

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

**Cronkhite-Canada sindromas: klinikinio atvejo pristatymas ir literatūros
apžvalga**

Cronkhite-Canada Syndrome: Case Report and Literature Review

Kamilė Grušnytė VI kursas, 5 grupė

Klinikinės medicinos institutas
Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika

Darbo vadovas

dr. Laura Mašalaitė

Katedros arba Klinikos vadovas

prof. (HP) dr. Kęstutis Strupas

2024-05-08

Studento elektroninio pašto adresas: kamile.grusnyte@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRUMPOS.....	1
SANTRAUKA.....	1
SUMMARY.....	2
1. ĮVADAS	3
2. KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS.....	5
3. LITERATŪROS APŽVALGA.....	10
3.1. Cronkhite-Canada sindromo epidemiologija, etiologija ir patogenezė.....	10
3.1.1. Epidemiologija.....	10
3.1.2. Etiologija ir patogenezė.....	11
3.2. Cronkhite-Canada sindromo diagnostika.....	15
3.2.1. Klinikinė išraiška.....	15
3.2.2. Klasifikacija.....	16
3.2.3. Tyrimai.....	19
3.3. Cronkhite-Canada sindromo diferencinė diagnostika.....	21
3.4. Cronkhite-Canada sindromo gydymas.....	22
3.5. Cronkhite-Canada sindromo komplikacijos.....	26
3.6. Cronkhite-Canada sindromas Lietuvoje.....	27
3.7. Cronkhite-Canada sindromo profilaktika ir prognozė.....	27
4. IŠVADOS.....	28
LITERATŪRA.....	
PRIEDAI.....	

SANTRUMPOS

1

5-ASA – 5-aminosalicilinė rūgštis

5-HT – 5-hidroksitriptaminas, serotoninas

A

AD – autosominis dominantinis

ANA – antinukleariniai antikūnai

BKT – bendras kraujo tyrimas

BŠT – bendras šlapimo tyrimas

CCS – Cronkhite-Canada sindromas

CRB – C reaktyvus baltymas

FKS – fibrokolonoskopija

GI – gastrointestinis

GKK – gliukokortikosteroidai

HKMP – hipertrofinė kardiomiopatija

HP – hamartomatozinė polipozė

JAV – Jungtinės Amerikos Valstijos

KA – krūtinės angina

KT – kompiuterinė tomografija

KŠL – koronarinė širdies liga

NNF- α – naviko nekrozės faktorius-alfa

VEGDS – videoezofagogastroduodenoskopija

VMKL – VšĮ Mykolo Marcinkevičiaus ligoninė

VUL SK – Vilniaus Universiteto ligoninė Santaros klinikos

VT – virškinamasis traktas

UŽL – uždegiminė žarnyno liga

SŠSE – siauro šviesos spektro endoskopija

SŽ – storoji žarna

ŠN – širdies nepakankamumas

TLK-10-AM – Tarptautinė statistinė ligų ir sveikatos sutrikimų klasifikacija, dešimtas leidimas, Australijos modifikacija

PAH – pirminė arterinė hipertenzija

PV – prieširdžių virpėjimas

SANTRAUKA

Cronkhite-Canada sindromas yra labai retas, nepaveldimas susirgimas, pasaulyje pasireiškiantis santykiu 1 atvejis 1 milijonui gyventojų per metus (1–3). Ligos etiologija iki šiol nėra žinoma, tačiau dėl teigiamo atsako į gydymą steroidais bei, dažnu atveju, teigiamų imunologinių žymenų, daroma prielaida, jog tai autoimuninės kilmės susirgimas (1,4–20). Sindromas dažniausiai pasireiškia vyresniems nei 50 metų, dažniau vyrams (21,22). Nuo 1955 m. publikuota tik kiek daugiau nei 500 straipsnių, tad išplėstinių klinikinių tyrimų stoka apsunkina tinkamą diagnostikos ir gydymo taktikų parinkimą (5,20,22–24). Pagrindiniai pasireiškiantys simptomai yra virškinamojo trakto, išskyrus stemplę, daugybiniai, įvairios morfologijos polipai ir ektoderminiai požymiai: alopecija, odos hiperpigmentacija bei nagų patologijos (2,12,25,26). Sindromo diagnostika remiasi klinikiniais simptomais, laboratoriniais, endoskopiniais ir gastrointestinio trakto polipų histopatologiniais tyrimų rezultatais (19,22,27). Gydymo pagrindas – gliukokortikosteroidai, dažnai skiriami kartu su imunomodulatoriais, maisto papildais, elektrolitais, mikroelementais, skysčių terapija, rūgštingumą mažinančiais medikamentais bei antibiotikais. Kombinuota terapija skiriama siekiant ilgalaikės ligos remisijos ir mažo atkryčių dažnio (19).

Pirmasis Cronkhite-Canada sindromo Lietuvoje atvejis buvo publikuotas 2013 metais (28). Šiame darbe pateikiamas antrasis ligos atvejis Lietuvoje. Aprašomas lietuvių kilmės, vyriškos lyties pacientas, sėkmingai gydomas ir nuosekliai stebimas Vilniaus Universiteto ligoninės Santaros klinikose nuo 2014 metų.

Pasaulyje pacientų, sergančių Cronkhite-Canada sindromu, prognozė ir bendras išgyvenamumas palaipsniui gerėja, tačiau vis dar itin svarbu gilinti žinias apie pačią ligą, efektyvesnę diagnostiką bei gydymą.

Raktiniai žodžiai: *Cronkhite-Canada sindromas, gastrointestinė polipozė, hamartomatiniai polipai, hiperplastiniai polipai, uždegiminiai polipai, alopecija, odos hiperpigmentacija, onichodistrofija.*

Key words: *Cronkhite-Canada syndrome, gastrointestinal polyposis, hamartomatous polyps, hyperplastic polyps, inflammatory polyps, alopecia, hyperpigmentation, onychodystrophy.*

SUMMARY

Cronkhite–Canada syndrome is a rare non-hereditary disease. It occurs worldwide at a rate of 1 case per 1 million people per year (1–3). The etiology of the disease is still unknown, but due to the positive response to steroid therapy and, often, positive immunological markers, it is presumed to be an autoimmune disorder (1,4–20). Manifestation age of the syndrome is over 50 years old and it occurs predominantly in males (21,22). Since 1955, only more than 500 articles have been published (5,20,22–24). The main presenting symptoms are multiple gastrointestinal polyps of various morphologies and ectodermal features: alopecia, skin hyperpigmentation, and nail abnormalities (2,12,25,26). Diagnosis of the syndrome is based on clinical symptoms, laboratory, endoscopic, and histopathological results of gastrointestinal polyps. Treatment consists of glucocorticosteroids, often prescribed with immunomodulators, dietary supplements, electrolytes, microelements, fluid therapy, acid blockers and antibiotics (16). Combined therapy is administered to achieve long-term disease remission and reduce the frequency of recurrences (19).

The first case of Cronkhite-Canada syndrome in Lithuania was published in 2013 (28). This paper presents the second case of this disease in Lithuania. It describes a Lithuanian male patient who has been successfully treated and consistently monitored at Vilnius University Hospital Santaros Clinics since 2014.

The prognosis and overall survival of patients with Cronkhite-Canada syndrome are gradually improving worldwide but it is still crucial to deepen knowledge about the disease itself, improve diagnostics and enhance treatment effectiveness.

Key words: *Cronkhite-Canada syndrome, gastrointestinal polyposis, hamartomatous polyps, hyperplastic polyps, inflammatory polyps, alopecia, hyperpigmentation, onychodystrophy.*

1. ĮVADAS

Prieš šešis dešimtmečius, 1955 metais, du JAV gydytojai – *Leonard Wolsey Cronkhite* ir *Wilma Jeanne Canada* – žurnale *The New England Journal of Medicine* aprašė dvejų pacienčių ligos atvejus. Abu jie susiję su iki tol literatūroje neminētu sindromu, kurio gydytojams stabilizuoti nepavyko ir pacientės mirė per 8 mėnesius nuo diagnozės. Teigiamai gydymo eigai sunkumų galėjo kelti neaiškus klinikinių radinių spektras: neadenomatoziniai, hamartomatoziniai, cistiniai polipai gastrointestiniame (GI) trakte, ektoderminės odos, nagų, plaukų anomalijos (angl. *abnormalities*), ir panašių susirgimų pavyzdžių informacijos stygius (7,22,25,60). Vis randantis unikalaus sindromo atvejų, 1966 metais autoriai *Jarnum* ir *Jensen* suteikė jam eponimą – Cronkhite-Canada sindromas (6,22). Iki šių dienų literatūroje minimi tik kiek daugiau nei 500 šio sindromo atvejų (5,8,11,13,16,21,32,35,46). Bene visos publikacijos aprašo pavienius, netęstinius, nedetalius pranešimus, kurių informacija neatnaujinama, neorganizuojamos išplėstinės sisteminės analizės ir analizuojama literatūra naujausiuose pranešimuose kartojasi metai iš metų. Liga yra išplitusi pasauliniu lygiu, dažniu 1 : 1 000 000 (1,2). Labiausiai paveiktos geografinės zonos, ne eilės tvarka, yra Europa, Jungtinės Amerikos Valstijos (JAV) bei Azija (22). Iš visų aprašytų atvejų, net 75% nustatyti Japonijoje, kurioje dažnis siekia 3,7 : 1 000 000 (5,20,22).

Remiantis naujausiais literatūros šaltiniais, vidutinis ligos pasireiškimo amžius yra 59 – 60 metų, vyrai serga kiek dažniau nei moterys (3:2) (21,22). Ligos etiologija iki šiol nėra aiški. Dėl teigiamo atsako į gydymą gliukokortikosteroidais (GKK), daroma prielaida, jog tai autoimuninės kilmės susirgimas, kuriam, galimai, įtakos turi stresas (2,6,7,10,25,29,34,37,41,50–53,57). Pagrindiniai CCS simptomai yra sunkiai kontroliuojamas viduriavimas, svorio kritimas, pilvo skausmas, hematochezija (kraujingos išmatos), pykinimas, vėmimas, skonio pokyčiai (disgeuzija), plaukų slinkimas (alopecija), nagų deformacija, odos hiperpigmentacija plaštakose, pėdose, veide bei kakle (2,12,25,26). Nors pastarieji simptomai būdingi didžiajai daugumai CCS atvejų, tokia ligos išraiška nesuteikia pakankamai informacijos – konkretaus algoritmo CCS diagnozei nustatyti nėra. Būtina ištirti kiekvieną paveiktą zoną pagal galimas priežastis taikant išsamią diferencinę diagnostiką. Dažniausiai susirgimas prasideda nuo GI simptomų, o ekstra-GI simptomai seka po savaičių ar mėnesių, tačiau kiekvienu atveju galimos įvairios simptomų manifestacijos variacijos (22). Į diferencinės diagnostikos sąrašą įtraukiami polipoziniai susirgimai yra: hamartomatinės polipozės (HP) sindromai (*Peutz–Jeghers* sindromas, juvenilinė polipozė, PTEN hamartomatinis navikinis sindromas (angl. *Phosphatase and tensin homolog (PTEN) hamartoma tumor syndrome*), šeiminis adenomatinis sindromas, *Cowden*’o sindromas, infiltracinis neoplastinis procesas, infekcinės kilmės patologija, sporadinės difuzinės polipozės, *Menetrier*’s liga, *Gardner*’io sindromas, *Turcot*’o sindromas (2,5,17,21,22,61). Taip pat, *Schulte* ir kt. bendraautoriai nurodo diferencijuoti nuo baltymų

netekimo enteropatijų (lėtinė uždegiminė žarnų liga, *Whipple 's'o* liga) bei žarnyno limfangiektazijos (21). Nėra išskirto vieno ligą patvirtinančio tyrimo, diagnostika remiasi klinikinių, endoskopinių ir virškinamojo trakto (VT) polipų histopatologinių tyrimų rezultatais (19,22,27). Pagal 2023 m. *Pham* ir kt., pirmo pasirinkimo gydymo taktika, kuri aprašoma bene kiekviename nagrinėtame šaltinyje, yra gliukokortikosteroidai ir imunomodulatoriai. Neatsietina gydymo dalis – chirurginės GI operacijos, reikalingos kontroliuoti CCS komplikacijas (19). Ankstesniuose šaltiniuose dažnai cituojamame 1982 m. *Daniel* ir kt. straipsnyje numatomas 5-ių metų mirštamumas siekė 55% dėl greito ligos progresavimo ir sukiamų komplikacijų. Tobulėjant diagnostikos ir gydymo galimybėms vis daugiau pacientų pavyksta pasiekti ilgalaikę remisiją ir pagerinti bendrą išgyvenamumą. 2020 m. *Shuang* ir kt. aprašė vieno centro tyrimą su 31-u pacientu – jo išvadose pateiktas pagerėjęs 5-ių metų bendrą išgyvenamumas iki 87% (24,55). CCS literatūroje pateikiamas kaip aukšto mirtingumo patologija. Įvertinus medicinos ir technologijų pažangą, matoma, kad CCS gali būti kontroliuojamas. Svarbu ankstyva diagnostika, gliukokortikosteroidais grįstas gydymas, reguliari endoskopinė GI patikra, novatoriškų gydymo taktikų taikymas bei bendradarbiavimas tarp centrų, susiduriančių su šios ligos atvejais.

Šiame darbe aprašomas Vilniaus Universiteto ligoninės Santaros klinikose (VUL SK) gydomas 63 m. vyriškos lyties pacientas, kuriam prieš 10 metų diagnozuotas Cronkhite-Canada sindromas.

Literatūros šaltinių pasirinkimo kriterijai: literatūros apžvalgai atrinkti patikimi šaltiniai remiantis jų aktualumu, citavimų kiekiu ir aukštą citavimo rodiklį (angl. *impact factor*) turinčiais žurnalais. Darbe pateikiama informacija publikuota aukštą citavimo rodiklį turinčiuose medicininiuose žurnaluose: *The American Journal of Gastroenterology*, *Journal of Digestive Diseases*, *World Journal of Clinical Cases*, *The New England Journal of Medicine*, *BMC gastroenterology*, *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, *ACG Case Reports Journal*, *International Journal of Colorectal Disease*, *Clinical and Translational Gastroenterology* ir t.t. Cituojami straipsniai yra iš žurnalų, saugomų *Clarivate Analytics Web of Science* duomenų bazėje. Didžioji dauguma šaltinių yra ne senesni nei 10 metų, o senesni darbe naudoti šaltiniai yra svarbūs dėl informacijos stokos ir pateikiami kaip pavyzdys parodyti besitęsiantį istorinį sindromo unikalumą, taip pat, tai pagrindiniai literatūros šaltiniai, vis dar cituojami naujausiuose straipsniuose. Darbe aprašomas itin retas sindromas, todėl pastebėtas didelis patikimos, profesionaliai išanalizuotos ir ilgalaikiais tyrimais grįstos informacijos trūkumas. *PubMed* paieškoje įvedus „*Cronkhite-Canada syndrome*“ bei nustčius 10 metų laikotarpį rezultatuose pateikiami 2763 rezultatai. Darbe remtasi 135 publikacijomis, reikalingomis literatūros analizei. Šaltinių paieškai ir citavimui naudotos *PubMed*, *Clinical Key* ir *UpToDate* duomenų bazės.

2. KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

Ligos pradžia 2014 m. birželio/liepos mėn.

Pacientas (53 m.) skundžiasi dažnu tuštinimusi (15 – 20 k./parą), žymiu svorio kritimu (10 kg per 3 mėn.), bendru silpnumu, plaukų slinkimu, pigmentiniu bėrimu ir nagų nykimu, nedidelėmis periferinėmis edemomis kojose. Būklė pablogėjo prieš 3 mėn., kai atsirado minėti simptomai. Objektiviai vertinant: hemodinamiškai stabilus, arterinis kraujo spaudimas 110/80 mmHg, širdies susitraukimų dažnis – 90 k./min., širdies veikla aritmiška; plaučiuose – alsavimas vezikulinis, be karkalų; neurologinė būklė be pakitimų; nekarščiuoja; odoje seni, pigmentiniai bėrimai pilvo srityje, rankų nagų onicholizė; pilvas minkštas, palpuojant neskausmingas; nedidelės periferinės edemos kojose. Liepos mėn. gydytas VšĮ Mykolo Marcinkevičiaus ligoninėje (VMKL) Vidaus ligų ir Gastroenterologijos skyriuje.

TYRIMAI (VMKL).

- **Fibrokolonoskopija (FKS):** nustatytas deformuotas storosios žarnos spindis, daugybiniai pseudopolipoidiniai dariniai, su kraujosruvomis. Paimta biopsija.
- **Histologijos atsakymas:** hiperplastiniai storosios žarnos polipai, uždegimas, erozijos, nemažai makrofagų ir eozinofilų.
- **Kompiuterinė tomografija (KT):** be patologinių pakitimų.

GYDYMAS (VMKL). Sulfasalazinu, Metronidasoliu. Būklei pagerėjus išleistas ambulatoriniam gydymui, numatytas chirurginis polipozės gydymas Vilniaus Universiteto Onkologijos Institute 2014 m. rugpjūčio mėn., tačiau sukarščiavo ir neatvyko.

2014 m. rugsėjo mėn. pacientas sukarščiavo pakartotinai, bendra savijauta žymiai pablogėjo, todėl atvyko į VUL SK priėmimo skyrių. Konsultuotas budinčio chirurgo, ūmios chirurginės patologijos nenustatyta. Hospitalizuotas į VUL SK Hepatologijos ir Gastroenterologijos skyriaus II-ą poskyrį ištyrimui ir gydymui.

Iš gyvenimo anamnezės žinoma: cukrinis diabetas (-), tuberkuliozė (-), gelta (+). Prieš ~ 20 m. diagnozuota koronarinė širdies liga (KŠL), stabili įtampos III klasės krūtinės angina (KA). Permanentinis prieširdžių virpėjimas (PV), tachisistolinė forma. Pirminė arterinė hipertenzija (PAH), II* arterinio kraujo spaudimo (AKS) padidėjimas, labai didelės rizikos grupės. Hipertrofinė kardiomiopatija (HKMP). Širdies nepakankamumas (ŠN) B stadija. Vartoja *tab. Warfarini* (5 mg vakarais), *tab. Torasemidi* (10 mg ryte). Antihipertenzinius, antiaritminius ir kitus vaistus vartoja nereguliariai. Alergiją vaistams neigia. Darbingas 40 proc.

LABORATORINIAI TYRIMAI. Uždegiminiai rodikliai nežymiai padidėję. Sumažėjęs albumino kiekis, tačiau gydymo eigoje palaipsniui didėja. Kiti rodikliai normos ribose (**1, 2, 3 lentelė**).

<i>Bendras kraujo tyrimas (BKT), serumas</i>					
2014 m.	09-03	09-15	09-18	11-06	N*
WBC (*10 ⁹ /l)	10,21	8,46	6,58	<u>13,06</u>	4,0-9,8
NEU (*10 ⁹ /l)	7,30	5,75	3,90	<u>9,97</u>	1,5-7,0
RBC (*10 ¹² /l)	4,87	4,50	4,32	4,35	4,3-5,8
HGB (g/l)	179	161	156	159	128-160
HCT (l/l)	0,496	0,469	0,449	0,447	0,40-0,48
PLT (*10 ⁹ /l)	121	355	296	350	150-370

1 lentelė

<i>Biocheminis kraujo tyrimas, serumas</i>						
2014 m.	09-03	09-08	09-12	09-18	11-06	N**
CRB (mg/l)	<u>32,2</u>	-	-	<u>42,6</u>	0,6	≤ 5
Albuminas (g/l)	<u>27,3</u>	-	-	<u>25,5</u>	<u>33,4</u>	35-52
Kalis (mmol/l)	<u>3,7</u>	4,4	4,7	4,5	4,8	3,8-5,0
Natris (mmol/l)	139	146	144	142	145	134-145
Chloras (mmol/l)	<u>97</u>	105	101	102	102	98-107

2 lentelė

<i>Krešėjimo tyrimas (koagulograma), serumas</i>								
2014 m.	09-03	09-09	09-12	09-15	09-18	09-22	11-06	N**
INR	<u>3,15</u>	1,11	1,04	1,25	2,21	3,58	1,65	2,0-3,0
SPA (%)	<u>15</u>	79	90	<u>62</u>	<u>25</u>	<u>13</u>	<u>38</u>	70-130
ADTL (s)	<u>54,2</u>	<u>40,5</u>	<u>41,7</u>	<u>44,6</u>	<u>59,3</u>	<u>47,1</u>	-	28-40

3 lentelė

N* – 2022 m. VŠĮ VUL SK Laboratorinės Medicinos Centro, Hematologijos ir bendrosios citologijos laboratorijos pamatinių biologinių verčių intervalai ir klinikinių sprendimų ribos.



N** – 2023 m. VŠĮ VUL SK Laboratorinės Medicinos Centro, Infekcinių ligų ir Tuberkuliozės laboratorijos pamatinių biologinių verčių intervalai ir klinikinių sprendimų vertės.

Bendras šlapimo tyrimas. Be pakitimų.


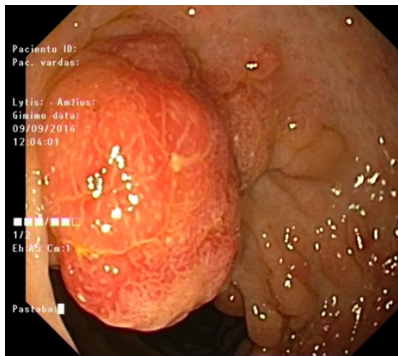
Išmatų tyrimas. Reakcija susekti kraujui teigiama. Kita be pakitimų.

INSTRUMENTINIAI TYRIMAI.

- **Virškinimo sistemos ir inkstų sonoskopijos rezultatai** – netolygus kepenų suriebėjimas. Lokaliai išplėsti kairės kepenų skilties latakai.
- **Videoezofagogastroduodenoskopija (VEGDS)** – skrandžio ir dvylikapirštės žarnos pseudopolipai, B refluksezofagitas. Paimta biopsija iš 3 skirtingų vietų.
 - **Histologinis tyrimas:** 1. Dvylikapirštės žarnos bioptatuose židininė gleivinės hiperplazija. 2. Hiperplastinis polipas skrandžio antralinės dalies gleivinėje (**1 pav.**). *H.pylori* (-). 3. Hiperplastinis polipas skrandžio kūno gleivinėje. *H.pylori* (-) (**2 pav.**).

2014 – 09 – 09	
	
1 paveikslas. VEGDS skrandžio kūnas ir didžioji kreivė.	2 paveikslas. VEGDS skrandžio antralinė ir prepiliorinė sritis.

- **Fibrokolonoskopija (FKS)** – Žarna paruošta gerai, sienelės elastingos, išsipučia gerai, klubinėje žarnoje matomų pakitimų nėra, visoje SŽ daugybiniai iki 3,0 cm dydžio plačiu pagrindu, raudoni, minkšti polipai. Atlikta biopsija iš klubinės, aklosios, kylančiosios, skersinės, nusileidžiančiosios, riestinės ir tiesiosios žarnos. Išvada: SŽ polipozė. Paimta biopsija iš 7 skirtingų vietų.
 - **Histologinis tyrimas:** 1. Nespecifiniai, aktyvūs uždegiminiai pakitimai klubinės žarnos gleivinėje. 2. Aklosios, kylančiosios, skersinės, nusileidžiančiosios, riestinės ir tiesiosios žarnų uždegiminiai polipai (**3 pav.**).

2014 – 09 – 09	
	

3 paveikslas. FKS uždegiminiai polipai.

Gydymas hospitalizacijos metu: režimas IV, dieta Pl. Infuzoterapija, *pulv. CaCO₃ 0,5x3, tab. Warfarini 4,5 mg→6 mg, tab. Torasemidi 10 mg, tab. Loperamidi 2 mg 3 tab./d., sol. Fraxiparini 0,3 VV 2 k./d., tab. Metoprololi 50 mg 2 k./d., tab. Metronidasoli 0,25 mg 4 k./d., tab. Prednisoloni 10 mg x 2 (6 d.), tab. Omeprasoli 20 mg 1 k./d.*

Būklės dinamika: laikantis paskirto gydymo, tuštinimosi dažnis sumažėjo iki 2-3 k./para. Nekarščiuoja. Įvertinus paciento bendrą būklę, klinikinę eigą, tyrimų duomenis pritarta Chronkhite-Canada sindromo diagnozei. Paskiriamas gydymas ir ambulatorinė priežiūra, patikra po mėnesio.


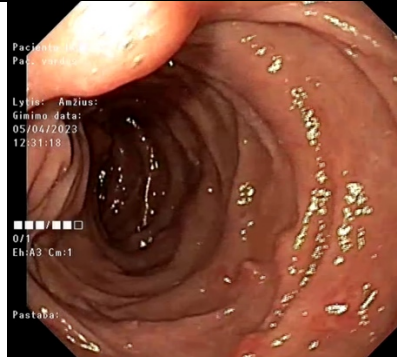
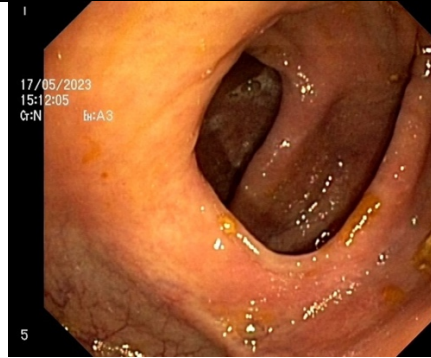
Gydymo rekomendacijos: 1. *Tab. Prednisoloni 10 mg x2 k./d., po savaitės dozę mažinti po pusę tabletės per savaitę iki palaikomosios 10 mg dozės;* 2. *Pulv. CaCO₃ 0,5 g;* 3. *Caps. Omeprasoli 20 mg 1 k./d.;* 4. *Tab. Warfarini 2,5 mg→ 5 mg;* 5. *Tab Torasemidi 10 mg kas 2-ą dieną;* 6. *Tab. Loperamidi 2 mg 3 tab./d.;* 7. *Tab. Metoprololi 50 mg 2k./d.*

LIGOS EIGA.

- 2014 m. lapkričio mėn. ambulatorinis vizitas: bendra savijauta dinamikoje geresnė tuštinasi 5-6 k./d., be kraujo, ataugo nagai, nebeslenka plaukai. Tęsiamas paskirtas gydymas, *Tab. Prednisoloni 10 mg x1 k./d.;* paskirti *Protifar* milteliai, kaip papildomas baltymų šaltinis.
- 2015 m. kovo mėn. be gydytojo kontrolės nutraukė gydymą *Tab. Prednisoloni*, kliniškai būklė nepablogėjo, gydymas nebuvo tęsiamas.
- 2015 m. gruodžio mėn. netęsiant gydymo būklė pablogėjo – vargina pykinimas, pilvo skausmai, nėra apetito, mažėja svoris; tuštinasi įvairiai (iki 8 k./d.), kraujo nestebi. VEGDS – daugybiniai susiliejęs poilpoidiniai dariniai skrandyje ir dvylikapirštėje žarnoje. Biopsija – hiperplastiniai skrandžio polipai su paviršinio epitelio erozijomis. *H. pylori* (-). Pilvo echoskopija: Hepatosteatozė. Nefunkcionuojanti tulžies pūslė. Tyrimai – vėžio žymuo CA 19-9 (kU/l) – 5,8 (Norma: <37 kU/l (62)). Gydymas – gražinamas buvęs gydymas *Tab. Prednisoloni 20 mg/d.,* mažinant iki 10 mg ir nenutraukiant, kalcio preparatai.
- 2016 m. būklė stabili vartojant *Tab. Prednisoloni 5 mg/d.* VEGDS ir FKS tyrimų rezultatai be naujų pakitimų nuo anksčiau darytų tyrimų. Tęsiamas gydymas *Tab. Prednisoloni 5 mg/d.* (nenutraukiant); *Tab. Pantoprazoli 20 mg/d.;* *Pulv. CaCO₃ 1000 mg/d.*
- 2017 m. kontrolė: *Tab. Prednisoloni 5 mg/d.* Kūno masė padidėjo ~ 10 kg nuo gydymo prednizolonu pradžios. Tuštinasi 1 k./d. be patologinių priemaišų. Gydymo eigoje pagerėjo nagų būklė, ataugo plaukai alopecijos zonose. Tyrimai be pakitimų. Tęsiamas gydymas *Tab. Prednisoloni 5 mg/d.*

- 2018 m. būklė stabili, be dinamikos. Tęsiamas gydymas *Tab. Prednisoloni 5 mg/d.*; *Pulv. CaCO₃ 1000 mg/d.*
- 2019 m. savijauta gera; pamažintas *Tab. Prednisoloni* iki 2,5 mg/d., būklė nepablogėjo, svarstyta azatioprino skyrimas – nuspręsta neskirti. Tyrimai be dinamikos. Tęsiama esama *Tab. Prednisoloni 5 mg/d.* dozė, kalcio preparatai.
- 2021 m. instrumentiniai tyrimai be naujų pakitimų nuo senesnių rezultatų. Imunologiniai tyrimai – IgG4 8,19 g/l (Norma: ≤1,35 g/l (63)).
- 2022 m. būklė be dinamikos, stabili. Atlikta SŽ polipektomija, atliktas histologinis tyrimas, nustatyti – uždegiminis, plokščiasis dantytasis pažeidimas, tubulinė adenoma, kloakogeninis – polipų tipai. Imunohistocheminio tyrimo aprašyme polipai: MLH1 (+) (mutacijų taisymo genas), išlaikyta reakcija bazinėse kriptų dalyse. Mažinama *Tab. Prednisoloni* dozė iki 2,5 mg/d.

2023 m. savijauta stabiliai gera, klinikinis atsakas gautas: tuština 1 k./d. be patologinių priemaišų, pagerėjo nagų trofika, ataugo nagų plokštelės, plaukai, kūno masė stabili. Gretutiniai susirgimai – lėtinis PV, PAH, ŠN; alerginė astma; idiopatinė podagra. Laboratoriniai tyrimai be pakitimų. Karcinoembrioninis antigenas (CEA) (mkg/l): 3,2 (Norma: ≤3 mkg/l, rūkantiems <5 mkg/l (64)); Vėžio žymuo CA 19.9 (kU/l): 2,77. VEGDS ir FKS teigiama dinamika (**4, 5, 6 pav.**). Histopatologijos diagnozė: Gastroezofaginės jungties tipo gleivinė su foveoline hiperplazija ir minimalia lėtine uždegimine infiltracija: atsižvelgiant į klinikinius duomenis, pokyčiai gali būti suderinami su foveoline/gastrine metaplazija dvylikapirštės žarnos gleivinėje. *H.pylori* (-). Tęsiamas gydymas *Tab. Prednisoloni 2,5 mg/d.*; *Tab. Rabeprazole 20 mg*; dieta, svorio, lipidų, kepenų žymenų, AKS, glikemijos kontrolė. Gastroenterologo kontrolinė konsultacija po 1 metų.

2023 – 04 – 05	2023 – 04 – 05	2023 – 05 – 17
		
<p>4 paveikslas. VEGDS skrandis.</p>	<p>5 paveikslas. VEGDS dvylikapirštė žarna.</p>	<p>6 paveikslas. FKS be pakitimų.</p>

3. LITERATŪROS APŽVALGA

3.1. CRONKHITE-CANADA SINDROMO EPIDEMIOLOGIJA, ETIOLOGIJA IR PATOGENEZĖ

3.1.1. EPIDEMIOLOGIJA

Cronkhite-Canada sindromas, kaip jau minėta, yra labai retas susirgimas, pasaulyje pasireiškiantis santykiu 1 atvejis 1 milijonui gyventojų per metus (1–3). Iš kiek daugiau nei 500 publikuotų straipsnių tarp visų etninių grupių, du trečdaliai atvejų aprašoma japonų populiacijoje (5,20,22–24). CCS simptomų pasireiškimo amžius 50–60 metai, dominuoja 1,5 karto dažniau tarp vyriškos lyties individų (21–23). Išnagrinėtuose šaltiniuose pagrindas yra JAV ir Azijos regionai. Šią išvargą patvirtina 1995 m. *Goto* straipsnis, kuriame detalai apžvelgiama 154 aprašytų atvejų (110 Japonijoje, 16 JAV ir Kanadoje) (65). Naujų šaltinių su atnaujinta išsamia pasauline statistika iki šiol nepublikuota, tačiau visuose cituojamuose straipsniuose akcentuojamas didelis susirgimų dažnis Japonijoje. Galbūt, tai galėtų turėti sąsajų su griežta, tačiau neaktyviai propaguojama, prevencijos programa dėl nemažėjančio skrandžio ir storosios žarnos (SŽ) vėžinių susirgimų skaičiaus. Skrandžio vėžys užima antrą, storosios žarnos trečią vietą pagal vėžinių susirgimų dažnį Japonijoje, todėl patikros vykdomos kas dvejus ir vienerius metus atitinkamai. (66,67) JAV duomenimis, tik 63% gyventojų žino ir dalyvauja kolorektalinio vėžio prevencinėse programose ar reguliariai tikrinasi dėl panašių susirgimų (68). Tikslios informacijos pateikiama nėra, todėl tai yra tik retorinės išvargos.

Siekta gauti informacijos dėl ligos atvejų Lietuvoje. Kreiptasi į Higienos Institutą (HI) dėl nurodyto TLK-10-AM ligos kodo paciento istorijoje, K63.58. Cronkhite-Canada sindromas, tačiau šis kodas Tarptautinių ligų kodų sistemoje apibrėžiamas – K63.58 *Kitas storosios (gaubtinės) žarnos polipas. Hiperplazinis polipas*. CCS atskiro kodo neturi, literatūroje koduojama taip pat arba D12.6. *Storosios (gaubtinės) žarnos gerybinis navikas, nepatikslingas*. Atnaujintame TLK-11 turėtų būti atskiras kodas CCS – LD27.01. Pateikiama gauti 2018 – 2022 m. HI duomenys pagal TLK-10-AM K63.58 (7 pav.). 2018 m. Lietuvoje (pagal Oficialios Statistikos Portalą) gyveno 2 mln. 808 tūkst. 900 gyventojų, K63.58 (pagal TLK-10-AM) atvejų skaičius siekė 1178, tad tų metų atvejų santykis 41,9 : 1 000 000. 2022 m. sergančių asmenų žymiai padidėjo iki 3018 (LR populiacija 2 mln. 806 tūkst.) ir santykis siekė 107,6 : 1 000 000 (69).

Higienos instituto duomenys, paskaičiuoti iš Privalomojo sveikatos draudimo informacinės sistemos (PSDF IS)					
Sergantys asmenys (ligotumas) - asmenų, kuriems ambulatorinėse ar stacionarinėse asmens sveikatos priežiūros įstaigose yra užregistruota bent viena liga, skaičius. Įskaitomos visos diagnozės, užregistruotos ambulatorinėse ar stacionarinėse sveikatos priežiūros įstaigose, išskyrus siuntimo diagnozes, bei visos diagnozės esančios mirties liudijime.					
	2018	2019	2020	2021	2022
K63.58 Kitas storosios (gaubtinės) žarnos polipas. Hiperplazinis polipas	1178	1363	1163	2018	3018

7 paveikslas. Higienos Instituto duomenys pagal TLK-10-AM kodą K63.58.

3.1.2. ETIOLOGIJA IR PATOGENEZĖ

Visų šaltinių duomenimis, tiksli Cronkhite-Canada sindromo etiologija bei patogenezė dar vis nėra žinoma. Liga pasireiškia sporadiškai, todėl sunku rasti aiškias priežastines linijas, nes pateikiami tik pavieniai, netęstiniai atvejai, kuriuos sieja panaši klinikinė išraiška, tačiau laboratorinių, imunologinių, genetinių tyrimų rezultatai dažnai išskiria vieną ar kelis naujus nukrypimus nuo normos. Šiuo metu CCS dažniausiai traktuojamas kaip autoimuninės kilmės susirgimas, kuriam įtakos turi fizinis/psichologinis stresas, nuovargis, infekcijos, vitaminų trūkumas aplinkos veiksniai, *Helicobacter pylori* (*Hp*) infekcija, mitybos įpročiai, gretutiniai susirgimai, alerginės reakcijos į tam tikrus medikamentus (pvz.: peroralinį Tiroksiną ar tradicinės kinų medicinos preparatus) bei žarnyno mikrobiotos būklė (4,23,25,68). Imuninę sindromo kilmę sufleruoja asociacija su kitais autoimuniniais susirgimais (hipotiroidizmas, sisteminė raudonoji vilkligė, reumatoidinis artritas, skleroderma, membraninė nefropatija), padidėjęs serumo imunoglobulino (Ig) G4 kiekis, IgG4 plazminių ląstelių infiltracija polipuose ir teigiamas antinuklearinių antikūnų (ANA) testas (21,24,38,51,55,60,70). Šaltiniuose dažnai minima *Hp* infekcijos sąsaja su CCS. *Watanabe* ir kt. nustatė 54% *Hp* infekuotų CCS pacientų ir daugeliui jų būklė pagerėjo eradikavus *Hp* (23,51,71,72). Nagrinėjamame atvejyje buvo padidėję IgG4, o *Hp* ar ANA nerasta.

Generatyvinės mutacijos (angl. *germline mutations*), galimai, priskirtinos CCS. *Boland* ir kt. išplėstinės genomo analizės metu nustatė, kad *PRKDC* geno disfunkcija galėtų būti asocijuota su CCS dėl drastiškai teigiamo atsako į gydymą naviko nekrozės faktoriaus alfa (NNF- α inhibitoriais (Infliximabas) (73). *Zhao-Dong Li* ir kt. egzomo sekoskaitos duomenimis, CCS patogenezėi įtakos galėtų turėti *USP24*, *KCNQ5*, *FKBP10* genų mutacijos ir žymiai padidėjęs genų *HPSE2*, *SPATA7*, *ZC3H18* kopijų skaičius (74). Šie rezultatai vis dar reikalauja išsamaus genetinio ir epidemiologinio ištyrimo. Literatūroje aprašyti tik du šeiminiai CCS atvejai. Pirmasis publikuotas 2013 m. *Indian Journal of Gastroenterology* – 50 m. tėvo ir 22 m. sūnaus CCS atvejis, abejiems pacientams nustatyti

padidėję ANA ir IgG4 titrai (75). Antrasis – 2019 m. Kinijoje, kai CCS pasireiškė motinai ir vaikui su mutacija *APC* geno *C. 3921-3925delAAAAG (p. Ile1307fsX6)* lokuse (16). Teoriškai duomenys nėra statistiškai reikšmingi, tačiau gali būti naudingi šio reto ir kompleksinio susirgimo ateities tyrimams.

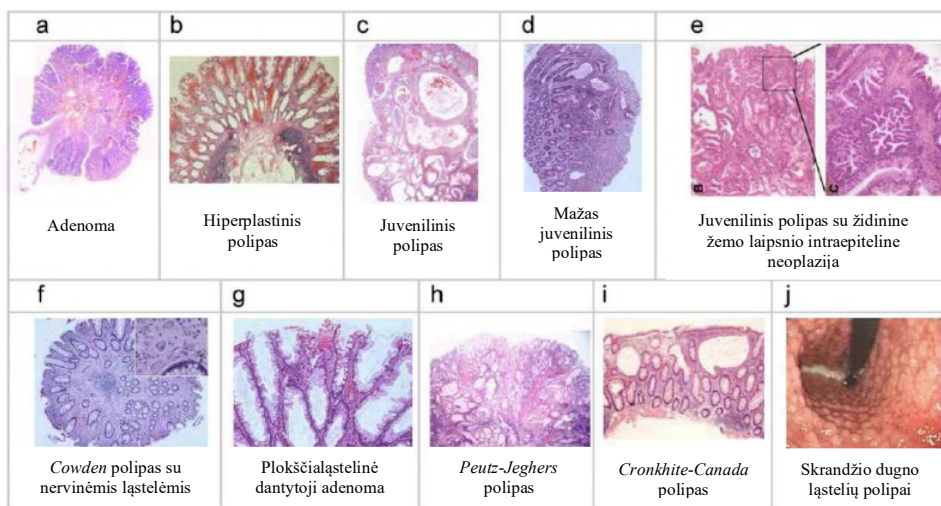
Kinų *Zhu* ir kt. 2021 m. RNA-Seq analizė nustatė inhibino beta A (*INHBA*) geną, kuris taip pat galėtų būti svarbus CCS. Jis susijęs su uždegimu, ląstelių proliferacija, diferenciacija, įvairių navikų, kaip ir GI, atsiradimu bei progresavimu. Imunohistochemijos rezultatai patvirtino padidėjusią *INHBA* ekspresiją CCS GI polipuose (21).

Naujausioje literatūroje publikuota 5-hidroksitriptamino (5-HT, serotonino) galima įtaka CCS. Pastebėta, jog CCS ląstelės turi padidėjusį 5-HT produkuojančių enteroendokrinių ląstelių kiekį ir aukštesnę žarnų epitelio proliferaciją. 5-HT svarbus uždegiminėms reakcijoms, serotonerginei ir cholinerginei reguliacijai (lėtinis viduriavimas), niacino (vitamino B3) sintezei (nagai, plaukai), melatonino gamybai (cirkadinio ritmo palaikymas), melanogenezei (hiperpigmentacija), psichologiniams susirgimams (depresija, nerimas). Visos minėtos sritys yra susijusios su CCS patogeneze bei ligos išraiška. 5-HT inhibicija (tyrimo metu pasirinkta levodopa ir triptofano hidroksilazės (TPH1) inhibitorius) ryškiai sustabdo epitelinių ląstelių proliferaciją ir regeneraciją. Keliami hipotezė, jog nespecifinės TPH inhibitorių izoformos galėtų būti ateities vaistas GI susirgimams su uždegiminiu komponentu. Tai yra dar viena sritis tirti sąsajas tarp 5-HT ir CCS progresavimo (14,74).

Ligos dinamiką suprasti nėra lengva, tačiau svarbu apžvelgti pagrindinius požymius.

GI polipai. Būdinga lokalizacija – skrandis ir storoji žarna, daugiau nei 50% atvejų aptinkama dvylikapirštėje bei plonojoje žarnoje, stemplėje pakitimai nebūdingi (23,24). Polipai išsidėsto tankiai, yra linkę susilieti (angl. *carpet-like distribution*). Polipų dydis skrandyje ir kolorektalinėje dalyje beveik nesiskiria, dažniausiai skiriasi forma. Skrandyje 88% polipų yra pasiskirstę tankiau nei SŽ, neiškilūs, plokšti (angl. *sessile serrated lesions*, SSL), didesni nei 15-20 mm gali būti arba SSL, arba turėti kojytę (18,1% >15 mm, 51,4% 5–10 mm, 30,5% <5 mm). Dvylikapirštėje žarnoje polipai išsidėstę rečiau, mažesni (<5 mm arba 5-10 mm). Kolorektaliniai polipai lyginant su likusia GI trakto dalimi būna kiek didesni (30,4% >15 mm, 44,6% 5-10 mm, 25% <5 mm), turi kojytę (8,56,75). Pradžioje buvo manoma, jog CCS yra hamartomatozinė polipozė, tačiau naujausiuose šaltiniuose pateikiama vis daugiau histologinių polipų variantų – hamartomatoziniai, hiperplastiniai, uždegiminiai, adenomatoziniai. Šio klinikinio atvejo biopsijose aprašomas ir kloakogeninis polipas. Svarbūs skiriamieji bruožai yra stipriai išreikšta intersticinės gleivinės ir jungiamojo audinio, *lamina propria*, edema, mononuklearinių uždegiminių ląstelių infiltracija polipuose bei gleivinės liaukų/foveolių ar kriptų cistinė dilatacija (22,25,51,61,72,77) **(8 pav.)**.

- Hamartomatoziniai – auga iš lokalizacijai būdingo audinio, formuoja mases. Atsiranda sporadiškai arba dėl genetinės predispozicijos. Patys nėra piktybiniai, tačiau galimos piktybinės transformacijos (8,61,75).
- Hiperplaziniai – dažniausi SŽ neneoplastiniai epiteliniai polipai, iš normalaus ląstelinio komponento. Nedideli mazgeliai arba polipoidiniai pažeidimai. Dantytos išvaizdos, normalios architektūros, būdinga proliferacija bazinėje kriptos dalyje (61).
- Uždegiminiai (pseudopolipai) – neneoplastinis darinys iš epitelio ir stromos komponentų su uždegiminėmis ląstelėmis. Neaiškių ribų salelės, matomos kaip paviršiaus erozijos su aplink supančiu granulomatoziniu audiniu ir epitelio distorcija. Dažniausiai mažesni nei 20 mm dydžio (61,76).
- Adenomatoiniai – neoplastinis epitelinis navikas. Lyginant su kitais polipais, supiktybėjimo rizika yra didžiausia. Histologiškai klasifikuojami į tubulinius, gaurelinius ir tubulinius–gaurelinius polipus. Pagal nustatymo dažnį užima 3-ią vietą Vakarų šalyse (77–80).
- Kloakogeniniai – labai reti, nepiktybiniai polipai, atsirandantys išangės kanalo pereinamojoje zonoje ir apatinėje tiesiosios žarnos dalyje. Labiau iškilę nei plokšti, 10-50 mm dydžio. Gali būti susiję ir su anorektaliniais navikams būdingu žmogaus papilomos virusu (ŽPV). Pagrindinis patologinis mechanizmas asocijuotas su gleivinės prolapsu. Galima aptikti sergant tokiomis ligomis, pvz.: hemorojus, divertikuliozė, kolorektaliniai navikai, Krono liga (81,82).



8 paveikslas. Histologiniai gastrointestinių polipų tipai (Adaptuota iš (85)).

Alopecija. Ektoderminės kilmės ligos manifestacijos forma, minima visuose nagrinėtuose šaltiniuose nuo 1955 m. Pagrindė pastebima galvos srityje, tačiau gali pasireikšti visame kūne. Svarbūs alopecijos mechanizmai: padidėjęs plauko folikulų anageno (augimo fazė) – telogeno (ramybės fazė) stadijų pakeitimo greitis, folikulinių plauko vienetų praradimas, plauko miniaturizacija (sumažėjimas)/atrofija, glikozaminglikano atsidėjimo odoje. Dažnai šie histopatologiniai pakitimai

rodo ūminę difuzinę alopeciją (angl. *telogen effluvium*, *TE*) dėl ilgai besitęsiančios nepakankamos mitybos (angl. *malnutrition*), cinko trūkumo ar kitų priežasčių (metabolinis stresas, hormoniniai pokyčiai, vartojami medikamentai, stresas) (51,84,85). Taip atsitinka, kai anageno fazėje esantys folikulai dėl minėtų priežasčių greičiau pereina į telogeno fazę. Normalioje organizmo būsenoje anageno folikulų būna 85%, telogeno 14 – 15%, tačiau randantis pakitimams pastarųjų randama apie 25% ir daugiau (tipiškai ne daugiau 50%), tuomet diagnozuojama difuzinė alopecija. (88) Galimas dar vienas literatūroje aprašytas alopecijos variantas – *Alopecia Ariata Incognita (AAI)*. Jis, kaip ir *TE*, paveikia galvos plaukuotąją dalį, tačiau būdinga ir antakių, blakstienų kritimas, pažastinės bei gaktinės srities plaukų plonėjimas. Histologiškai folikulinių vienetų kiekis nekinta, sumažėja terminalinių plauko folikulų skaičius, matomas peribulbarinis limfocitinių ląstelių infiltratas ir pigmento susiliejimas. Šiam alopecijos tipui labiau būdinga onichomadezė (nago plokštelės atsiskyrimas). *AAI* dažniau stebima autoimuninėmis ligomis sergantiems žmonėms. Šie požymiai, galimai, labiau atspindi *CCS* diagnozę (51). *Jarnum* ir *Jensen* autorių nuomone, ektoderminiai pakitimai pas kai kuriuos pacientus atsiranda ir be svorio kritimo ar nepakankamos mitybos (6,16). *Horikawa* ir kt. nustatė limfocitinę infiltraciją aplink anageno plauko svogūnėlį. Tai rodo, jog ektoderminiai pakitimai gali būti sąlygoti ne tik nepakankamos mitybos, bet ir kitų faktorių (36). Alopecijos ir *CCS* sąsajoms suprasti vis dar reikia platesnio ištyrimo.

Hiperpigmentacija. Pasireiškia apie 85% sergančiųjų *CCS*. Priskiriama *lentigo* hiperpigmentacijų grupei. Makulės ir papulės yra šviesiai/tamsiai rudos spalvos, dydis varijuoja nuo kelių milimetrų iki susiliejančių 10 cm zonų, išsidėsto difuziškai, tačiau tipinės lokalizacijos – delnai, pirštai, pėdos, veidas, lūpos, kaklas, burnos gleivinė (24,89,90). Histologiškai pigmentinės makulės atsiranda dėl padidėjusio melanino kiekio bazinės membranos sluoksnyje (91). Melanino sintezė gali padidėti dėl saulės poveikio, dermatologinių susirgimų, hormonų, amžiaus, genetikos, odos pažeidimų ar uždegimo, aknės, medikamentų (pvz.: kontraceptinių tablečių, antibiotikų, antimaliarinių vaistų ar triciklių antidepresantų) (92). Tricikliai antidepresantai veikia padidindami norepinefrino ir serotonino koncentraciją sinapsėje (93). Šis veikimo mechanizmas patvirtintų anksčiau minėtą tyrimą, jog padidėjęs serotonino (5-HT) kiekis galėtų turėti įtakos *CCS* progresavimui. Platesnės informacijos apie *CCS* koreliaciją su odos hiperpigmentacija šaltiniuose nepateikiama.

Nagų distrofija (Onichodistrofija). Tai dar vienas iš pagrindinių ektoderminių *CCS* požymių, kaip ir nagų plonėjimas, atsisluoksniavimas, onicholizė ir onichomadezė, nustatomas 98% sergančiųjų (94). Tipinė išraiška – proksimalinės nago dalies suplonėjimas ir minkštėjimas, su aplinkiniu nago audinio rigidišku sustorėjimu. Apie tai literatūroje rašoma mažai, rastas vienas straipsnis, nagrinėjantis šį ligos požymį. Didžiosios daugumos autorių duomenimis vedamos sąsajos su maistinių medžiagų trūkumu, baltymų praradimu ir nagų pakitimais, tačiau *Chuamanochan* ir kt.

pateikė nago guolio patologijos tyrimo duomenis, kurių metu ištyrė, jog guolyje atsirandančios hipergranuliacijos yra labiau susijusios su uždegimine ligos patogenezė nei nepakankama mityba (41,93).

3.2. CRONKHITE-CANADA SINDROMO DIAGNOSTIKA

3.2.1. KLINIKINĖ IŠRAIŠKA

Cronkhite-Canada sindromo klinika gali pasireikšti lėtiniu viduriavimu, žymiu svorio kritimu, bendru silpnumu, pilvo skausmu, skonio pakitimu, džiūvančia burna, apetito praradimu, plaukų slinkimu, odos spalvos pakitimais, nagų nykimu. Goto ir kt. 1995 m. išskyrė penkis galimus klinikinius ligos tipus su dominuojančiu simptomu. I tipas – viduriavimas kaip inicijuojantis simptomas, II tipas – hipogeuzija, III tipas – troškulys arba pakitę jutimai/skonis burnoje, IV tipas – abdominaliniai simptomai (kiti nei viduriavimas), V tipas – alopecija kaip inicijuojantis simptomas (16,33,65).

Dėl pakitusios GI gleivinės architektūros, lėtinio viduriavimo ir kitų GI simptomų progresuoja malabsorbcija, baltymų netekimo enteropatija, užsitęsusi būklė sukelia žymią proteinų-kalorijų neprimaitinimo būklę. Daugumai pacientų vystosi anemija ir elektrolitų disbalansas. Sunkėjant paciento būklei gali pasireikšti kraujavimas iš virškinamojo trakto – vėmimas krauju ar melena (kraujingos išmatos) (34,41).

2022 m. japonų publikuotame CCS atlase siūloma diagnostikai naudoti didžiuosius ir mažuosius kriterijus. Pirmasis didysis kriterijus (Daugybiniai ne-neoplastiniai GI polipai) yra privalomas diagnozei (24) (4 lentelė).

Didieji kriterijai	Mažieji kriterijai
1. Daugybiniai ne-neoplastiniai GI polipai (skrandyje ir SŽ). 2. GI simptomai, pagrindas lėtinis viduriavimas. 3. Dermatologinė triada (bent 1): alopecija, hiperpigmentacija ir/ar onichodistrofija.	4. Hipoproteinemija (hipoalbuminemija) su baltymų praradimu. 5. Pakitęs skonis arba svorio kritimas ir mitybos nepakankamumas. 6. Endoskopiniai radiniai (GI polipozė) <ul style="list-style-type: none"> a. Skrandis: edemiški iškilūs pažeidimai, be aiškių ribų. b. SŽ: „braškės“ išvaizdos polipoidiniai, aiškių ribų pažeidimai.

	7. Histologiniai ne-neoplastiniai polipų pakitimai: gleivinės bazinio sluoksnio pažeidimas su cistinėmis liaukomis, gleivinės edema ir uždegiminių ląstelių infiltracija. Aplinkinės gleivinės edema/uždegimas.
--	---

4 lentelė (adaptuota iš *Hisamatsu, T & Hokari, R (eds) 2022, Atlas of Cronkhite-Canada syndrome, Springer, Singapore (24)*)

Galimos kriterijų variacijos:

- Visi didieji kriterijai: 1 + 2 + 3.
- Du didieji (nr. 1 privalomas) ir mažasis nr. 4 kriterijus: 1 + 2 + 4 arba 1 + 3 + 4.
- Du didieji (nr. 1 privalomas), nr. 6 ir nr. 7 mažieji kriterijai: 1 + 2 + 6 + 7 arba 1 + 3 + 6 + 7.
- Didysis nr. 1 kriterijus ir kitų kriterijų variacijos gali būti nepakankama diagnozei patvirtinti.

3.2.2. KLASIFIKACIJA

Cronkhite-Canada sindromo atlase išskiriami galimi ligos tipai (klasifikacija) pagal 7 kriterijus: ligos stadiją; kliniką; endoskopinis polipų vertinimas; klinikinę eigą; atsaką į gydymą steroidais; ligos refrakteriškumą gydymui; komplikacijas.

1. Ligos stadija

- a. Aktyvi (GI simptomai, dermatologinė manifestacija, sumažėjęs serumo albumino kiekis, gali būti padidėjęs C reaktyvus baltymas (CRB), endoskopiškai matomi polipoziniai pakitimai su aplinkinės gleivinės uždegimu).
- b. Remisija
 - Visiška (regresavę GI ir dermatologiniai simptomai, endoskopiniai pakitimai; susinormalizavusios serumo albumino ir CRB vertės).
 - Dalinė (teigiamas atsakas į gydymą, tačiau išliekanti klinika).

2. Klinika (ligos sunkumas – vertinama ūmiausioje ligos stadijoje) (**5 lentelė**)

- a. Lengva (pakitimai nuo nr. 2 iki 7 lygūs 0 ir bendra vertė ≤ 3 balų).
- b. Vidutinė (tarpinis rezultatas tarp lengvos ir sunkios).
- c. Sunki (pakitimas nr. 2 ≥ 2 b. ir bendra vertė ≥ 10 b.).

Terapinis efektas: 1) Pagerėjimas (bendra vertė ≤ 2 b.); 2) Pablogėjimas (bendra vertė ≥ 2 b.).

Klinika: 1) Remisija (bendra vertė ≤ 1 b.); 2) Atkrytis (bendra vertė ≥ 2 b.).

Ligos sunkumo vertinimo kriterijai.		
Bruožas	Balas	Kriterijus
1. Tuštinimosi dažnis per dieną	0	Normalus pacientui.
	1	1-2 k./d. dažniau nei norma.
	2	3-4 k./d. dažniau nei norma.
	3	>5 k./d. dažniau nei norma.
2. Serumo albumino kiekis	0	>35 g/l.
	1	≤35 g/l, bet >30 g/l.
	2	≤30 g/l, bet >25 g/l.
	3	≤25 g/l.
3. Edema	0	Nėra.
	1	Lengva (aiškus įdubimas).
	2	Vidutinė (neryškios venos ir kaulai).
	3	Žymi/Didelė (ryškūs tinimai).
4. Bendras klinicisto ligos įvertinimas	0	Norma (visiška remisija).
	1	Lengva liga.
	2	Vidutinio sunkumo liga.
	3	Sunki liga.
5. Svorio kritimas (≥5 kg per 6 mėn.)	0	Nėra.
	1	Yra.
6. Anemija (Hgb: ≤120 g/l vyrams; ≤110 g/l moterims)	0	Nėra.
	1	Yra.
7. Kraujingos išmatos	0	(-) Nėra.
	1	(+): Nedidelė kraujo priemaiša mažiau nei pusėje išmatų.
	2	(++): Kraujingas tuštinimasis kaskart.
8. Kita	1 b. kriterijui	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatologinė ligos išraiška (alopecija, onichodistrofija ar hiperpigmentacija, +1 b. už kiekvieną). • Disgeuzija. • Žarnų invaginacija.

5 lentelė (adaptuota iš Hisamatsu, T & Hokari, R (eds) 2022, *Atlas of Cronkhite-Canada syndrome*, Springer, Singapore (24))

3. Endoskopinis polipų vertinimas

a. Polipų skaičius

- Mažas: <10 per visą GI.
- Vidutinis: 10 – 100 per visą GI.
- Didelis: >100 per visą GI.

b. Polipų charakteristika

- Dydis (Maži: <5 mm; Vidutiniai (5 – 10 mm); Dideli (>10 mm)).
- Gleivinės pakitimai.

c. Polipų pasiskirstymas

- Skrandis ir SŽ.

A-1 Atskiri (aplinkinė gleivinė nepakitusi).

A-2 Susiliejęs (mažai aplinkinės gleivinės).

A-2-1 Dalinai susiliejęs (aplinkinėje gleivinėje uždegiminiai/edeminiai pakitimai).

A-2-2 Padidėjimas (negalima nustatyti polipų dydžio/skaičiaus; difuziniai pakitimai dėl uždegimo/edemos).

- Dvylikapirštė ir PŽ (pasiskirstymas atskiri/susiliejęs toks pat kaip ir skrandyje su SŽ).

B-1 Raukšlės sustorėjimas (padidėję ir sustorėję gaureliai, gleivinės edema; kai kuriais atvejais gaurelis gali pasikeisti į polipą).

B-2 Polipus formuojantis tipas (skirtingo dydžio polipai ir gaureliai).

d. Aplinkinės gleivinės pakitimai

- Norma
- Eritema
- Edema
- Erozija
- Hemoragija
- Balkšvos gleivės

e. Endoskopinė ligos stadija (lengva; vidutinė; sunki) (**6 lentelė**).

Endoskopinio aktyvumo kriterijai.	
Endoskopinė ligos stadija	Gleivinės uždegiminiai pakitimai (aplinkinė gleivinė, polipų paviršius)
Lengva	Eritemiška gleivinė

Vidutinė	Gleivinės edema, hemoragijos (kontaktinis kraujavimas), raukšlių sustorėjimas
Sunki	Gleivinė sustorėjusi, hemoragijos (spontaninės), balkšvas apnašas

6 lentelė (adaptuota iš *Hisamatsu, T & Hokari, R (eds) 2022, Atlas of Cronkhite-Canada syndrome, Springer, Singapore (24)*)

4. Klinikinė eiga

- a. Spontaninė remisija (be gydymo).
- b. Recidyvuojanti-remituojanti.
- c. Lėtinė tęstinė (aktyvios fazės liga ≥ 12 mėn. nuo pirmojo priepuolio).
- d. Pirmo priepuolio tipas (pasikartojanti tik vieną kartą).

5. Atsakas į gydymą steroidais

- a. Geras ankstyvas atsakas: pagerėjimas per 2 mėn. nuo pradinio gydymo.
- b. Gera ankstyva klinikinė remisija: ligos remisija per 2 mėn. nuo pradinio gydymo.

6. Ligos refrakteriškumas gydymui

- a. Griežta steroidų terapija, tačiau:
 - Rezistentiškumas steroidams – nėra pagerėjimo po pradinio gydymo prednizolonu 30 – 40 mg ir po 2 mėn. tęstinio gydymo prednizolonu 15 – 20 mg.
 - Nuo steroidų priklausomi atvejai – atkryčiai mažinant dozes ir/ar nutraukus gydymą.
- b. Dažnų atkryčių arba tęstiniai atvejai, taikant kitą nei steroidai gydymą – sunkiais atvejais, kai po 2 mėn. pradinio gydymo negaunama jokio teigiamo efekto, reikia pridėti papildomą gydymą. Anksčiausią reakciją rodantis ir sektinas simptomas – viduriavimas.

7. Komplikacijos

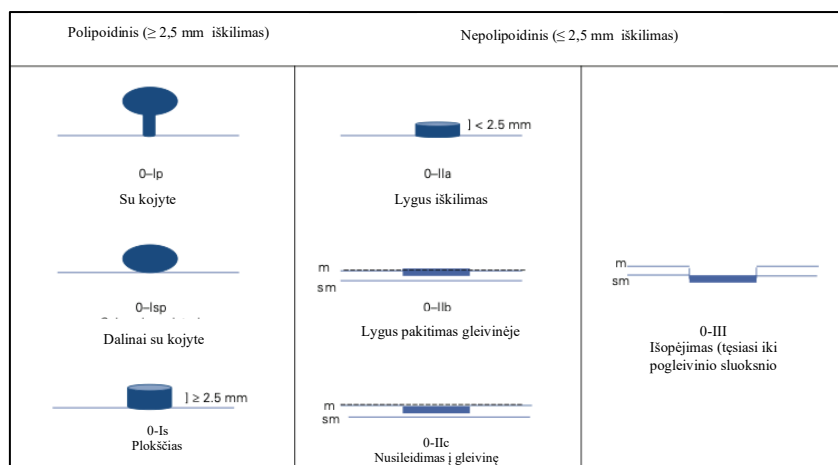
- a. GI adenoma.
- b. GI vėžys.

3.2.3. TYRIMAI

Laboratoriniuose tyrimuose CCS požymiai nėra specifiniai, tačiau derinant su klinika ir endoskopiniais radiniais, galima sekti ligos eigą, vertinti bendros būklės dinamiką, atmesti kitas patologijas ir vystyti mokslinius tyrimus. Išskiriami pagrindiniai pakitimai kraujo tyrimuose, būdingi CCS – padidėję uždegiminiai kraujo rodikliai (BKT baltųjų kraujo kūnelių pasiskirstymas ir CRB biocheminiame kraujo tyrime), anemija, žemos hematokrito, trombocitų vertės, sumažėję albumino ir bendro baltymo, elektrolitų (natrio, kalio, chloro, kalcio, cinko) disbalansas, nepakankamas vitaminų B12 ir D kiekis. Literatūroje iki šiol išskiriami tyrimai: vėžio žymenys CA 19-9 ir

karcinoembrioninis antigenas (CEA), IgG, ANA antikūnų ir *H. pylori* IgG imunologiniai žymenys (50,96). Išmatų tyrimo rezultatuose svarbus ir dažnas diagnostinis radinys yra teigiamas slaptas kraujas išmatose (16,97). Taip pat, gali būti naudingas viename iš šaltinių minimas išmatų kalprotektino žymuo, kuris yra itin jautrus, žarnų uždegimą rodantis markeris. Uždegiminės žarnyno ligos (UŽL) yra viena iš grupių, diferencijuotinių su CCS (2,98). Bendras šlapimo tyrimas reikalingas stebėti, ar nėra albuminurijos (99). Baltymų netekimo enteropatijos diagnostikai galima naudoti išmatų alfa1-antitripsino klirenso testą ir ^{99m}Tc žmogaus serumo albumino scintigrafiją, tačiau baltymų praradimas šiais testais nustatomas tik pusei pacientų (24).

Videoezofagogastroduodenoskopija ir kolonoskopija yra pagrindiniai tyrimai ligai diagnozuoti, stebėti dinamiką. Kiti instrumentiniai tyrimai – KT ir vidaus organų echoskopija – svarbūs diferencinei diagnostikai, gretutinėms ligoms nustatyti. VEGDS ir FKS pagrindinis diagnostinis radinys yra daugybiniai ~2-20 mm polipai skrandyje, plonojoje žarnoje, storajoje ir tiesiojoje žarnose, išskyrus stemplę (18,97). Naujausioje literatūroje bendram GI endoskopiniam vaizdai apibūdinti naudojamas braškės pavyzdys (angl. *strawberry-like polyposis*). Tiksliai endoskopinei polipų morfologijai nustatyti naudojama *Paris* klasifikacijos sistema (angl. *Paris classification system*), išskirianti plokščiuosius (angl. *sessile*) ir iškiluosius (angl. *pedunculated*) polipus. Dokumentuojant šiuos pažeidimus, pirmiausia nurodomas dominuojantis tipas, po to kitas dažniausiai pasitaikantis ir t.t. atitinkamai (pvz., 0-Is + IIc) (**9 pav.**) (61,100,101).



9 paveikslas. Morfologinė (VEGDS ir FKS GI) polipų *Paris* klasifikacijos sistema.

(Adaptuota iš (100))

Praktikoje naudojamos aukštesnio jautrumo endoskopinio tyrimo technikos, padedančios efektyviau vertinti radinius, juos diferencijuoti. Siauro šviesos spektro endoskopija (SŠSE) (angl. *Narrow-Band Imaging*) yra pažangi endoskopinė technika, grindžiama paviršinių struktūrų ir mikrovaskulinės architektūros vertinimu naudojant siauro spektro šviesą. Optiniai filtrai parenka mėlynos ir žalios šviesų bangų ilgius, pašalindami raudoną šviesą. Jos prasiskverbia į paviršines

gleivinės struktūras ir yra geriau absorbuojamos hemoglobino, pagerina gleivinės, paviršinio sluoksnio kapiliarų, gilesnio gleivinės ir pogleivio kraujagyslių vizualizaciją. SŠSE galima derinti su didinamąja endoskopija (angl. *magnifying endoscopy*) arba chromoendoskopija (angl. *dye-based contrast-enhancement endoscopy*) – tai leidžia tiksliai vertinti VT pažeidimus realiu laiku, atskirti ikivėžinius ir piktybinius darinius, aptikti ankstyvą neoplaziją su suaktyvėjusia neovaskuliarizacija. (20,100,102) 41% sergančių CCS nustatomi adenomatoziniai polipai, kurie gali būti kolorektalinio vėžio prekursorius ir 15% padidina vėžio išsivystymo riziką, tad svarbu šiuos pacientus diagnozuoti laiku. Taip pat, literatūroje svarstoma, ar pirminė adenomų rezekcija turėtų naudoti gydymo steroidais efektyvumui, tačiau apie tai argumentuotų duomenų nepateikiama (101).

Neatsiejama diagnostikos dalis endoskopijos metu yra biopsija ir jos histologinis bei patologinis ištyrimas. Biopsijos imamos iš kelių skirtingų vietų, endoskopiškai skirtingų polipų, jų aplinkinės gleivinės. Histologiniam ištyrimui taikomas dažymas hematoksilinu ir eozinu – vizualizuojamos kriptos, cistinė dilatacija, eozinofilinė infiltracija, aplinkinių audinių būklė. (2,16)

Polipų tipui įvertinti taikoma SŠS vaizdavimo tarptautinė kolorektalinė endoskopinė klasifikacija (angl. *Narrow-Band Imaging International Colorectal Endoscopic (NICE) Classification*). Ji išskirsto pažeidimus į 3 kategorijas, atitinkamai pagal polipų spalvą, paviršiaus kraujagysles ir vizualią išvaizdą. 1 tipas – hiperplastiniai arba plokštieji dantytieji pažeidimai; 2 tipas – apibūdinamas kaip adenomos arba paviršiniai pogleivinis invazyvus vėžys; 3 tipas – gilus pogleivinis vėžys. 1 ir 2 tipai yra tinkami pašalinti endoskopiškai, o 3 tipui reikalinga operacija. 2018 m. SŠSE japonų ekspertų komanda 2 tipą išskirstė į potipius: 2A (žemos diferenciacijos – šalinama endoskopiškai) ir 2B (aukštos diferenciacijos – ekscizijos taktikai parinkti reikalingas patikslinimas dažų išryškinimu, angl. *dye-enhanced Kudo pit pattern*), adenomatozinius ar ankstyvus vėžinius pakitimus (100,103).

3.3.CRONKHITE-CANADA SINDROMO DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA

Nors Cronkhite-Canada sindromas yra itin retas, svarbu jį diferencijuoti nuo kitų gastrointestinių sindromų.

- *Peutz-Jeghers* sindromas – paveldimas (*STK11* geno mutacija) sindromas, kuriam būdinga GI, ypač plonųjų žarnų, polipozė, mukokutaninės pigmentinės (melanocitinės) makulės ir kancerogeninė predispozicija (suvežėjimo rizika 40 – 60%). Galimas pasireiškimo amžius 10 m. (104). Būdinga hamartomatoziniai >30 mm polipai su kojų ir lygiųjų raumenų hiperplazija (46,77,105,106).
- Juvenilinės polipozės sindromas – autosominiu dominantiniu (AD) būdu (*SMAD4* arba *BMPRIA* geno, *de novo* mutacijos) paveldimas susirgimas, pasireiškiantis

daugybine GI hamartomatozine polipoze, kuri labiausiai išreikšta kolorektalinėje dalyje. Dažnai pasireiškia vaikystėje sporadiniais pavieniais polipais. Suvėžėjimo rizika 20 – 40% (61,77,105,107).

- Šeiminių adenomatozinių polipozė – AD polipozinis sindromas, pasireiškiantis dėl *APC* geno mutacijos 5 chromosomoje. Pažaida gali atsirasti įvairiose geno vietose, todėl ir sindromo fenotipai skiriasi (pvz.: *Gardner*'io, *Turcot*'o sindromai). GI polipozė ir daugybiniai adenomatoziniai polipai, daugiausiai kolorektalinėje dalyje. Ligos pradžia dažniausiai paauglystėje. Neretai asimptominė ligos forma. Negydant suvėžėjimo rizika arti 100% (46,77,108).
- PTEN hamartomozinis navikinis sindromas (angl. *Phosphatase and tensin homolog (PTEN) hamartoma tumor syndrome*) – grupė AD būdu paveldimų sindromų, turinčių skirtingas klinikines išraiškas. Bendras charakteringas bruožas yra hamartomatoziniai polipai, dezorganizuotai augantys iš vietinių audinio ląstelių. Vieni pagrindinių yra *Cowden* ir *Bannayan-Riley-Ruvalcaba* sindromai (105,106,109,110).
 - *Cowden* sindromas – daugybinės hamartomos įvairiuose audiniuose ir būdingos ligos išraiškos: makrocefalija, autizmo spektro/protinio vystymosi sutrikimai, trichilemos, burnos minkštųjų audinių fibroma, taškinė palmoplantarinės keratozė, arterioveninė malformacija ar hemangioma. Didelė rizika sirgti skydliaukės, inkstų, kolorektaliniu, endometriumu, krūtinės vėžiu. Liga pasireiškia 2-uojų gyvenimo dešimtmečiu.
 - *Bannayan-Riley-Ruvalcaba* sindromas – įgimtas sutrikimas, kuriam būdinga makrocefalija, žarnų hamartomatozine polipozė, poodinės lipomos, kraujagyslinės malformacijos ir varpos galvutės pigmentinės dėmės.

Kitos ligos su kuriomis reiktų diferencijuoti CCS: *Menetrier*'o liga (hipoproteineminė hipertrofinė gastropatija), uždegiminė žarnyno liga, skrandžio dugno liaukų polipai, eozinofilinis gastroenteritas, celiakija, parazitinė žarnyno infekcija, limfoma. (16) Diferencinė diagnostika remiasi ligos pasireiškimo amžiumi, paveldimos polipozės tikimybe, polipų endoskopine charakteristika, skaičiumi, tipine lokalizacija ir klinikine ligos išraiška (52).

3.4.CRONKHITE-CANADA SINDROMO GYDYMAS

Iki šiol nenuvirta dėl specifinio CCS gydymo, todėl nėra sudarytų standartizuotų gydymo gairių. Literatūroje aprašomi atvejai, dažniausiai, gydomi empiriškai pagal autoimuninės ligos gydymo rekomendacijas, remiamasi ankstesniais klinikiniais atvejais ir derinama pagal kiekvieną pacientą individualiai. Refrakterinės ligos atvejų gydymui bandomos naujos gydymo taktikos.

Sklandų procesą apsunkina pavieniai atvejai ir informacijos apie ligą trūkumas, tačiau svarbiausia konservatyvus medikamentinis ir chirurginis gydymas.

Vienas pagrindinių gydymo tikslų – stabilizuoti bendrą paciento būklę: koreguoti skysčių, elektrolitų, baltymų kiekį, normalizuoti tuštinimosi dažnį. Subalansuotos mitybos terapija (angl. *nutritional therapy*) yra svarbi pagalbinė priemonė, nes liga dažniausiai pasireiškia vyresniems (50 – 60 m.) žmonėms, kuriems yra didelė rizika išsekti dėl nepakankamos mitybos (angl. *malnutrition*), taip pat, jų imunitetas yra stipriai susilpnėjęs dėl baltymų netekimo enteropatijos ir galimo neigiamo gliukokortikosteroidų poveikio (24). Detalių rekomendacijų, dozuočių ir pavyzdžių literatūroje pateikiama nėra. Papildoma maistinė terapija parenkama pagal individualaus atvejo poreikius, laboratorinių tyrimų rezultatus. Anemijos priežastis CCS atveju, dažniausiai, yra geležies ir/arba vitamino B12 stoka dėl sulėtėjusio medžiagų įsisavinimo, kurio priežastimi gali būti GI trakto polipai bei uždegimas aplinkinėje gleivinėje ir *H. pylori* infekcija, organizme arba lėtinio/ūmaus kraujavimo iš VT. Skiriami peroraliniai geležies sulfato preparatai, nesant efektui indikuotini intraveniniai geležies preparatai, vit. B12 bei folinės rūgšties papildai. Sunkios anemijos atveju (Hgb \leq 80 mmol/l) indikuotina eritrocitų masės transfuzija (15,24,111). GI trakto gleivinės pažeidimo, uždegimo fone sutrinka ir mikroelementų (natrio, kalio, kalcio, chloro, cinko), vit. D bei maistinių medžiagų, ypač baltymų, įsisavinimas. Vitaminų, mikroelementų, elektrolitų, skysčių gydomosios dozės ir baltymų gausiai praturtinta dieta yra neatsiejama CCS gydymo ir bendros būklės stabilizavimo dalis, paspartinanti sveikimo procesą ir sutrumpinanti hospitalizacijos laiką (15,16,35,38,43,112–114).

Pagrindinis medikamentinis gydymas, taikomas kiekvienu aprašytu susirgimo atveju – gliukokortikosteroidai, kurių terapinis veikimo mechanizmas yra slopinti GI trakto uždegimą bei inhibuoti autoimuninį organizmo atsaką. Pirmo pasirinkimo vaistu, dažniausiai, skiriamas prednizolonas. Dozė pasirenkama įvairiai. Daugiau nei 85% pacientų teigiamas ligos atsakas gautas skiriant \geq 30 mg per dieną. Literatūroje aprašomos pradinės dozės skiriasi. Nemaža dalis autorių nurodo, jog optimali dozė pasiekti remisiją aktyvios ligos metu yra 30 – 50 mg/d. (dozės vidurkis 40 mg/d.), kuri turėtų būti mažinama pasiekus remisiją (palaiptiui po 5 – 10 mg), patvirtintą endoskopiškai. Didesnė nei 60 mg/d. tik dalinai sumažina simptomų aktyvumą bei didina pakartotinių šalutinių reiškinių (pvz.: sepsio, trombozės) riziką (16,20,24,33,35,38,56,70). Keliuose šaltiniuose pateikiama taikyta terapija 1 mg/kg prednizolono per dieną (12,14,26,97,99). Dalyje literatūroje analizuojamų atvejų skirta pradinė dozė 20 mg/d., tačiau ji neretai būna nepakankama stabilizuoti bendrą būklę, o sumažinus ją atkrytis pasireiškia greičiau (21,47,57,113,115). Mažinant dozę palaiptiui stebima bendra ir endoskopinė paciento būklė, pasiekus teigiamą efektą gali būti taikoma palaikomoji prednizolono terapija, parenkama pagal individualų poreikį ir ligos priklausomybę nuo GKK (2,5 mg (24), 5 mg (8,13,47), 7,5 mg (24), 10 mg (8,12,17) per dieną). Skiriamos dozės ir

gydymo trukmė vis dar yra diskutuotina ir kintanti, bendro sutarimo tarp specialistų nėra, nes retas atvejų skaičius apsunkena plačių mokslinių tyrimų vykdymą (116).

Nepaisant itin gero atsaką į gydymą GKK, 16% atvejų išnagrinėtoje literatūroje pateikiami kaip rezistentiški gydymui steroidais. (116,117) Jei liga atspari, efektyvesniam gydymui reikalinga kombinuota vaistų terapija, dažni atkryčiai arba pasireiškia šalutiniai reiškiniai, galima skirti mažų steroidų kiekių (angl. *steroid-sparing*) terapiją, grįstą imunosupresantais, pvz.: azatioprinu, ciklosporinu A, infliksimabu, sirolimuzu, ir/ar priešūždegiminiais vaistais, pvz.: mesalazinas.

- Azatioprinas – imunosupresantas. Veikimo mechanizmas nėra aiškus, manoma, kad veikia inhibuodamas purinų sintezę, T ir B limfocitus. Gali būti skiriamas sutrumpinti gydymą steroidais. (118) Literatūroje pateikiamos įvairios galimos dozės: 1 – 1,5 mg/kg/d. (11,17), 2 – 2,5 mg/kg/d. (55,119), 25 mg/d. (24), 50 mg/d. (24,38), 75 mg/d. (29), 150 mg/d. (38).
- Ciklosporinas A (CsA) – imunosupresantas, kalcineurino inhibitorius. Veikia specifiskai ir grįžtamai inhibuodamas imunokompetentes ląsteles. CsA slopina interleukinų (ir IL-2) sintezę, būtina T limfocitų savaiminei aktyvacijai ir jų diferenciacijai. Pradinė dozė, skirtina kitais atvejais nei po transplantacijos, 2,5 mg/kg iki maksimalios 4 mg/kg per dieną (120). Literatūroje CCS metu siektina vaisto koncentracija kraujo serume varijuoja 1,5 – 4,0 g/l (24,37,42,58). Yra aprašyta traukulių atvejų kaip šalutinis neurotoksinis poveikis, skiriant kartu su didelėmis dozėmis metilprednizolono (120).
- Infliksimabas – biologinės terapijos vaistas, naviko nekrozės faktoriaus alfa (NNF- α) (angl. *Tumor Necrosis Factor-Alpha*, *TNF- α*) inhibitorius, mažinantis uždegimą. Dozė taikoma pagal UŽL algoritmą: 5 mg/kg 0, 2, 6 savaitę, po to skiriamas tokios pat dozuotės palaikomasis gydymas 8 savaites po 1 k./sav. (38,73,121)
- Rituksimabas – monokloninis chimerinis antikūnas, sumodeliuotas prisijungti prie B limfocitų paviršiaus baltymo C20 ir sukelti šių ląstelių žūtį. *Firth* ir kt. aprašė pirmą CCS ir membraninės nefropatijos atvejį, stabilizuotą rituksimabu kartu su azatioprinu ir ciklosporinu. Buvo skirti du gydymo kursai kas 6 mėn. intravenine forma 2 k./mėn. (1 ir 15 dieną) po 1000 mg/k., kartu su kitais vaistais. Stebima teigiama gydymo dinamika ir remisija, palaikomoji terapija skirta tokiu pat principu ir vaisto doze kas 12 mėn. pagal gamintojų rekomendacijas (70).
- Sirolimuzas (Rapamicinas) – itin stiprus imunosupresantas, sutrikdantis citokinų sukeltą T limfocitų dauginimąsi. CCS atveju naudojamas rezistentiškos ligos gydymui (37).
- Mesalazinas (Mesalaminas; 5-aminosalicilinė rūgštis (5-ASA)) – uždegiminio atsako, modulatorius, mažinantis prostaglandinų ir leukotrienų sintezę. Šalina laisvuosius

radikalus organizme ir laikomas antioksidantu. Manoma, kad stabdo ląstelių proliferaciją kolorektalinės adenomos atveju (122). Pagrinde skiriamas opinio kolito gydymui, po 800 mg triskart per dieną (123). Pagal UŽL gydymo gaires (paros dozė 2,0 – 4,8 g) CCS gydymui skirta 1000 mg (8,9,16,21,24), 1500 mg (24), 2000 mg (42), triskart per parą. *Kidoguchi* ir kt. aprašė aplastinę anemiją kaip galimą šalutinį poveikį, pasireiškusį CCS gydymo mesalazinu metu (42). Vartojant kartu su antiacidiniais vaistais, histamino-2 receptorių antagonistai (H2RA) ar protonų pompos inhibitoriais (PPI) dėl padidėjusio intragastrinio pH gali sumažėti terapinis vaisto efektas (123). Kombinuojant gydymą su GKK galima ilgalaikė remisija (16,21).

CCS metu gali būti stebimos įvairios bakterinės GI trakto infekcijos, kurioms reikalinga antibiotikų terapija. Dažniausiai, ir aprašomuoju atveju, skiriamas metronidazolis, veiksmingas prieš įvairias anaerobines bakterines, pirmuonių ir mikroaerofilinių bakterijų sukeltas infekcijas (33,39,43,114,124). Vienas pagrindinių sukėlėjų yra *Helicobacter pylori* patogenas, galintis sukelti uždegiminius pakitimus VT (1,8,15,23,24,39,72). Galimi jo eradikacijos variantai:

- 1) Pirmos eilės gydymas (optimali gydymo trukmė 10 – 14 d.):
 - a. Triguba terapija: PPI* (x 2 k./d.) + Klaritromicinas (500 mg x 2 k./d.) + Amoksisilinas (1 g x 2 k./d.)/Metronidazolis (500 mg x 3 k./d.) – aprašomas kaip pirmo pasirinkimo standartinis gydymas. Nepaisant aukšto (23%) atsparumo klaritromicinui Europoje, tai vis dar dažniausiai skiriamas gydymas (39%), kurio gydymo efektyvumas siekia 81,5%. Metronidazolis skiriamas esant alergijai penicilinių grupės antibiotikams (125–127).
 - b. Keturguba terapija: PPI* + Tetraciklinas (500 mg x 4 k./d.) + Metronidazolis (250 mg x 4 k./d. arba 500 mg x 3 k./d.) + Bismuto oksidas (120 – 300 mg x 4 k./d.) – 2022 m. tyrimo, kuriame dalyvavo ir Lietuvos Sveikatos Mokslų universitetas, rezultatais – aukšto efektyvumo gydymas (92%) (126,127).
 - c. Klaritromicinu grįsta terapija (127):
 - i. Ne bismuto oksidu grįsta keturguba terapija (angl. *concomitant*): PPI* (x 2 k./d.) + Klaritromicinas (500 mg x 2 k./d.) + Amoksisilinas (1 g x 2 k./d.) + Metronidazolis/Tinidazolis (500 mg x 3 k./d.).
 - ii. Nuoseklioji (angl. *sequential*): PPI* (x 2 k./d.) + Amoksisilinas (1 g x 2 k./d.) 5 dienas → PPI* (x 2 k./d.) + Klaritromicinas (500 mg x 2 k./d.) + Metronidazolis/Tinidazolis (500 mg x 2 k./d.) dar 5 dienas.
 - iii. Hibridinė (angl. *hybrid*): PPI* (x 2 k./d.) + Amoksisilinas (1 g x 2 k./d.) 7 dienas → PPI* (x 2 k./d.) + Amoksisilinas (1 g x 2 k./d.) + Klaritromicinas (500 mg x 2 k./d.) + Metronidazolis/Tinidazolis (500 mg x 2 k./d.) dar 7 dienas.

* Standartinė PPI dozė: Lansoprazolas 30 mg 1 k./d., Omeprazolas 20 mg 1 k./d., Pantoprazolas 40 mg 1 k./d., Esomeprazolas 20 mg 1 k./d. (127).

Minėti protonų pompos inhibitoriai skiriami ne tik *H. pylori* eradikacijos atveju. Gastroprotekciniai vaistai, kaip PPI ir histamino-2 receptorių antagonistai (H2RA), buvo sukurti siekiant apsaugoti ir gydyti pažeistą gleivinę bei palengvinti susijusius simptomus, todėl jie yra neatskiriama CCS gydymo algoritmo dalis (4,8,13,15,21,26,30,37,52,114). Tyrimų metu nustatyta, jog H2RA neretai nėra pakankamai veiksmingas, todėl PPI nurodomi kaip pirmo pasirinkimo vaistai, duodantys geresnį ilgalaikį terapinį efektą. Remiantis naujais šaltiniais, svarbu vertinti ir lyginti gydymo efektyvumą su naujesniais rūgštingumą slopinančiais vaistais, tokie kaip kaliui kompetetyvūs rūgščių blokatoriai (angl. *potassium-competitive acid blockers*, P-CAB) ir cholecistokinino (CCK2) receptorių antagonistai, siekiant efektyviausio ilgalaikio gydymo (128,129). Taip pat, terapijai, galimai, naudingi medikamentai, minimi literatūroje – antiplazminas (37,130), mažinantis kraujavimo riziką, ir kromolino natrio druska (4,15,21,22,37,97), kuri gali turėti teigiamos įtakos biopsijos metu nustačius degranuliuojančius eozinofilus ir putliąsias ląsteles (angl. *mast cells*). Remiantis išnagrinėtais šaltiniais galima teigti, jog CCS gydymo geriausias gydymo efektyvumas pasiekiamas taikant kombinuotą medikamentinę terapiją.

Esant poreikiui ir norint išvengti operacinio gydymo, galima taikyti endoskopinę polipų rezekciją ir anksčiau išnagrinėtą medikamentinį gydymą (1,22,52,97,102,113,131). Aprašomu atveju taikytas pastarasis gydymo būdas, ilgalaikės steroidų terapijos fone davęs teigiamą efektą ligos stabilizavimui ir remisijai (20). GI trakto chirurginis gydymas dažniausiai reikalingas kaip CCS komplikacijų, pvz.: sunki baltymų netekimo enteropatija, obstrukcija, žarnų prolapsas, nuolatinė hematochezija/hematoemėzė, ileocekalinė žarnų invaginacija, piktybinė transformacija, gydymo priemonė (1,4,15,16,19,33,113). Dažniausia indikacija operaciniam gydymui – SŽ masės/polipai, o dažniausiai atliekama operacija – dalinė kolektomija. Kelių atvejų hipoproteinemijos kontrolei atliktos SŽ rezekcijos, dalinės gastrektomijos operacijos (19,37). Kiekvienu atveju svarbu nuspręsti dėl tinkamiausios operacinės procedūros, atsižvelgiant į galimą būklės pablogėjimą dėl nepakankamos mitybos, susijusios su operacija ir bloga absorbcija iš VT (45). Aprašomos pooperacinės išėitys prastos – mirtingumas siekia 50% (31).

Spontanine ligos regresijos tikimybė siekia 5 – 10% (30,70).

3.5.CRONKHITE-CANADA SINDROMO KOMPLIKACIJOS

Pagrindinės CCS komplikacijos: malabsorbcija, VT kraujavimas, plonosios žarnos obstrukcija, sepsis, trombozės, baltymų netekimo enteropatija, išsekimas dėl nepakankamos mitybos,

vitaminų ir mikroelementų trūkumas, lėtinė anemija, periferinės neuropatijos, žarnų invaginacija, prolapsas, pasikartojantys pankreatitai (dėl polipų *p. Vateri* srityje) ir piktybinės vėžinės transformacijos (9,16,60). *Watari* ir kt. aprašė tiesiosios žarnos gaurelių adenokarcinomos atvejį, sukėlusį *McKittrick–Wheelock* sindromą, kurio klinikiniai požymiai panašūs į CCS – dehidratacija, išsekimas, vandeningas viduriavimas, maistinių medžiagų trūkumas (16,132). CCS pacientai yra padidėjusios rizikos grupėje išsivystyti SŽ vėžiui. Vis dar nėra aišku, ar tai susiję su esamais polipais, ar tai nesusiję, sporadiniai atvejai (18). Bendra vėžio rizika literatūroje varijuoja tarp 10 – 20% (vidurkis 15%) (1,15,17,23,30,77).

Gydymas gliukokortikosteroidais taip pat gali turėti žalos bendrai paciento būklei. Literatūroje minima osteoporozė kaip dažniausias šalutinis reiškinys, kurį išprovokuoja arba paskatina GKK bei vitamino D trūkumas (1,17,24,70,111). *Flannery* ir kt. aprašė psichologinės būklės pablogėjimą dėl suicidinių minčių, *Mao* ir kt. įvardijo sumišimą kaip vieną iš gydymo šalutinių reiškinių. Būklė abejais atvejais pagerėjo nutraukus gydymą GKK (11,27). Gydymo naudą bei žalą įvertinti reikalingi didelės apimties išsamūs moksliniai tyrimai.

3.6.CRONKHITE-CANADA SINDROMAS LIETUVOJE

Literatūroje Europos regiono klinikiniai atvejai figūruoja retai, tačiau 2013 m. publikuotas pirmasis lietuvių autorių (Samalavičius, N.E., Lunevičius, R., Klimovskij, M., Kildušis, E. ir Zažeckis, H.) straipsnis *Colorectal disease* žurnale. Aprašytas 42 m. lietuvių kilmės vyro CCS atvejis. Įdomu tai, jog po nesėkmingo gydymo prednizolonu (GKK) ir ranitidinu (H2RA) pasirinktas chirurginis gydymas – laparoskopinė dalinė (angl. *subtotal*) kolektomija (paliekama gaubtinė SŽ (133)) suformuojant ileorektalinę anastomozę). Teigiama gydymo dinamika buvo stebima 2 sav. po operacijos – sumažėjo tuštinimosi dažnis, baltymų ir albumino kiekis normalizavosi. Publikacijoje nurodoma, kad paciento būklė išliko gera ir praėjus 6 mėn. po intervencijos (28). Tolimesnės informacijos apie šį atvejį nepateikiama.

3.7.CRONKHITE-CANADA SINDROMO PROFILAKTIKA IR PROGNOZĖ

Cronkhite-Canada sindromo patogenezė ir rizikos veiksniai vis dar nėra tiksliai išaiškinti, todėl nėra nuspręsta ir dėl tinkamos profilaktikos būdų. Liga traktuojama kaip autoimuninis susirgimas, kurio išvengti sunku, tačiau galima vengti rizikos veiksnių, pvz.: nevirtoti tabako, alkoholio, streso bei palaikyti sveiką gyvenimo būdą – reguliariai užsiimti fizine veikla, sekėti sveikos mitybos įpročių, dalyvauti sveikatos prevencinėse programose, periodiškai tikrintis sveikatos būklę. CCS atveju, ypač pasiekus remisiją, itin svarbu kasmetinis ambulatorinis būklės vertinimas,

endoskopinis ligos eigos sekimas ir griežtas gydytojų rekomendacijų vykdymas. Literatūroje nurodoma, jog laikantis pastarojo plano, mažesnė sunkių ligos komplikacijų ir vėžio išsivystymo rizika (8,43,134).

CCS prognozė ankstesnių šaltinių duomenimis yra prasta dėl neaiškios diagnostikos, uždelsto gydymo ir dažnų komplikacijų, 5 metų mirštamumas nuo diagnozės pradžios siekė 50 – 55% (2,9,32,38,52,101,135). Naujesnių atvejų duomenys ir rezultatai prognozuoja geresnį ligos valdymą, remisiją ir sumažėjusį mirštamumą dėl efektyvesnės diagnostikos ir gydymo taktikų. (19) CCS yra itin retas sindromas, tačiau sergamumas išlieka, todėl svarbu tirti bei gilinti žinias apie šį susirgimą, tikslingus jo kontroliavimo būdus bei bendros pacientų gyvenimo kokybės gerinimą.

4. IŠVADOS

Cronkhite-Canada sindromas yra reta, vis dar neaiškios etiologijos liga. Klinikiniai, endoskopiniai ir patologiniai pakitimai nėra specifiniai, todėl apsunkina efektyvią ligos diagnostiką. Pacientams, turintiems VT ir ektoderminių simptomų, tarp diferencinės diagnostikos patologijų turėtų būti įtraukiamas ir CCS. Ankstyvas diagnozavimas, gydymas ir nuosekli specialistų priežiūra yra itin svarbi dėl didelės komplikacijų ir vėžio išsivystymo rizikos. Pacientas turėtų būti išsamiai supažindinamas su taikomos terapijos nauda, svarba ir galimomis komplikacijomis ar šalutiniais reiškiniais, priimamais sprendimais bei savo atsakomybėmis ligos atžvilgiu. Gydantys specialistai bei centrai turėtų komunikuoti, dalintis apie šį sindromą atliekamais tyrimais ir rezultatais, nes tai padėtų geriau suprasti ligą, standartizuoti gydymo, diagnostikos algoritmus.

LITERATŪRA

1. Dong J, Ma TS, Tu JF, Chen YW. Surgery for Cronkhite-Canada syndrome complicated with intussusception: A case report and review of literature. *World J Gastrointest Surg.* 2022 Feb 27;14(2):200–10.
2. Leong JWH, Wang LM, Li JW, Ang TL, Kwek BEA, Ong JPL. Cronkhite-Canada Syndrome Masquerading as Inflammatory Bowel Disease. *ACG Case Rep J.* 2023 Sep;10(9):e01090.
3. Li ZD, Rong L, He YJ, Ji YZ, Li X, Song FZ, et al. Exome analysis for Cronkhite-Canada syndrome: A case report. *World J Clin Cases.* 2022 Aug 26;10(24):8634–40.
4. Zhao R, Huang M, Banafea O, Zhao J, Cheng L, Zou K, et al. Cronkhite-Canada syndrome: A rare case report and literature review. *BMC Gastroenterol.* 2016 Feb 25;16(1).

5. Liu S, Zhang RF, You Y, You W, Ruan GC, Liu YP, et al. The genomic landscape of Cronkhite–Canada syndrome: Possible clues for pathogenesis. *J Dig Dis*. 2022 May 1;23(5–6):288–94.
6. Jarnum S, Jensen H. Diffuse Gastrointestinal Polyposis with Ectodermal Changes. *Gastroenterology*. 1966 Jan;50(1):107–18.
7. Cronkhite LW, Canada WJ. Generalized Gastrointestinal Polyposis. *New England Journal of Medicine*. 1955 Jun 16;252(24):1011–5.
8. Jiang D, Tang G Du, Lai MY, Huang ZN, Liang ZH. Cronkhite-Canada syndrome with steroid dependency: A case report. *World J Clin Cases*. 2021;9(14):3466–71.
9. Feng XK, Chen XF, Wang BB, Zeng ZG, Liu C, Sha WH, et al. Deep vein thrombosis in a patient with Cronkhite-Canada syndrome: a complex case report. *Thromb J*. 2023 Dec 1;21(1).
10. Honjo H, Masuta Y, Otsuka Y, Masaki S, Minaga K, Kudo M, et al. Analyses of cytokine gene expression and fecal microbiota in a patient with Cronkhite-Canada syndrome successfully treated with prednisolone. *DEN Open*. 2024 Apr;4(1).
11. Mao EJ, Hyder SM, DeNucci TD, Fine S. A Successful Steroid-Sparing Approach in Cronkhite-Canada Syndrome. *ACG Case Rep J*. 2019 Mar 27;6(3):e00055.
12. Shuang L, You Y, Ruan G, Zhou L, Chen D, Wu D, et al. The Long-Term Clinical and Endoscopic Outcomes of Cronkhite-Canada Syndrome. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020 Apr 1;11(4):e00167.
13. Murata K, Sato K, Okada S, Suto D, Otake T, Kohgo Y. Cronkhite-Canada Syndrome Successfully Treated by Corticosteroids before Presenting Typical Ectodermal Symptoms. *Case Rep Gastroenterol*. 2020 Sep 1;14(3):561–9.
14. Morino K, Honma Y, Kumei S, Watanabe T, Kume K, Yoshikawa I, et al. Recombinant thrombomodulin used to successfully treat cronkhite-canada syndrome with disseminated intravascular coagulation due to sepsis in a compromised patient. *Internal Medicine*. 2018;57(21):3079–85.
15. Hu H, Wu Y, Zhang Y, Zhang L, Zhang J, Zhang R. Comprehensive treatment of Cronkhite-Canada syndrome: A case report and literature review. *Medicine (United States)*. 2023 Feb 10;102(6):E32714.
16. Wu ZY, Sang LX, Chang B. Cronkhite–Canada syndrome: From clinical features to treatment. Vol. 8, *Gastroenterology Report*. Oxford University Press; 2020. p. 333–42.
17. Xu QS, You Y, Liu S, You W, Zhang SY, Li JN, et al. Endoscopic features help to identify the histopathological patterns of colorectal polyps in Cronkhite–Canada syndrome. *J Dig Dis*. 2023 Apr 1;24(4):271–7.

18. Mao E, Hyder S, Laskiewicz L, Taliano R, DeNucci T. A Rare Case of Cronkhite-Canada Syndrome [Internet]. 2017. Available from: <http://journals.lww.com/ajg>
19. Pham JT, Kisiel JB, Sweetser S. Cronkhite-Canada syndrome: treatment responses and improved overall survival. *Int J Colorectal Dis.* 2023 Dec 1;38(1).
20. Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Hokari R, Tanaka M, Hirata I, et al. Endoscopic and clinical evaluation of treatment and prognosis of Cronkhite–Canada syndrome: a Japanese nationwide survey. *J Gastroenterol.* 2016 Apr 1;51(4):327–36.
21. Schulte S, Kütting F, Mertens J, Kaufmann T, Drebber U, Nierhoff D, et al. Case report of patient with a Cronkhite-Canada syndrome: Sustained remission after treatment with corticosteroids and mesalazine. *BMC Gastroenterol.* 2019 Feb 27;19(1).
22. Slavik T, Montgomery EA. Cronkhite–Canada syndrome six decades on: the many faces of an enigmatic disease. *J Clin Pathol.* 2014 Oct;67(10):891–7.
23. Ramzi HT, Zainab Y, Manzoor S, Malik A. Cronkhite-Canada Syndrome- The first case from Pakistan: a case report. *J Pak Med Assoc.* 2023 Mar 1;73(3):693–6.
24. Hokari R, Hisamatsu T. Atlas of Cronkhite-Canada Syndrome. Hokari Ryota, Hisamatsu Tadakazu, editors. Atlas of Cronkhite-Canada Syndrome. Springer; 2022. 1–178 p.
25. Poplaski V, Bomidi C, Kambal A, Nguyen-Phuc H, Di Rienzi SC, Danhof HA, et al. Human intestinal organoids from Cronkhite-Canada syndrome patients reveal link between serotonin and proliferation. *Journal of Clinical Investigation.* 2023 Nov 1;133(21).
26. Chakrabarti S. Cronkhite-Canada syndrome (CCS)—A rare case report. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2015 Mar 1;9(3):OD08–9.
27. Flannery CM, Lunn JA. Cronkhite-Canada syndrome: An unusual finding of gastro-intestinal adenomatous polyps in a syndrome characterized by hamartomatous polyps. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2015 Aug 1;3(3):254–7.
28. Samalavicius NE, Lunevicius R, Klimovskij M, Kildušis E, Zažeckis H. Subtotal colectomy for severe protein-losing enteropathy associated with Cronkhite-Canada syndrome: A case report. *Colorectal Disease.* 2013 Mar;15(3).
29. Onozato Y, Sasaki Y, Abe Y, Yaoita T, Yagi M, Mizumoto N, et al. Cronkhite-Canada syndrome associated with gastric outlet obstruction and membranous nephropathy: A case report and review of the literature. Vol. 59, *Internal Medicine.* Japanese Society of Internal Medicine; 2020. p. 2871–7.
30. Kopáčová M, Urban O, Cyrany J, Laco J, Bureš J, Rejchrt S, et al. Cronkhite-Canada syndrome: Review of the literature. Vol. 2013, *Gastroenterology Research and Practice.* 2013.
31. Nemade NL, Shukla UB, Waghlikar GD. Cronkhite Canada syndrome complicated by pulmonary embolism—A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2017;30:17–22.

32. Rong JM, Shi ML, Niu JK, Luo J, Miao YL. Thalidomide combined with endoscopy in the treatment of Cronkhite-Canada syndrome: A case report. *World J Clin Cases*. 2022 Oct 6;10(28):10366–74.
33. Faria MAG, Basaglia B, Nogueira VQM, de Mendonca TBGF, Kaiser Junior RL, Filho IJZ, et al. A Case of Adolescent Cronkhite-Canada Syndrome. *Gastroenterology Res*. 2018;11(1):64–7.
34. Colboc H, Bazin D, Moguelet P, Reguer S, Amode R, Jouanneau C, et al. Chemical composition and distribution of tattoo inks within tattoo-associated keratoacanthoma. Vol. 34, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. e313–5.
35. Zhu LP, Zhong WL, Wang ZG, Sun K Di, Liu QLF, Zhao J, et al. Cronkhite–Canada syndrome: An investigation in clinical features and pathogenesis. *J Dig Dis*. 2021 Nov 1;22(11):663–71.
36. Horikawa H, Hirai I, Umegaki-Arao N, Amagai M, Saito M. Alopecia in Cronkhite–Canada syndrome: Is it truly telogen effluvium? Vol. 60, *Australasian Journal of Dermatology*. Blackwell Publishing; 2019. p. e342–3.
37. Langevin C, Chapdelaine H, Picard JM, Poitras P, Leduc R. Sirolimus in Refractory Cronkhite-Canada Syndrome and Focus on Standard Treatment. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2018 Mar 21;6.
38. Salman Roghani R, De Castro J, Ajumobi AB. Clinical and Endoscopic Response to Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha Antibody Therapy in a Patient With Cronkhite-Canada Syndrome. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2023 Jan 1;11.
39. Sapkota P, Gurung RB, Shrestha A, Paudel I, Shrestha P. Cronkhite-Canada Syndrome: A Case Report. *Journal of the Nepal Medical Association*. 2022;60(249):473–7.
40. Zhao Y, Lv F, Yang X, Wang Y, Zhang S, Li P. Cronkhite-Canada Syndrome Associated With Superficial Esophageal Carcinoma: A Case Report and Literature Review. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Mar 25;9.
41. Iqbal U, Chaudhary A, Karim MA, Anwar H, Merrell N. Cronkhite-Canada Syndrome: A Rare Cause of Chronic Diarrhea. *Gastroenterology Res*. 2017;10(3):196–8.
42. Kidoguchi K, Kubota Y, Fujimoto S, Sakata Y, Kizuka-Sano H, Yamaguchi K, et al. Aplastic anemia in a patient with Cronkhite-Canada syndrome. *Internal Medicine*. 2021;60(10):1601–5.
43. Chaisidhivej N, Maneerattanaporn M, Pongpaibul A, Trongtorsak A, Kinnucan J. Cronkhite-Canada Syndrome: A Rare Case of Chronic Diarrhea With Ectodermal Changes. *Cureus*. 2022 Sep 18;

44. Kwon J, Fluxá-Cardenas D, Francis D. Cronkhite-Canada Syndrome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022 Jun 1;20(6):e1224–5.
45. Ito M, Matsumoto S, Takayama T, Wakatsuki K, Tanaka T, Migita K, et al. Cronkhite–Canada syndrome associated with esophageal and gastric cancers: report of a case. *Surg Today*. 2015 Jun 1;45(6):777–82.
46. Melba Estrella MD. Cronkhite-Canada Syndrome. 2019; Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1096789-print/emedicine.medscape.com>
47. Miyawaki K, Komori T, Ishida Y, Sakaguchi Y, Honjo H, Kudo M, et al. Cronkhite-Canada Syndrome Mimicking COVID-19-related Symptoms. Vol. 102, *Acta Dermato-Venereologica. Medical Journals/Acta D-V*; 2022.
48. Kawashima K, Hikichi T, Onizawa M, Ohira H. Endoscopic Images before the Onset of Cronkhite-Canada Syndrome. Vol. 60, *Internal Medicine. Japanese Society of Internal Medicine*; 2021. p. 3999–4000.
49. Liu J, Lu Q, Ma H, Yang J. Dermatological and Gastrointestinal Manifestations of Cronkhite-Canada Syndrome. Vol. 26, *Journal of Gastrointestinal Surgery. Springer*; 2022. p. 2616–7.
50. Fukase H, Honda M, Miyamoto H, Nakashima M, Gushima R, Naoe H, et al. Narrow-band imaging with magnification for the diagnosis of colorectal adenoma in a patient with Cronkhite-Canada syndrome. *DEN Open*. 2024 Apr;4(1).
51. Haghighi S, Noorali S, Mohammad Alizadeh AH. Cronkhite-Canada Syndrome Associated with Metastatic Colon Cancer. *Case Rep Gastroenterol*. 2018 Apr 13;12(1):109–15.
52. Nguyen LC, Thi Pham T, Nguyen TT, Nguyen NH, Van Kieu T, Anh Do G, et al. A case report of Cronkhite–Canada syndrome first encountered at a hospital in northern Vietnam. *Annals of Medicine & Surgery*. 2023 Dec;85(12):6134–40.
53. Oba MS, Murakami Y, Nishiwaki Y, Asakura K, Ohfuji S, Fukushima W, et al. Estimated prevalence of cronkhite-canada syndrome, chronic enteropathy associated with *slo2a1* gene, and intestinal behçet’s disease in Japan in 2017: A nationwide survey. *J Epidemiol*. 2021;31(2):139–44.
54. Gilani M, Zahid A, Mazhar K, Niazi SK, Gilani A. S2545 Battlefield of Polyps: Challenges of the Rare Cronkhite-Canada Syndrome [Internet]. 2023. Available from: www.amjgastro.com
55. Wang W, Cheng XY, Xue F, Liu HY, Lian HF, Liu CX. Cronkhite - Canada syndrome associated with perianal condyloma acuminatum with malignant transformation: A case report. *Medicine (United States)*. 2021 Mar 12;100(10):E25067.
56. Ong S, Rodriguez-Garcia C, Grabczynska S, Carton J, Osborn M, Walters J, et al. Alopecia areata incognita in Cronkhite–Canada syndrome. *British Journal of Dermatology*. 2017 Aug 1;177(2):531–4.

57. Safari MT, Shahrokh S, Ebadi S, Sadeghi A. Cronkhite-Canada syndrome; a case report and review of the literature. Vol. 9, Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench.. Gastroenterol Hepatol Bed Bench. 2016.
58. Naoki Ohmiya MP, Masanao Nakamura MP, Takeshi Yamamura M, Koji Yamada M, Asuka Nagura M, Toru Yoshimura M, et al. Steroid-resistant Cronkhite-Canada Syndrome Successfully Treated by Cyclosporine and Azathioprine. Lippincott Williams & Wilkins. 2013 May;48.
59. Asokkumar R, Mesenas S, Soetikno R. Endoscopic features of Cronkhite-Canada syndrome. Vol. 53, Endoscopy. Georg Thieme Verlag; 2021. p. E411–2.
60. Sweetser S, Ahlquist DA, Osborn NK, Sanderson SO, Smyrk TC, Chari ST, et al. Clinicopathologic features and treatment outcomes in Cronkhite-Canada syndrome: Support for autoimmunity. Dig Dis Sci. 2012 Feb;57(2):496–502.
61. Finlay A Macrae MD. Overview of colon polyps. In: UpToDate [Internet]. 2024 [cited 2024 Jan 4]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-colon-polyps/print?...earch_result&selectedTitle=1~3&usage_type=default&display_rank=1OfficialreprintfromUpToDatewww.uptodate.com
62. Al-Shamsi HO, Alzahrani M, Wolff RA. The clinical utility of normal range carbohydrate antigen 19-9 level as a surrogate marker in evaluating response to treatment in pancreatic cancer-a report of two cases. J Gastrointest Oncol. 2016 Jun 1;7(3):E45–51.
63. Ebbo M, Grados A, Bernit E, Vély F, Boucraut J, Harlé JR, et al. Pathologies Associated with Serum IgG4 Elevation. Int J Rheumatol [Internet]. 2012 [cited 2024 Feb 12];2012:1–6. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ijr/2012/602809/>
64. Kankanala VL, Mukkamalla SKR. Carcinoembryonic Antigen. In: StatPearls [Internet] [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2024 Apr 7]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK578172/>
65. Goto A. Cronkhite-Canada syndrome: epidemiological study of 110 cases reported in Japan. Nihon Geka Hokan [Internet]. 1995 Jan 1 [cited 2024 Feb 12];64(1):3–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8534187>
66. Machii R, Takahashi H. Japanese cancer screening programs during the COVID-19 pandemic: Changes in participation between 2017-2020. Cancer Epidemiol. 2023 Feb 1;82.
67. Yashima K, Shabana M, Kurumi H, Kawaguchi K, Isomoto H. Gastric Cancer Screening in Japan: A Narrative Review. Vol. 11, Journal of Clinical Medicine. MDPI; 2022.
68. Dadkhah E, Sikaroodi M, Korman L, Hardi R, Baybick J, Hanzel D, et al. Gut microbiome identifies risk for colorectal polyps. BMJ Open Gastroenterol. 2019 May 27;6(1):e000297.

69. Oficialios Statistikos Portalas. Oficialios Statistikos Portalas, Lietuvos gyventojai. 2023 [cited 2024 Feb 29]. Lietuvos gyventojai (2023 m. leidimas). Available from: <https://osp.stat.gov.lt/lietuvos-gyventojai-2023/salies-gyventojai/gyventoju-skaicius-ir-sudetis>
70. Firth C, Harris LA, Smith ML, Thomas LF. A Case Report of Cronkhite-Canada Syndrome Complicated by Membranous Nephropathy. *Case Rep Nephrol Dial.* 2018 Sep 1;8(3):261–7.
71. Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Hokari R, Tanaka M, Hirata I, et al. Endoscopic and clinical evaluation of treatment and prognosis of Cronkhite–Canada syndrome: a Japanese nationwide survey. *J Gastroenterol.* 2016 Apr 1;51(4):327–36.
72. Ma M, Huang Y, Suo Z, Ma X. Cronkhite-Canada syndrome: A case report and review of the literature. *Annals of Medicine and Surgery.* 2022 Sep 1;81.
73. Boland BS, Bagi P, Valasek MA, Chang JT, Bustamante R, Madlensky L, et al. Cronkhite Canada Syndrome: Significant Response to Infliximab and a Possible Clue to Pathogenesis. *American Journal of Gastroenterology.* 2016 May;111(5):746–8.
74. Li ZD, Rong L, He YJ, Ji YZ, Li X, Song FZ, et al. Exome analysis for Cronkhite-Canada syndrome: A case report. *World J Clin Cases.* 2022 Aug 26;10(24):8634–40.
75. Patil V, Patil LS, Jakareddy R, Verma A, Gupta ABA. Cronkhite–Canada syndrome: a report of two familial cases. *Indian Journal of Gastroenterology.* 2013 Mar 14;32(2):119–22.
76. Bader M. Inhibition of serotonin synthesis: A novel therapeutic paradigm. *Pharmacol Ther.* 2020 Jan;205:107423.
77. Wang W, Shao Y, Zhao DH, Xue F, Ma X Bin, Li Q, et al. Endoscopic and Pathological Characteristics of Cronkhite-Canada Syndrome: A Retrospective Analysis of 76 Cases. *Turkish Journal of Gastroenterology.* 2022 Jan 1;33(1):19–29.
78. Alkhiari R, Alharbi AM, Albadrani H, Alsaud JS, Alkhiari K. Obstructive Giant Inflammatory Polyp of the Colon in Ulcerative Colitis. *Cureus.* 2023 Sep 19;
79. Carmack SW, Genta RM, Schuler CM, Saboorian MH. The Current Spectrum of Gastric Polyps: A 1-Year National Study of over 120,000 Patients. *Am J Gastroenterol.* 2009 Jun 28;104(6):1524–32.
80. Cristallini EG, Ascani S, Bolis GB. Association between histologic type of polyp and carcinoma in the stomach. *Gastrointest Endosc.* 1992 Jul;38(4):481–4.
81. Karpińska-Kaczmarczyk K, Lewandowska M, Białek A, Ławniczak M, Uraśńska E. Gastric hyperplastic polyps coexisting with early gastric cancers, adenoma and neuroendocrine cell hyperplasia. *Polish Journal of Pathology.* 2016;1:33–8.
82. Abraham SC, Nobukawa B, Giardiello FM, Hamilton SR, Wu TT. Fundic Gland Polyps in Familial Adenomatous Polyposis. *Am J Pathol.* 2000 Sep;157(3):747–54.

83. Özgenel ŞM, Temel T, Yılmaz E, Tokmak S, Özakyol A. Inflammatory cloacogenic polyp: a rare kind of benign polyp to be cured with endoscopic and/or surgical removal. *Journal of Coloproctology*. 2016 Sep 17;36(03):176–8.
84. Prakash N, Vyas SJ, Mohammed A, Waghray N. Inflammatory Cloacogenic Polyp: A Rare Benign Colorectal Polyp. *Cureus*. 2022 Feb 8;
85. Aretz S. Differenzialdiagnostik und früherkennung hereditärer gastrointestinaler polyposis-syn-drome. Vol. 107, *Deutsches Arzteblatt*. 2010. p. 163–73.
86. Watanabe-Okada E, Inazumi T, Matsukawa H, Ohyama M. Histopathological insights into hair loss in Cronkhite–Canada syndrome: Diffuse anagen-telogen conversion precedes clinical hair loss progression. *Australasian Journal of Dermatology*. 2014 May 29;55(2):145–8.
87. Weston WL, Lane AT, Morelli JG. Structure and Function of the Skin. In: *Color Textbook of Pediatric Dermatology*. Elsevier; 2007. p. 1–9.
88. Elizabeth C. Hughes, Dahlia Saleh. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, StatPearls [Internet]. 2024 [cited 2024 Feb 27]. Telogen Effluvium. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430848/>
89. Zakko L, Finch J, Rothe MJ, Grant-Kels JM. Cronkhite–Canada Syndrome: Dermatological Features. In: *Atlas of Dermatological Manifestations of Gastrointestinal Disease* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2013 [cited 2024 Feb 27]. p. 155–6. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4614-6191-3_60#citeas
90. Neelam Vashi MD, Roopal V Kundu MD. Acquired Hyperpigmentation Disorders. In: *UpToDate* [Internet]. 2024 [cited 2024 Jan 4]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/acquired-hyperpigmentation-dis>
91. PETRAS RE, FRANKEL WL. Large Intestine (Colon). In: *Modern Surgical Pathology*. Elsevier; 2009. p. 784.
92. Thawabteh AM, Jibreen A, Karaman D, Thawabteh A, Karaman R. Skin Pigmentation Types, Causes and Treatment—A Review. *Molecules*. 2023 Jun 18;28(12):4839.
93. Moraczewski J, Awosika AO, Aedma KK. Tricyclic Antidepressants [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, StatPearls [Internet]; 2024 [cited 2024 Feb 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557791/>
94. Shah KR, Boland CR, Patel M, Thrash B, Menter A. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Feb;68(2):189.e1-189.e21.
95. Chuamanochan M, Tovanabutra N, Mahanupab P, Kongkarnka S, Chiewchanvit S. Nail Matrix Pathology in Cronkhite–Canada Syndrome: The First Case Report. *Am J Dermatopathol*. 2017 Nov;39(11):860–2.

96. Kobori I, Katayama Y, Suzuki Y, Yamaguchi M, Funada K, Gyotoku Y, et al. A case of *Helicobacter pylori*-negative gastric cancer associated with Cronkhite–Canada Syndrome. *Clin J Gastroenterol*. 2021 Feb 1;14(1):123–8.
97. Wen XH, Wang L, Wang YX, Qian JM. Cronkhite-Canada syndrome: Report of six cases and review of literature. *World J Gastroenterol*. 2014 Jun 21;20(23):7518–22.
98. Pathirana WGW, Chubb SP, Gillett MJ, Vasikaran SD. Faecal Calprotectin. *Clin Biochem Rev* [Internet]. 2018 Aug [cited 2024 Mar 20];39(3):77–90. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6370282/>
99. Liu Y, Zhang L, Yang Y, Peng T. Cronkhite–Canada syndrome: report of a rare case and review of the literature. *Journal of International Medical Research*. 2020 May 1;48(5).
100. Johnson GGRJ, Helewa R, Moffatt DC, Coneys JG, Park J, Hyun E. Colorectal polyp classification and management of complex polyps for surgeon endoscopists. *Canadian Journal of Surgery*. 2023 Sep 21;66(5):E491–8.
101. Fukase H, Honda M, Miyamoto H, Nakashima M, Gushima R, Naoe H, et al. Narrow-band imaging with magnification for the diagnosis of colorectal adenoma in a patient with Cronkhite-Canada syndrome. *DEN Open*. 2024 Apr;4(1).
102. Boeriu A. Narrow-band imaging with magnifying endoscopy for the evaluation of gastrointestinal lesions. *World J Gastrointest Endosc*. 2015;7(2):110.
103. Kobayashi S, Yamada M, Takamaru H, Sakamoto T, Matsuda T, Sekine S, et al. Diagnostic yield of the Japan NBI Expert Team (JNET) classification for endoscopic diagnosis of superficial colorectal neoplasms in a large-scale clinical practice database. *United European Gastroenterol J*. 2019 Aug;7(7):914–23.
104. Marlyn Wu, Karthik Krishnamurthy. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2024 [cited 2024 Mar 3]. Peutz-Jeghers Syndrome. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535357/>
105. Nlm Citation: Larsen Haidle J, Macfarland SP, Howe J; R, Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM. Juvenile Polyposis Syndrome [Internet]. Seattle; 2022 Feb [cited 2024 Mar 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1469/>
106. McGarrity TJ, Amos CI, Baker M; J, Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM. Peutz-Jeghers Syndrome [Internet]. 2001 [cited 2024 Mar 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1266/>
107. Daniel C Chung, Kiley Delgado. Juvenile polyposis syndrome. In: J Thomas Lamont, Barbara Goff, editors. UpToDate [Internet]. UpToDate; 2024 [cited 2024 Mar 20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/juvenile-polyposis-syndrome>

108. Carr S, Kasi A. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL). 2023 [cited 2024 Mar 20]. Familial Adenomatous Polyposis. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538233/>
109. Peter P Stanich, Maegan E Roberts. PTEN hamartoma tumor syndromes, including Cowden syndrome. In: J Thomas Lamont, Benjamin A Raby, Robert G Voigt, editors. UpToDate [Internet]. UpToDate; 2024 [cited 2024 Mar 20]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/pten-hamartoma-tumor-syndromes-including-cowden-syndrome?search=pten%20hamartoma%20tumor%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=1%7E124&usage_type=default&display_rank=1
110. Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome Synonym: PHTS [Internet]. Seattle (WA); 2021 Feb [cited 2024 Mar 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1488/>
111. Michael Auerbach, Thomas G DeLoughery. Treatment of iron deficiency anemia in adults. In: Robert T Means, editor. UpToDate [Internet]. UpToDate; 2024 [cited 2024 Mar 20]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-iron-deficiency-anemia-in-adults?search=anemia&source=search_result&selectedTitle=5%7E150&usage_type=default&display_rank=4#H9249456
112. Dale Young Lee. Vitamin and mineral deficiencies in inflammatory bowel disease. In: Sunanda V Kane, Melvin B Heyman, editors. UpToDate [Internet]. UpToDate; 2024 [cited 2024 Mar 25]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/vitamin-and-mineral-deficiencies-in-inflammatory-bowel-disease?sectionName=Iron&search=anemia&topicRef=7148&anchor=H2049722200&source=see_link#H3155084330
113. Zong Y, Zhao H, Yu L, Ji M, Wu Y, Zhang S. Case report-malignant transformation in Cronkhite-Canada syndrome polyp. *Medicine (United States)*. 2017;96(6).
114. Dore MP, Satta R, Murino A, Pes GM. Long-lasting remission in a case of Cronkhite-Canada syndrome. *BMJ Case Rep*. 2018;2018.
115. Douglas CP, Yang PF, Riordan SM, Wong SW. Ileal intussusception and perforation associated with Cronkhite–Canada syndrome. Vol. 90, *ANZ Journal of Surgery*. Blackwell Publishing; 2020. p. 1194–5.
116. Taylor SA, Kelly J, Loomes DE. Cronkhite-Canada Syndrome: Sustained Clinical Response with Anti-TNF Therapy. *Case Rep Med*. 2018;2018.
117. Yamakawa K, Yoshino T, Watanabe K, Kawano K, Kurita A, Matsuzaki N, et al. Effectiveness of cyclosporine as a treatment for steroid-resistant Cronkhite-Canada syndrome; two case reports. *BMC Gastroenterol*. 2016;16(1).

118. Lehmann HC, Hughes RAC, Hartung HP. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. In 2013. p. 415–27.
119. Mohammadi O, Kassim TA. Azathioprine. In: StatPearls [Internet] [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Mar 24]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542190/>
120. Tapia C, Nessel TA, Zito PM. Cyclosporine. In: StatPearls [Internet] [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Mar 24]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482450/>
121. Fatima R, Bittar K, Aziz M. Infliximab. In: StatPearls [Internet] [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Mar 24]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500021/>
122. Munding J, Ziebarth W, Pox CP, Ladigan S, Reiser M, Huppe D, et al. The influence of 5-aminosalicylic acid on the progression of colorectal adenomas via the ss-catenin signaling pathway. *Carcinogenesis*. 2012 Mar 1;33(3):637–43.
123. Nakashima J, Preuss CV. Mesalamine (USAN). In: StatPearls [Internet] [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Mar 24]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551714/>
124. Weir CB, Le JK. Metronidazole. In: StatPearls [Internet] [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2024 Mar 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539728/>
125. Shih CA, Shie CB, Hsu PI. Update on the first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection in areas with high and low clarithromycin resistances. *Therap Adv Gastroenterol*. 2022 Jan 22;15:175628482211381.
126. Nyssen OP, Vaira D, Tepes B, Kupcinkas L, Bordin D, Pérez-Aisa Á, et al. Room for Improvement in the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection: Lessons from the European Registry on *H. pylori* Management (Hp-EuReg). *J Clin Gastroenterol*. 2022 Feb 1;56(2):E98–108.
127. J Thomas Lamont. Treatment regimens for *Helicobacter pylori* in adults. In: Nicholas J Talley, editor. UpToDate [Internet]. UpToDate; 2024 [cited 2024 Mar 26]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-regimens-for-helicobacter-pylori-in-adults#H3453806024>
128. Begg M, Tarhuni M, N. Fotso M, Gonzalez NA, Sanivarapu RR, Osman U, et al. Comparing the Safety and Efficacy of Proton Pump Inhibitors and Histamine-2 Receptor Antagonists in the Management of Patients With Peptic Ulcer Disease: A Systematic Review. *Cureus*. 2023 Aug 29;

129. Rawla P, Sunkara T, Ofosu A, Gaduputi V. Potassium-competitive acid blockers - are they the next generation of proton pump inhibitors? *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2018 Dec 13;9(7):63–8.
130. Wu G, Quek AJ, Caradoc-Davies TT, Ekkel SM, Mazzitelli B, Whisstock JC, et al. Structural studies of plasmin inhibition. *Biochem Soc Trans.* 2019 Apr 30;47(2):541–57.
131. Ueyama H, Fu K, Ogura K, Murata S, Miyazaki A. Successful treatment for Cronkhite-Canada syndrome with endoscopic mucosal resection and salazosulfapyridine. *Tech Coloproctol.* 2014;18(5):503–7.
132. Watari J, Sakurai J, Morita T, Yamasaki T, Okugawa T, Toyoshima F, et al. A case of Cronkhite-Canada syndrome complicated by McKittrick-Wheelock syndrome associated with advanced villous adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc.* 2011 Mar;73(3):624–6.
133. Briggs A, Goldberg J. Tips, Tricks, and Technique for Laparoscopic Colectomy. *Clin Colon Rectal Surg.* 2017 Apr 4;30(02):130–5.
134. Hensvold A, Klareskog L. Towards prevention of autoimmune diseases: The example of rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol.* 2021 Aug 3;51(8):1921–33.
135. Bettington M, Brown IS, Priyanthi M, Bettington A, Rosty C. The Challenging Diagnosis of Cronkhite-Canada Syndrome in the Upper Gastrointestinal Tract A Series of 7 Cases With Clinical Follow-up [Internet]. 2013 [cited 2024 Feb 16]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24418855/>

PRIEDAI

Paciento sutikimas dėl sveikatos duomenų naudojimo moksliniais tikslais

Įvadas

VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, registruotos adresu Santariškių g. 2, 08661 Vilnius, yra asmens sveikatos priežiūros paslaugas teikianti įstaiga (toliau tekste vadinamos „VUL SK“ arba „mes“), kurioje gydymo, mokymo ir mokslo tiriamasis darbas vyksta tuo pačiu metu. VUL SK yra nuolat vykdomi moksliniai projektai, biomedicininiai ir klinikiniai vaistų bei medicinos prietaisų tyrimai, taip pat mokslininkų grupių, doktorantų ir studentų mokslo tiriamieji darbai. Mokymo procese bei medicinos mokslo pažangai labai svarbūs duomenys apie asmens sveikatą, be šių duomenų nebūtų įrodymais pagrįstų gydymo metodų tobulinimo bei įdiegimo klinikinėje praktikoje, naujų vaistų atsiradimo. VUL SK rūpestingai prižiūri, kad mūsų pacientų asmens duomenys būtų tvarkomi pagal galiojančius įstatymus. Mes renkame ir tvarkome tik tą informaciją, kurios mums reikia žemiau nurodytiems tikslams pasiekti.

Šioje formoje pateikiama Jums skirta informacija dėl sveikatos duomenų naudojimo moksliniais tikslais. Neskubėkite ir atidžiai perskaitykite šį dokumentą. Jei nesupratote kokio nors žodžio ar teiginio, visus iškilusius klausimus būtinai užduokite gydytojui, pateikusiam šią formą. Prieš priimdami sprendimą, galite pasitarti su šeimos nariais ar draugais.

Kokius asmens duomenis apie Jus renkame ir kodėl

Pagrindinis mokslinių tyrimų tikslas – gauti naujų medicinos mokslo žinių, kurios ateityje padėtų kitų šia liga sergančių pacientų sveikatai. Siekiant medicinos mokslo pažangos bei užtikrinant medicinos specialistų mokymo procesą, VUL SK yra reikalingi sveikatos duomenys. Prašome Jūsų sutikimo leisti naudoti **nuasmenintus** Jūsų sveikatos duomenis, kurie būtų surinkti iš VUL SK esančių dokumentų. Jūsų sveikatos duomenis, priklausomai nuo Jūsų sutikimo, kurį bet kada galėsite atšaukti, mes tvarkysime toliau nurodytais tikslais: medicinos studentų mokymo procese, rengiant studentų mokslinius baigiamuosius darbus, publikuojant klinikinio atvejo aprašymą periodiniuose moksliniuose medicinos leidiniuose. Nuasmeninti duomenys reiškia, kad surinkti duomenys apie Jūsų sveikatą ar medicininiai vaizdai bus naudojami tokia apimtimi, kad pagal juos nebus galima nustatyti Jūsų tapatybės, tai yra, **nebus** naudojami Jūsų vardas, pavardė, tiksli gimimo data, adresas ar kita kontaktinė informacija.

Pasirašydamas patvirtinu, kad informacija apie sutikimą buvo paaiškinta man suprantamais terminais. Patvirtinu, kad sutikimą dėl sveikatos duomenų naudojimo duodu laisva valia.

Sutinku / **Nesutinku**, kad mano nuasmeninti sveikatos duomenys būtų naudojami medicininėje literatūroje (mokslinės publikacijos, medicinos žurnalai, vadovėliai).

Sutinku / **Nesutinku**, kad mano nuasmeninti sveikatos duomenys būtų naudojami mokymo procese mokymo tikslais, rengiant studentų baigiamuosius darbus.

Sutinku / **Nesutinku**, kad būtų naudojami nuasmeninti instrumentinių tyrimų vaizdai medicininėje literatūroje (mokslinės publikacijos, medicinos žurnalai, vadovėliai), rengiant studentų baigiamuosius darbus.

Jūsų asmens duomenų saugojimas ir laikymas

VUL SK taikys tinkamas technines ir organizacines priemones, kad apsaugotų Jūsų asmens duomenis pagal taikomus duomenų apsaugos įstatymus.

Jūsų teisės

Jūs galite duoti sutikimą nuasmeninti ir tvarkyti Jūsų sveikatos duomenis arba jo neduoti. Pažymime, kad savo sutikimą Jūs galite bet kada atšaukti – vadovaujantis galiojančių įstatymų sąlygomis ir

reikalavimais, Jūs galite prieštarauti, kad mes tvarkytume Jūsų sveikatos duomenis ir pareikalauti, kad VUL SK nedelsiant ištrintų Jūsų duomenis ir / ar apribotų tokių duomenų tvarkymą. Jūs taip pat galite susisiekti su VUL SK ir paprašyti pateikti mūsų tvarkomus duomenis apie Jus bei paprašyti, kad mes ištaisytume netikslius duomenis ir / ar papildytume neišsamius duomenis.

Norėdami pasinaudoti savo teisėmis, susisiekite su VUL SK duomenų apsaugos pareigūnu pateikdami užklausą el. paštu duomenu.sauga@santa.lt, telefonu 869771503 arba pašto adresu VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos, Santariškių g. 2, 08661 Vilnius. VUL SK turėtų atsakyti į prašymą dėl Jūsų duomenų per 30 dienų.

Jūsų teisių įgyvendinimo tvarką visada galite rasti tinklalapyje www.santa.lt. Jei nerimaujate dėl Jūsų duomenų tvarkymo būdo, galite kreiptis į savo gydytoją arba Valstybinę duomenų apsaugos inspekciją.

PACIENTAS

Vardas ir pavardė, gimimo metai

Fiodoras Andriusovas, 1961

Paciento parašas, data

[Signature] 2023.11.30

Sutikimą gavusio gydytojo vardas, pavardė, parašas, data

[Signature]
25804
Gyd. LAURA
MAŠALAITE

2023 11 30



VIEŠOJI ĮSTAIGA
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ
SANTAROS KLINIKOS

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Dekanui prof. D. Jatužiui
mf@mf.vu.lt

2024-01-22 Nr. SR-438
| 2024-01-15 Nr. GR-378

kamile.grusnyte@mf.stud.vu.lt

DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso studentė **Kamilė Grušnytė** rengdama mokslinį darbą „Cronkhite-Canada sindromas: klinikinio atvejo pristatymas ir literatūros apžvalga“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateikto paciento duomenys. Už studentei teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakinga darbo vadovė L. Mašalaitė.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktoriaus valdymui pavaduotoja
farmacijai ir visuomenės sveikatai

Edita Kazėnaitė

M. Skardžiūtė mingaile.skardziute@santa.lt