. *World Allergy Organ J*. 2019 Oct;12(10):100068.