



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicina

Klinikinės medicinos instituto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika

Laura Vaivadaite, VI kursas, 17 grupė

VIENTISŪJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

**Pirminių imunodeficitų klinikos ypatumai suaugusiems: klinikinių atvejų
apžvalga**

**Clinical Features of Primary Immunodeficiencies in Adults. A Review of Clinical
Cases**

Darbo vadovas

Prof. dr. Laura Malinauskienė

Klinikos vadovas

Prof. dr. (HP) Edvardas Danila

Vilnius, 2025

Studento elektroninio pašto adresas: laura.vaivadaite@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRUMPOS	3
SANTRAUKA	4
SUMMARY	5
ĮVADAS.....	6
KLINIKINIO ATVEJO NR. 1 APRAŠYMAS.....	7
KLINIKINIO ATVEJO NR. 2 APRAŠYMAS.....	13
PIRMINIAI IMUNODEFICITAI.....	19
KLASIFIKACIJA.....	19
EPIDEMIOLOGIJA	22
SUAUGUSIŲJŲ IR VAIKŲ IMUNODEFICITŲ YPATUMAI	22
ĮPRASTAS KINTAMASIS IMUNODEFICITAS.....	25
SU X CHROMOSOMA PAVELDIMA AGAMAGLOBULINEMIJA.....	30
DIAGNOZAVIMO IR GYDYMO IŠŠŪKIAI SUAUGUSIEMS PACIENTAMS	33
DISKUSIJA	35
IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS	37
LITERATŪROS SĄRAŠAS	39

SANTRUMPOS

AIHA – autoimuninė hemolizinė anemija

BTK – Brutono tirozino kinazė

CID – kombinuotas imunodeficitas

CVID – įprastas kintamasis imunodeficitas

ESID – Europos imunodeficitų draugija

IgE – imunoglobulinas E

IgG – imunoglobulinas G

IgM – imunoglobulinas M

IgA – imunoglobulinas A

IUIS – tarptautinė imunologų draugijų sąjunga

IVIG – intraveninis imunoglobulinas

JAK – Janus kinazė

KT – kompiuterinė tomografija

LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga

NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo

PID – pirminis imunodeficitas

SCID – sunkus kombinuotas imunodeficitas

STAT – signalo perdavimo ir transkripcijos aktyvavimo baltymas

UŽL – uždegiminė žarnų liga

VUL SK – Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos

XLA – paveldima (su X chromosoma susijusi) agamaglobulinemija

SANTRAUKA

Tikslas. Išnagrinėti literatūros duomenis, kurie padės suprasti pirminių imunodeficitų klinikinius požymius suaugusiems pacientams, apžvelgti klinikinių atvejų ypatumus ir diagnostinius iššūkius.

Metodika. Darbo metodologija remiasi kokybine analize, apimančia dviejų suaugusių pacientų, sergančių pirminiais imunodeficitais, retrospektyvinį klinikinį vertinimą bei sistemingą literatūros analizę.

Klinikinių atvejų analizė: išanalizuoti du klinikiniai atvejai, kurie atspindi įprasto kintamo imunodeficito bei paveldimos agamaglobulinemijos eigą. Duomenys gauti iš Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų archyvų, įtraukiant laboratorinius, vaizdinius ir gydymo duomenis nuo pirmos diagnozės iki 2024 metų.

Literatūros analizė: literatūros apžvalga atlikta naudojant „*Pubmed*“ duomenų bazę. Straipsnių atrankos kriterijai - publikacijos anglų kalba nuo 2014 iki 2024 metų, taikant raktažodžius – *primary immunodeficiency, common variable immunodeficiency, X-linked agammaglobulinemia, adult diagnosis*. Pagal raktinius žodžius ir atrankos kriterijus *Pubmed* duomenų bazėje atrinktos 36 publikacijos literatūros apžalgai. Naudota Zotero programa bibliografijos tvarkymui.

Rezultatai. Paciento A klinikinė eiga atskleidė vėlyvą įprasto kintamojo imunodeficito diagnozės nustatymą po onkohematologinės patologijos, su dažnomis infekcijomis, kvėpavimo takų komplikacijomis ir sėkmingu atsaku į pakaitinę imunoglobulinų terapiją.

Pacientas B sirgo paveldima agamaglobulinemija, jo liga progresavo dėl netinkamos pakaitinės terapijos, gydymo pertrūkių ir kvėpavimo takų destruktijos, sąlygojusios mirtiną baigtį.

Išvados. Pirminiai imunodeficitai dažnai lieka nediagnozuoti, o nespecifiniai simptomai lemia pavėluotą atpažinimą. Ankstyva diagnostika, specialistų budrumas bei nuoseklus gydymas yra esminiai sėkmingai ligos kontrolei. Būtina gerinti gydytojų informuotumą ir skirti individualizuotą, tarpdisciplininę priežiūrą.

Raktažodžiai. Pirminis imunodeficitas, įprastas kintamasis imunodeficitas, paveldima agamaglobulinemija, suaugusiųjų diagnostika, pakaitinė imunoglobulinų terapija.

SUMMARY

Objective. To analyse the clinical features of primary immunodeficiencies in adults based on a literature review and selected case reports, highlighting diagnostic challenges and implications for patient care.

Methodology. A qualitative analysis was performed, including a retrospective evaluation of two adult patients diagnosed with primary immunodeficiencies, alongside a systematic literature review.

Case study: two clinical cases were analysed, representing the course of common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinemia. Data were obtained from the archives of Vilnius University Hospital Santaros Clinics, including laboratory, imaging, and treatment data from the first diagnosis until 2024.

Literature analysis: the literature review was performed using the PubMed database. The selection criteria for articles were publications in English from 2014 to 2024. Search terms included: *primary immunodeficiency*, *common variable immunodeficiency*, *X-linked agammaglobulinemia* and *adult diagnosis*. Based on the keywords and selection criteria, 36 publications were chosen for the literature review. Zotero software was used for bibliographic management.

Results. The clinical course of Patient A revealed a late diagnosis of common variable immunodeficiency after oncohematological pathology, with frequent infections, respiratory complications, and successful response to immunoglobulin replacement therapy.

Patient B was diagnosed with X-linked agammaglobulinemia only in adulthood. Irregular immunoglobulin replacement therapy and late disease recognition resulted in irreversible pulmonary complications and fatal respiratory failure.

Conclusions. Primary immunodeficiencies in adults remain underdiagnosed due to nonspecific symptoms. Early recognition, clinical awareness, and consistent treatment are critical for successful disease control. Improving physician education and ensuring access to individualized, multidisciplinary care are essential in primary immunodeficiency management.

Keywords. Primary immunodeficiency, common variable immunodeficiency, X-linked agammaglobulinemia, adult diagnosis, immunoglobulin replacement therapy.

IVADAS

Pirminiai imunodeficitai (PID) – tai heterogeniška retų ligų grupė, kurių oficialus paplitimas siekia 1:10 000 gyventojų. Vis dėlto manoma, kad realus sergamumas yra gerokai didesnis, nes iki 90 % atvejų lieka nediagnozuoti. Pagal paveiktą imuninės sistemos komponentą PID klasifikuojami į įgyto imuniteto (T ląstelių, B ląstelių arba mišrūs imunodeficitai) ir įgimto imuniteto (fagocitų ar komplemento sistemos) defektus. Nors klinikinės PID išraiškos gali būti labai įvairios, dažniausiai pasireiškia padidėjusiu sergamumu infekcinėmis ligomis (1,2). Šie pacientai taip pat turi didesnę riziką sirgti autoimuninėmis ligomis, limfoproliferaciniais susirgimais ar onkologinėmis ligomis (3).

Dėl plataus klinikinių požymių spektro PID dažnai pasireiškia kaip įprastos infekcijos (pavyzdžiui, pasikartojančios ausų, sinusų ar plaučių), todėl pirminėje sveikatos priežiūroje gali likti nepastebėti. Nors vaikystėje PID diagnozuojami dažniau, pastaraisiais metais vis dažniau diagnozė nustatoma ir suaugusiems, tačiau daugeliu atvejų – vis dar pavėluotai. Kadangi PID gali pasireikšti bet kuriame amžiuje, jiems atpažinti reikalingas didelis klinikinis budrumas ir specializuoti tyrimai. Laiku kreipiantis į klinikinį imunologą, turintį patirties imunodeficitų vertinime ir gydyme, galima reikšmingai sumažinti su liga susijusį sergamumą ir pagerinti paciento gyvenimo kokybę (1).

Įprastas kintamasis imunodeficitas (CVID) – tai dažniausiai suaugusiems diagnozuojamas PID, priklausantis antikūnų trūkumo grupei. Ligai būdinga sutrikusi antikūnų gamyba bei sumažėjusi IgG ir bent vieno iš IgA ar IgM koncentracija serume. CVID neturi aiškos genetinės ar fenotipinės klasifikacijos ir vienodai pasireiškia tiek vyrams, tiek moterims. Apskaičiuota, kad paplitimas tarp baltodžių yra 1:25 000. Dauguma pacientų patiria pasikartojančias infekcijas – vidurinės ausies uždegimą, sinusitą, pneumoniją, taip pat būdingas didesnis sergamumas limfoidine hiperplazija, piktybiniais navikais, autoimuninėmis ligomis, lėtinėmis plaučių ligomis ir enteropatijomis (4–6).

Paveldima agamaglobulinemija (XLA) – tai reta, recesyviai per X chromosomą paveldima PID forma, kuria serga vyrai. Tai vienas dažniausių vaikams diagnozuojamų PID. Ligai būdingas ryškus visų serumo imunoglobulinų sumažėjimas, reikšmingas B ląstelių trūkumas periferiniame kraujyje (<2%) ir humoralinio atsako į antigenus nebuvimas. Dažniausiai pasireiškia pasikartojančiomis bakterinėmis viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų infekcijomis – vidurinės ausies uždegimu, sinusitu, bronchitu, pneumonija – bei virškinimo trakto infekcijomis (7,8).

Šio darbo tikslas – remiantis klinikiniais atvejais ir literatūros analize įvertinti dažniausius CVID ir XLA klinikinius pasireiškimus suaugusiems, identifikuoti kylančius diagnostinius iššūkius bei pateikti praktines gaires klinikiniam darbui.

KLINIKINIO ATVEJO NR. 1 APRAŠYMAS

2005 m. lapkričio mėn. 50 m. vyrui išsivystė hematurijos epizodas. 2006 m. sausio mėn. epizodas pasikartojo, pacientas kreipėsi į VUK SK nefrourologijos skyrių. Atlikus pilvo kompiuterinę tomografiją (KT), dešinio inksto projekcijoje rastas tumoras. Laparotomijos metu atlikus limfmazgių biopsiją, gautas atsakymas – difuzinė didelių B ląstelių limfoma. Įvertinus ligos išplitimo laipsnį, nuspręsta pacientą gydyti pagal agresyvią limfomos gydymo protokolą.

2006 m. balandžio mėn. pacientas dėl febrilaus karščiavimo buvo stacionarizuotas, skundėsi burnos skausmu, kraujavimu iš nosies. Skirtas gydymas ceftriaksonu ir amikacinu. Po trijų chemoterapijos kursų pasiekus dalinę remisiją (tumoro redukcija 80%), pacientas buvo ruošiamas autologinei kamieninių kraujo ląstelių transplantacijai.

2006 m. balandžio mėn. atlikus virškinimo sistemos ir inkstų sonoskopiją buvo nustatyta splenomegalija, kairiojo inksto cistos ir darinys paraaortaliai iš dešinės, o 2006 liepos mėn. – hepatosplenomegalija, limfadenopatija, ascitas, dešinysis hidrotoraksas ir kairiojo inksto cistos.

2006 m. birželio mėn. pacientui buvo atliktas biocheminis tyrimas, kurio imunoglobulinų rezultatai pateikti 1 lentelėje.

1 lentelė. Paciento A specifinių baltymų tyrimo rezultatai (2006-06-05)

Tyrimas	Atsakymas	Normos ribos
Imunoglobulinai A (g/L)	0,38	0,7-3,7
Imunoglobulinai G (g/L)	3,57	7-16
Imunoglobulinai M (g/L)	0,21	0,4-2,4

2006-07-04 pacientui atlikta autologinė kamieninių kraujo ląstelių transplantacija. Po transplantacijos taikyta palaikomoji imunoterapija.

2010 kovo mėn. atlikta dešinės pažasties limfmazgio biopsija, atsakymas - B folikulinės limfomos (I°) plitimas limfmazgyje su fibroze/skleroze.

2010 balandžio mėn. atlikta kaulų čiulpų biopsija, atsakymas – reaktyvūs kaulų čiulpų pokyčiai. Diagnozė – difuzinė didelių B ląstelių limfoma. Konstatuotas recidyvas kaklo limfmazgiuose, gydytas radioterapija kaklo srityje.

2013-12-20 – 2014-01-02 dėl dešinio plaučio uždegimo pacientas gydytas Respublikinėje Vilniaus universitetinėje ligoninėje, taikytas antibakterinis gydymas amoksiklavu ir gentamicinu. Paciento būklė pagerėjo. Periferiniai limfmazgiai, kepenys bei blužnis nebuvo padidėję. Duomenų limfomos progresijai nustatyti nepakako.

2014-02-05 pacientas kreipėsi į šeimos gydytoją skųsdamasis apie 2 savaites varginančiu priepuoliniu kosuliu, žalios spalvos skrepliais, minimaliu dusuliu fizinio krūvio metu, febriliu karščiavimu, prakaitavimu ir dideliu bendru silpnumu, vartojo NVNU. Atlikus kraujo ir radiologinius tyrimus įtarta pneumonija, pacientas buvo hospitalizuotas VUL SK. Atlikus plaučių KT nustatyti abiejų plaučių infiltraciniai pakitimai, didelis galimai specifiskai pakitęs limfmazgis dešinėje pažastyje, dešinio inksto nefrosklerozė.

2014-02-05 dėl dažnai besikartojančių infekcijų, alergologo konsultacijos metu pacientui įtartas įprastinis kintamasis imunodeficitas. Atliktas ląstelinio imuniteto tyrimas (rezultatai pateikti 2 lentelėje) ir specifinių baltymų – imunoglobulinų tyrimai (rezultatai pateikti 3 lentelėje).

2 lentelė. Paciento A ląstelinio imuniteto tyrimo rezultatai (2014-02-06)

Tyrimas	Atsakymas	Normos ribos
Limfocitų skaičius (%)	31	28-39
Limfocitų skaičius (mm ³)	1581	1600-2400
CD3+ (T-limfocitai) (%)	97	67-76
CD3+ (T-limfocitai) (mm ³)	1534	1100-1700
CD3+CD4+ (T helperiai/induktoriai) (%)	37	38-46
CD3+CD4+ (T helperiai/induktoriai) (mm ³)	585	700-1100
CD3+CD8+ (T citoksiniai/supresiniai) (%)	56	31-48
CD3+CD8+ (T citoksiniai/supresiniai) (mm ³)	885	500-900
CD4/CD8	0.66	1-2
CD16/CD56+ (natūralūs kileriai) (%)	3	10-19
CD16/CD56+ (natūralūs kileriai) (mm ³)	47	200-400
CD19+ (B limfocitai) (%)	0	11-16
CD19+ (B limfocitai) (mm ³)	0	200-400

3 lentelė. Paciento A specifinių baltymų tyrimo rezultatai (2014-02-27)

Tyrimas	Atsakymas	Normos ribos
Komplementas C3c (g/L)	1.63	0.9-1.8
Imunoglobulinai A (g/L)	<0.25	0.7-3.7
Imunoglobulinai G (g/L)	<3.20	7-16
Imunoglobulinai M (g/L)	<0.25	0.4-2.4
Imunoglobulinas E (U/ml)	< 25,0	<100
Ig G1 (g/L)	0.33	4.9-11.4
Ig G2 (g/L)	<0.34	1.5-6.4
Ig G3 (g/L)	0.053	0.2-1.1
Ig G4 (g/L)	<0.055	0.08-1.4

2014 m. vasario mėn. dėl balso prikimumo, nosies užgulimo ir sekrecijos iš nosies gydytojas otorinolaringologas diagnozavo ūminį nazofaringitą ir ūminį laringitą.

2014-03-05 gydytojų specialistų konsiliumo metu patvirtinta įprastinio besikeičiančio imunodeficito diagnozė, nes dažnai kartojasi infekcijos, visų imunoglobulinų klasių kiekis žymiai sumažėjęs, nėra B limfocitų. Rekomenduota skirti ilgalaikę normalių žmogaus imunoglobulinų terapiją (toliau – imunoglobulinų terapija) (40 g 1 kartą kas 4 savaites).

2014 m. kovo mėn. pacientas vartodamas klaritromiciną febriliai sukarščiavo, vartojo NVNU. Būklei negerėjant, hospitalizuotas VUL SK; pasireiškus intensyvaus kosulio, skrepliavimo žalsvais skrepliais, dusulio minimalaus fizinio krūvio metu, slogos, karščiavimo, gausaus prakaitavimo, didelio bendro silpnumo simptomams, įtartas plaučių uždegimas. Atlikus krūtinės ląstos rentgenogramą, plaučiuose židinių, buvo matoma pneumofibrozę, pacientui diagnozuotas ūminis pūlingas bronchitas.

2015-01-23 atvykęs planinei IVIG infuzijai pacientas skundėsi nosies užgulimu, balso užkimimu, kosuliu, šviesių skreplių atkosėjimu. Simptomai tęsėsi iki kito vizito (2015-02-20), todėl buvo atliktas spirometrijos tyrimas, kurio metu nebuvo obstrukcijos požymių. Esant dusuliui rekomenduota vartoti salbutamolį. 2015-03-20 pacientas vis dar skundėsi kosuliu, vargino sloga, nosies užburkimas ir dažnas pakraujavimas. Atsikosėjimo palengvinimui vartojo salbutamolį. Paskirtas „Nasonex“ purškalo ir, paciento teigimu, jį vartojant situacija ženkliai pagerėjo.

2015 m. liepos mėn. atvykęs planinei IVIG infuzijai pacientas skundėsi dažna sloga, teigė, jog namuose turi šunų. Pacientui buvo atlikti odos dūrio mėginiai su įkvepiamais alergenais ir lateksu, siekiant išsiaiškinti rinito kilmę. Tyrimo rezultatai buvo neigiami.

Nuo 2015-07-07 d. IVIG infuzijos paskirtos ir buvo atliekamos kas 3 savaites, nes paciento teigimu savijauta pablogėdavo likus 1-2 sav. iki procedūros.

2015-09-16 gydytojų konsiliumas metu nusprendė atlikti genetinį tyrimą diagnozės patikslinimui, diferenciacijai tarp įgimtos nešeiminės ir įprastinės kintamos hipogamaglobulinemijos. 2017 m. kovo mėn. gauti genų naujos kartos sekoskaitos tyrimo rezultatai parodė, kad patogeninių variantų tirtuose genuose, kurių mutacijos lemia PID, nenustatyta.

2016 m. gegužės mėn. pacientas dėl sutinusio ir skausmingo dešinės pėdos I metatarsofalanginio sąnario apsilankė reumatologo konsultacijoje, panašūs priepuoliai buvo ir prieš metus. Remiantis atliktais metabolitų tyrimais (rezultatai pateikti 4 lentelėje) ir krūtinės ląstos, plaštakų ir pėdų rentgenogramomis, pacientui diagnozuota priepuolinė podagra. Skirtas gydymas alopurinoliu.

4 lentelė. Paciento A metabolitų tyrimų rezultatai (2016-04-25)

Tyrimas	Atsakymas	Normos ribos
Kreatininas (mkmol/l)	101	62-115
eGFR (CKD-EPI) (mL/min/1.73 m ²)	69	>60
Šlapimo rūgštis (mkmol/l)	520	208-428

2016-03-17 gydytojų konsiliumas nusprendė pakeisti intraveninį imunoglobuliną (IVIG) į poodinį imunoglobuliną (SCIG). 2016-10-28 pacientui atliktas pirmas SCIG lašinimas Alerginių ir imuninių ligų diagnostikos ir gydymo dienos stacionare. Pacientui į poodį per specialią pompą sulašintas imunoglobulinas G, vartojamas po 50 ml kas 7 dienas.

2019 m. sausio mėn. pacientas apsilankė pas gydytoją hematologą ligos kontrolei. Nustatyta, kad duomenų už ligos recidyvą nėra, specifinis gydymas neindikuotinas, tikslingas tolimesnis stebėjimas. Tokia pati išvada buvo priimta ir kitų 3 konsultacijų metu: 2019 m. birželio mėn., 2021 m. birželio mėn. bei 2024 m. gegužės mėn. Paskutinės konsultacijos metu pranešta, kad esant ilgalaikiai remisijai (>5 m.) tolesnis stebėjimas dėl limfomos nereikalingas.

2021-01-12 pacientas vakcinuotas pirma vakcinos nuo Covid-19 ligos doze, 2021-02-01 – antra, 2021-08-09 – trečia, tačiau antikūnai nesusidarė.

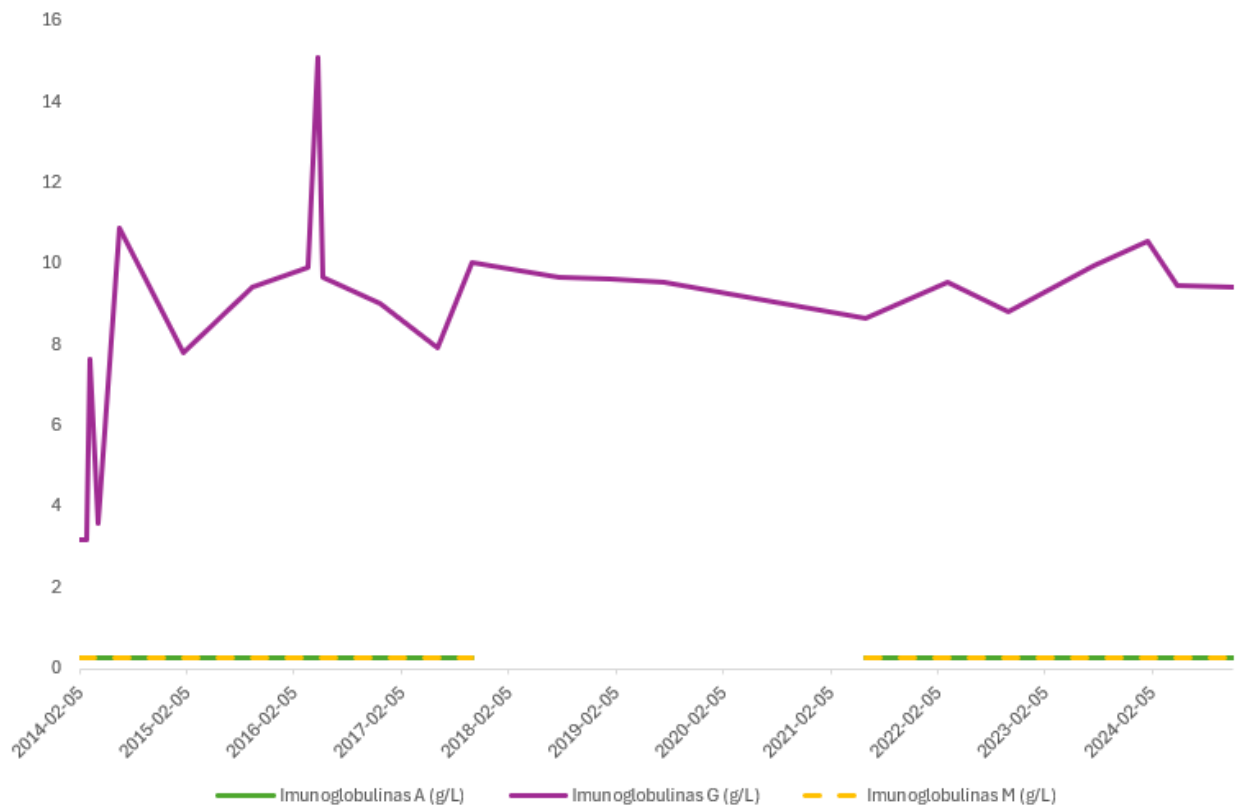
2022-09-26 imunoglobulino preparatas pakeistas kitu, skiriama dozė - 165mg/ml 48ml 1 k. per savaitę į poodį. Pastaruoju metu pacientą vargino užsitęsęs kosulys. Atlikta spirometrija patologijos neparodė. Krūtinės ląstos KT buvo matomi pakitimai: dešinio plaučio viršutinės skilties parakostalinės pleuros fibroziniai sustorėjimai lateralinėje dalyje, link jos matomos tempimo

bronhektazės; dešinio plaučio apatinėje skiltyje subpleurinės fibrozės požymiai; KS3 apatinėje dalyje "matinio stiklo" židinių grupelė – uždegiminės kilmės pakitimai.

2022 m. gruodžio mėn. pacientas apsilankė pas gydytoją pulmonologą dėl ilgai užsitęsusio kosulio. Buvo atlikta fibrobronchoskopija, trachėjoje ir ant bronchų sienelių buvo matyti balkšvo, pūlingo sekreto gumuliukų. Molekuliniu tyrimu aptikta *Haemophilus influenzae* ir *Streptococcus pneumoniae*. Pasėlyje iš bronchoalveolinio lavažo išaugo *Haemophilus influenzae* su atsparumo antibiotikams požymiais. Pacientui, atsižvelgus į antibiotikų atsparumą, skirtas gydymas ciprofloksacinu.

2024 m. gegužės mėn. pacientas kreipėsi į šeimos gydytoją dėl patinusios dešinės kulkšnies ir ferbilaus karščiavimo ir dėl įtariamo celiulito buvo atvežtas į VUL SK priėmimo skyrių. Esant padidėjusiems uždegiminiams rodikliams pacientas perkeltas į infekcinių ligų skyrių. Paciento blauzda buvo patinusi, paraudusi, palpuojant oda karšta, skausminga, stebėtos pavienės hemoragijos, fliktuacijos nečiuoptos. Pacientui diagnozuota rožė, buvo skirta antibakterinė terapija penicilinu, kojos perrišimai. Gydymo eigoje būklė pagerėjo, kojos patinimas, paraudimas regresavo, kraujo uždegiminiai rodikliai sumažėjo, pacientas išleistas į namus.

1 paveiksle pateiktas grafikas, rodantis paciento imunoglobulinų koncentracijos dinamiką nuo ligos diagnozavimo 2014 m. 2016 m. pakeitus gydymą iš IVIG į SCIG ir reguliariai jį vartojant stebimas gydymo efektyvumas – IgG lygis pakyla virš 8 g/L. Viso gydymo laikotarpiu išlieka stabili paciento IgG koncentracija ir tai atsispindi ir paciento klinikiniuose požymiuose.



1 pav. Paciento A serumo imunoglobulinų koncentracijos dinamika.

Gyvenimo anamnezė

Pacientui po hematurijos epizodų 2006 m. sausio mėn. diagnozuota III B stadijos difuzinė didelių B ląstelių limfoma. Gydytas pagal agresyvaus gydymo protokolą. Po 3 chemoterapijos kursų gavus dalinę remisiją, nuspręsta 2006 m. liepos mėn. atlikti autologinę kraujodaros kamieninių ląstelių transplantaciją. 2010 m. įvyko limfomos recidyvas, gydymui skirta radioterapija. Pacientas yra stebimas hematologų, šiuo metu – ligos remisija.

Apie 25 m. serga pirmine arterine hipertenzija.

Pacientui 2016 m. diagnozuota idiopatinė podagra.

2022 m. spalio mėn. atlikus krūtinės ląstos KT rastos bronhektazės.

2024 m. diagnozuota dešinės blauzdos rožė.

Pacientas skiepytas nuo Covid-19 ligos, tačiau antikūnai nesusidarė.

Jaunystėje pacientas rūkė apie 6 metus po 20 cigarečių per dieną, dabar 47 metus neberūko. Dirbo kelininku. Namuose pacientas augina šunis. Alergiją medikamentams neigia, buvo tirtas su įkvepiamais alergenais bei lateksu – reakcijų nestebėta. Paciento tėtis mirė nuo leukemijos.

KLINIKINIO ATVEJO NR. 2 APRAŠYMAS

1985 m. kovo mėn. gimusiam berniukui 6 mėn. amžiaus, buvo nustatyta IgG stoka. Pacientui nuo kūdikystės pasireiškė dažnos virusinės infekcijos, bronchitai, pneumonijos.

2001 m. atsiųstas į VUL SK pediatrijos centrą, kur remiantis klinika ir serumo imunoglobulinų trūkumu jam diagnozuota įgimta agamaglobulinemija. Nuo tada kas mėnesį skiriamas IVIG. Pradėjus juo gydyti ženkliai sumažėjo infekcijų skaičius.

2004 m. balandžio mėn. pacientui diagnozuotas plaučių uždegimas. Skirtas antibakterinis gydymas stacionare. Atlikus rentgenogramą stebėta dešinio plaučio S6 infiltracija, limfadenopatija dešinėje šaknyje, plaučių emfizema, kairiojo plaučio bronhektazės. Lyginant su rentgenogramomis ligos pradžioje – ryškios dinamikos nematyti, o lyginant su rentgenogramomis, atliktomis prieš pasireiškiant ligai, stebimas pokyčių progresas ir plitimas. Atlikus krūtinės ląstos KT, nustatyta pneumonija. Spirometrijos rezultatas – nustatyta II° generalizuota kvėpavimo takų obstrukcija, oro spąstų sindromas, padidėjęs kvėpavimo takų pasipriešinimas. Esant nepakankamai IVIG dozei, rekomenduota ją didinti, siekiant, kad IgG koncentracija serume būtų bent apie 5 g/L (atlikus tyrimus paciento IgG kiekis buvo 0,72 g/L).

2004 m. rugpjūčio mėn. pacientas atvyko į VUL SK IVIG sulašinimui, skundėsi protarpiniu kosuliu, skrepliavimu žalsvais skrepliais. Atliktas biocheminis specifinių baltymų tyrimas (rezultatai pateikti 5 lentelėje) ir ląstelinio imuniteto tyrimas (rezultatai pateikti 6 lentelėje). Atlikus plaučių funkcijos tyrimą, nustatyta III° generalizuota kvėpavimo takų obstrukcija, diagnozuota vidutinio sunkumo lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL).

5 lentelė. Paciento B specifinių baltymų tyrimo rezultatai (2004-08-11)

Tyrimas	Atsakymas	Normos ribos
Imunoglobulinai A (g/L)	<0.25	0,7-3,7
Imunoglobulinai G (g/L)	1,24	7-16
Imunoglobulinai M (g/L)	<0.25	0,4-2,4
Imunoglobulinas E (U/ml)	< 25,0	<100

6 lentelė. Paciento B ląstelinio imuniteto tyrimo rezultatai (2004-08-16)

Tyrimas	Atsakymas	Normos ribos
Limfocitų skaičius (%)	14	25-39
Limfocitų skaičius (mm ³)	2310	1100-2400
CD3+ (T-limfocitai) (%)	94	67-76
CD3+ (T-limfocitai) (mm ³)	2171	1100-1700
CD3+CD4+ (T helperiai/induktoriai) (%)	32	38-46
CD3+CD4+ (T helperiai/induktoriai) (mm ³)	739	700-1100
CD3+CD8+ (T citoksiniai/supresiniai) (%)	62	31-48
CD3+CD8+ (T citoksiniai/supresiniai) (mm ³)	1432	500-900
CD4/CD8	0,52	1-2
CD16/CD56+ (natūralūs kileriai) (%)	7	10-19
CD16/CD56+ (natūralūs kileriai) (mm ³)	162	200-400
CD19+ (B limfocitai) (%)	0	11-16
CD19+ (B limfocitai) (mm ³)	0	200-400
Limfocitų SDH aktyvumas (gran/limf)	21,3	?
Limfocitų alfa-GFDH aktyvumas (gran/limf)	12,2	?
SDH/alfa-GFDH	1,8	?
NBT (%)	7	?
Neutr. fagocitinis akt. su latekso d. (%)	8	?
Cirkuliuojantys imuniniai kompleksai (CIK)	0,006	?

2007 m. balandžio mėn. pacientas atvyko į VUL SK IVIG sulašinimui. Jis skundėsi varginančiu sausu kosuliu rytais, dusuliu fizinio krūvio metu, nuolatine sloga ir dažnomis kvėpavimo takų infekcijomis. Pacientui buvo atlikta krūtinės ląstos rentgenograma ir KT, kurių metu pastebėtos ir diagnozuotos bronhektazės dešiniame plautyje. Atlikus plaučių funkcijos tyrimus nustatyta labai sunki kvėpavimo takų obstrukcija. Atlikus serumo IgG tyrimą, rezultatas – 4,7 g/L.

Paciento būklė pablogėjo 2008 m. vasario mėn., nes nuo 2008 m. sausio mėn. savavališkai buvo nutraukęs gydymą imunoglobulinu.

2008 m. balandžio mėn. pacientas buvo gydomas amoksicilinu dėl dešiniojo plaučio uždegimo. Atvykus į VUL SK atnaujintas imunodeficito gydymas ir skirta IVIG infuzija, po jos atlikus IgG tyrimą, gautas rezultatas – 5,88 g/L.

2010 m. spalio mėn. pacientas pastebėjo, kad šlapimo spalva tapo rausva, o šlapinimasis – skausmingas, padažnėjęs. Pacientas kreipėsi į ligoninę, jam kateteriu buvo išplauta šlapimo pūslė, gauta smulkių krešulių. 2010 m. lapkričio mėn. pacientas hospitalizuotas VUL SK. Atlikus vaizdinius tyrimus, inkstuose pastebėti smulkūs taureliniai inkstų akmenukai abiejuose inkstuose, I laipsnio stazė inkstuose, praplėsti abu šlapimtakiai, taip pat difuziškai sustorėjusi šlapimo pūslės sienelė. Pacientui diagnozuotas hemoraginis cistitas.

2011 m. kovo mėn. pacientas pradėjo febriliai karščiuoti, kosėti, atsirado dusulys, skundėsi apetito sumažėjimu. Pacientas gydytas ligoninėje, kurioje jam buvo diagnozuota dešiniojo plaučio pleuropneumonija. Pagerėjus būklei, pacientas buvo išleistas namo. Po 3 dienų vėl pradėjo karščiuoti, būklei negerėjant ir temperatūrai pakilus iki 40°C, buvo hospitalizuotas. Psichiatro konsultacijos metu diagnozuotas pasikartojantis depresinis sutrikimas, vidutinio sunkumo depresijos epizodas. Krūtinės ląstos rentgenogramoje matyti emfizema, pneumofibrozę, sustorėjusi pleura dešinėje. Būklei pagerėjus pacientas išrašytas iš ligoninės.

2011 m. rugsėjo mėn. pacientas pradėjo blogiau jaustis, skundėsi kosuliu, skrepliavimu, dusuliu, besikartojančiu karščiavimu, dešinio šono skausmu, pūlingu sekretu iš nosies, apetito stoka ir svorio kritimu. Atlikti vaizdiniai plaučių tyrimai. Palyginus naujus KT vaizdus su ankstesniais, stebėtas labiau išreikštas dešiniojo plaučio apatinės skilties oringumo ir apimties sumažėjimas, išlieka daugybiniai apatinės skilties kalcinatai, neoringo plaučio fone atsirado daugybinės oru užpildytos ertmės, tikėtina – cistinė bronchų dilatacija, taip pat nedidelis skysčio kiekis dešinėje pleuros ertmėje, skystis perikarde. Pagerėjus paciento būklei, jis išrašytas iš ligoninės.

2012 m. sausio mėn. pacientui buvo diagnozuota kairės blauzdos rožė, kuri komplikavosi į flegmoną ir dėl to atlikta reikalinga chirurginė operacija.

2012 m. gegužės mėn. pacientą vargino sausas kosulys, nuolatinė sekrecija iš nosies, apetito stoka. Pacientui buvo atlikti odos dūrio mėginiai su įkvepiamaisiais alergenais, tačiau teigiamų reakcijų nestebėta. Pacientui paskirta otorinolaringologo konsultacija, kurios metu buvo diagnozuotas lėtinis pansinusitas.

2013 m. vasario mėn. pacientas atvyko į VUL SK planiniam IVIG gydymui, skundėsi skausmingu ir dažnu šlapinimusi, truncančiu apie mėnesį. Pacientui paskirtos nefrologo, urologo ir dermatovenerologo konsultacijos, kurių metu nustatytas negonorėjinis uretritas.

2015 m. sausio mėn. pirmą kartą paskirta pakaitinė terapija SCIG per automatinę švirkštimo pompą (po 165 mg/ml 50 ml, po oda, 1 kartą per savaitę).

2015-09-07 vykusio konsiliumo metu, siekiant patikslinti diagnozę, diferencijuojant tarp įgimtos nešeiminės agamaglobulinemijos ir Brutono agamaglobulinemijos, nuspręsta atlikti genų, kurių mutacijos lemia PID, panelės tyrimą. 2016-11-17 gautas atsakymas – nustatytas BTK geno patogeninis genotipas, lemiantis su X chromosoma susijusio recesyvinio paveldėjimo agamaglobulinemiją.

2015 m. rugpjūčio mėn. pacientas susirgo kairiojo plaučio uždegimu. Iki 2015 m. lapkričio mėn. stacionare buvo gydytas 5 kartus dėl destruktinio kairio, vėliau ir dešinio plaučių uždegimo. Skirti įvairūs antibakterinės terapijos kursai, tačiau paciento būklė negerėjo, karščiavimas išliko. Plaučių rentgeno ir KT vaizduose stebėta neigiama dinamika, per pastaruosius 2 mėn. pacientas neteko 6 kg kūno svorio. Atlikus fibrobronchoskopiją matytas lėtinio paūmėjusio bronchito vaizdas. Kraujyje bakterijų augimo nebuvo, bronchų aspirate – *Candida glabrata*, skrepliuose – *Candida albicans*. Krūtinės ląstos KT: kairiojo plaučio vaizdas be esminės dinamikos, dešiniojo – matyti nauji infiltraciniai židiniai, abipus matomas bronchito vaizdas. Būklei pagerėjus, pacientui nustojus karščiuoti, jis išrašytas iš ligoninės.

2016 m. sausio mėn. po didelio psichologinio streso sukarščiavo, atsirado stiprus ūmus dusulys. Pacientas iš pradžių gydytas ambulatoriškai, tačiau būklei blogėjant nukreiptas į VUL SK. Atvykus paciento kraujyje nustatyti padidėję uždegiminiai rodikliai, krūtinės ląstos rentgenogramoje – abiejų plaučių židininė uždegiminė infiltracija su destruktijos požymiais. Molekuliniu tyrimu aptikta *Mycoplasma Pneumoniae*, pasėlyje išaugintos *Candida Glabrata* kolonijos. Pakartotinių tyrimų metu bronchų aspirate išaugo *Candida kefyr*, šlapime – *Stenotrophomonas maltophilia*. Ieškant infekcijos židinių gautas teigiamas hepatito C viruso tyrimo atsakymas. Nepaisant skiriamo gydymo išliko febrilus karščiavimas, didėjo uždegiminiai rodikliai kraujyje. 2016 m. kovo mėnesį vykusio konsiliumo metu nuspręsta, kad simptomai nesusiję su hepatito C infekcija, jos gydymas kontraindikuotinas dėl sunkios paciento būklės ir infekcinių komplikacijų. Bakterijų augimas šlapime buvo vertinamas kaip asimptomė bakteriurija, specifinis gydymas netikslingas. Nebuvo galima teigti, jog tai ne onkohematologinis susirgimas, diagnozei reikalingas histologinis tyrimas, tačiau nebuvo tinkamų židinių biopsinei medžiagai paimti. Kadangi karščiavimas greičiausiai buvo sukeltas pūlingo proceso plaučiuose, tikslinga pacientui skirti antibakterinį gydymą plataus veikimo spektro antibiotikais. 2016 m. balandžio mėn. paciento bendra būklė pagerėjo, jis nekarščiavo, hemodinamika buvo stabili. Pacientas išrašytas ambulatoriniam gydymui, tačiau pasveikimo prognozė – bloga.

2017 m. lapkričio mėn. pacientas atvyko į VUL SK dėl karščiavimo, pablogėjusios bendros savijautos, sustiprėjusio kosulio, negalėjimo atsikosėti, patamsėjusio, keisto kvapo šlapimo. Pastarosiomis dienomis pacientui išryškėjo gelta, jis teigė vartojęs daug NVNU, paracetamolio.

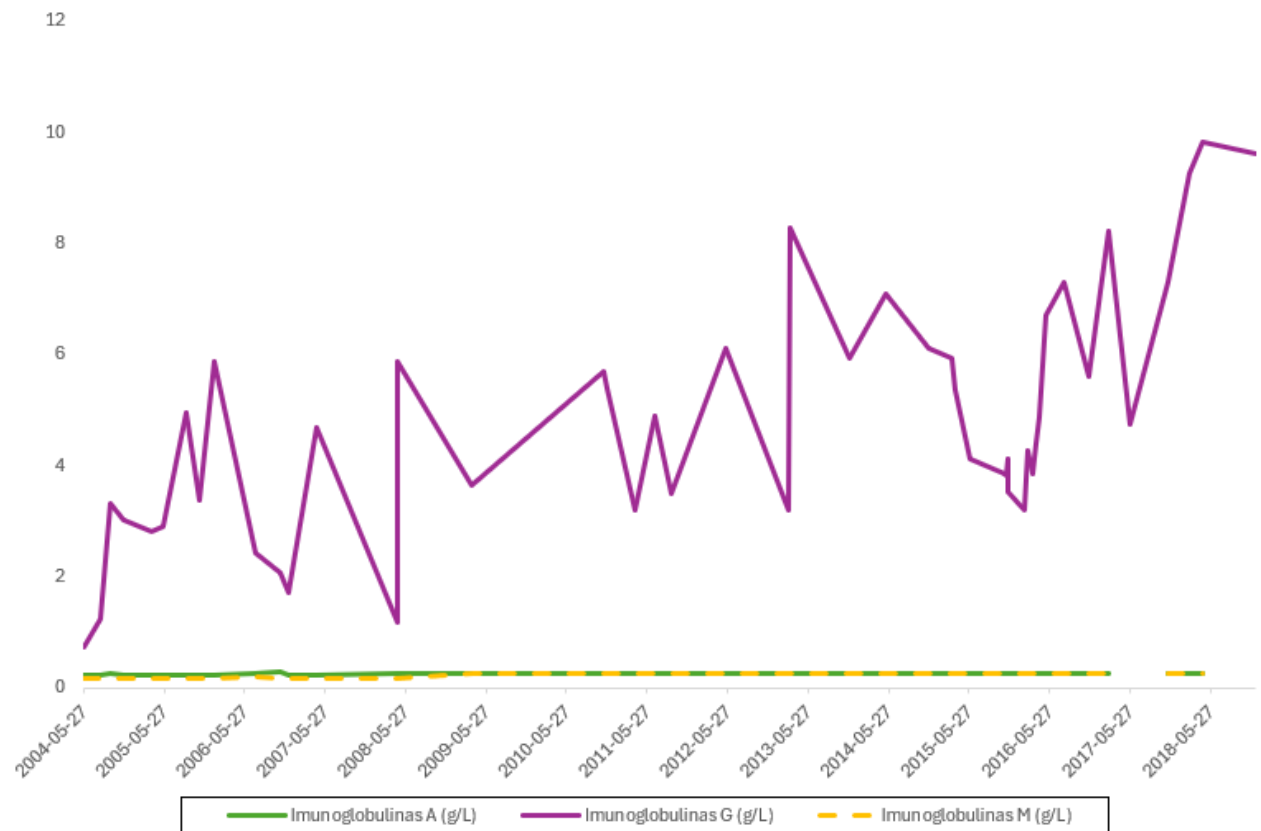
Kardiologo konsultacijos metu atlikta echokardioskopija, stebėtas plautinės hipertenzijos vaizdas, nedaug praplėstos dešinėsios ertmės, atitiko plaučių ligą. Tachikardija sukelta anemijos. Dėl kraujavimo iš nosies konsultuotas otorinolaringologo, o fizinės medicinos ir reabilitacijos specialistas konsultavo su tikslu išmokyti pacientą kvėpavimo raumenis stiprinančių mankštų. Atlikti vaizdiniai plaučių tyrimai rodė neigiamą dinamiką, lyginant su anksčiau atliktais tyrimų vaizdais.

2018-02-22 pacientas dėl dusulio nedidelio fizinio krūvio metu (galėjo užlipti vieną aukštą), širdies permušimų kreipėsi į pulmonologą. Atlikta echokardioskopija: išplėstos dešinėsios širdies ertmės, didesnės už kairiąsias, dešinio skilvelio disfunkcija, II-III° triburio vožtuvo nesandarumas, plautinė hipertenzija. Paciento tarpdisciplininio aptarimo metu nutarta, kad papildomo ištyrimo nereikia, nes nėra specifinio plaučių sukeltos ligos plautinės hipertenzijos gydymo ir turėtų būti tęsiamas plaučių patologijos gydymas.

2018 m. balandžio mėn. pacientas pradėjo febriliai karščiuoti, sustiprėjo kosulys ir dusulys, gydytas stacionare, tačiau antibiotikų fone išliekant febriliam karščiavimui buvo perkeltas į VUL SK. Atlikta KT krūtinės angiografija, stebėta neigiama pakitimų plaučiuose dinamika. Taip pat atlikta fibrobronchoskopija, aspirato pasėliuose bakterijų augimo nebuvo, tik pavienės *Candida* kolonijos, skirtas priešgrybelinis gydymas. Skiriant antibakterinį gydymą pacientas nustojo karščiuoti, pagerėjo atsikosėjimas, uždegiminiai rodikliai pradėjo mažėti. Jam nustatyta anemija buvo koreguota eritrocitų masės transfuzija. Esant patenkinamai būklei pacientas išrašytas tolimesniam ambulatoriniam gydymui.

2019 m. liepos mėn. pacientas buvo gydomas dėl plaučių tuberkuliozės ir mirė dėl sunkios LOPL ir komplikuoto plaučių absceso sukeltos kvėpavimo nepakankamumo.

2 paveiksle pateiktas grafikas, rodantis paciento serumo imunoglobulinų koncentracijos dinamiką nuo 2004 m. iki 2019 m. (paciento mirties). Nors pacientui buvo skirta imunoglobulinų terapija, pacientas gydėsi nereguliariai, praleisdamas dozes. Tai atsispindi ir paciento tyrimuose bei klinikiniuose požymiuose.



2 pav. Paciento B serumo imunoglobulinų koncentracijos dinamika.

Gyvenimo anamnezė

Pacientui nuo kūdikystės pasireikšdavo dažnos virusinės infekcijos (1-2 k./mėn.), bronchitai, pneumonijos, dėl kurių dažnai buvo gydytas stacionaruose antibiotikais.

Nuo vaikystės serga lėtiniu rinitu. Diagnozuotas lėtinis pansinusitas.

3 m. amžiuje pneumonija komplikavosi eksudaciniu pleuritu.

2004 m. diagnozuotos kairiojo plaučio bronhektazės, 2007 m. – dešiniojo.

2004 m. diagnozuota sunkios eigos LOPL.

2016 m. diagnozuotas lėtinis virusinis hepatitas C.

2017 m. diagnozuota antrinė plautinė hipertenzija.

Dažnai pasireiškia cistitai, uretritai.

Pacientui diagnozuotas pasikartojantis depresinis sutrikimas.

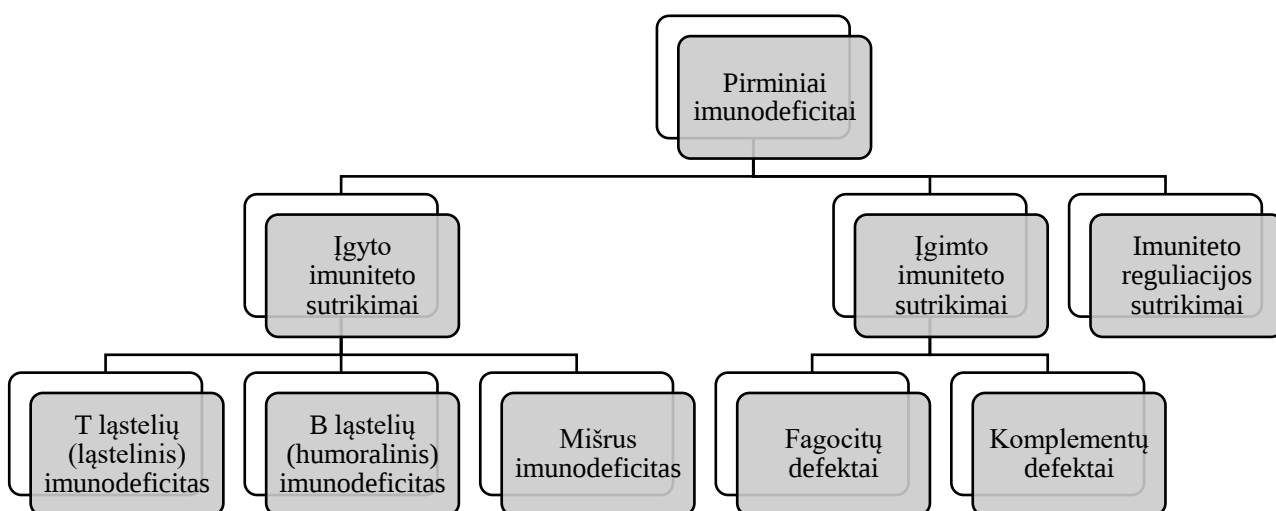
Pacientui pasireiškė aritmijos epizodai, nustatyta geležies stokos anemija.

Pacientas alergijas neigia. Nerūko. Nuo vaikystės nustatytas 40 proc. nedarbingumo lygis. Nedirba. Giminėje sergančių imunodeficitinėmis ligomis nežino.

PIRMINIAI IMUNODEFICITAI

KLASIFIKACIJA

PID yra klasifikuojami į įgytą ar įgimtą, atsižvelgiant į tai, kuris imuninės sistemos komponentas yra sutrikęs. Dabartinis požiūris į PID apima vis daugiau sindromų, susijusių su autoimunitetu ir imuninės sistemos reguliavimo sutrikimais kaip vyraujančiu požymiu, o ne patologine infekcijų rizika. 3 paveiksle pateikta supaprastinta klasifikacija, išryškinanti pagrindines PID kategorijas (1).



3 pav. Supaprastinta pirminių imunodeficitų klasifikacija.

Tarptautinės imunologų draugijų sąjungos (IUIS) ekspertų komitetas PID suskirstė į 10 kategorijų pagal pažeistą imuninės sistemos dalį (7 lentelė). Šiuo metu yra išskirti 555 įgimto imuniteto sutrikimai, sukelti 504 skirtingų genų variantų (9).

7 lentelė. IUIS ekspertų komiteto pirminių imunodeficitų klasifikacija (9)

Kategorija	Ligos
1. Kombinuoti imunodeficitai	SCID, CID
2. Kombinuoti imunodeficitai su sindrominiais požymiais	Wiskott-Aldrich sindromas, ataksija-teleangiaktazija, DiGeorge sindromas
3. Dominuojantys antikūnų deficitai	CVID, XLA
4. Sutrikusios imuninės sistemos reguliacijos ligos	Hemofagocitinė limfocitocitozė, autoimuninė poliendokrinopatinė kaidozė ir ektoderminė distrofija
5. Įgimti fagocitų sutrikimai	Lėtinė granulominė liga, cistinė fibrozė
6. Įgimto imuniteto sutrikimai	STAT1 deficitas, JAK1 deficitas, izoliuota įgimta asplenija
7. Autoždegiminės ligos	Šeiminė Viduržemio jūros karštinė, Muckle-Wells sindromas
8. Komplemento deficitai	C2 deficitas, C1 inhibitoriaus deficitas
9. Kaulų čiulpų nepakankamumas	Fanconi anemijos A tipas, kaulų čiulpų nepakankamumo sindromas 1
10. Ligos panašios į PID	autoimuninis limfoproliferacinis sindromas, kritinės virusinės infekcijos, lėtinė odos ir gleivinių kandidozė, įgyta angioedema

*Sutrumpinimai pateikiami 3 puslapyje.

T ir B ląstelės yra pagrindinės įgytos imuninės sistemos ląstelės. B ląstelės reguliuoja antikūnų gamybą, todėl vaidina pagrindinį vaidmenį humoraliniame imunitete, o T ląstelės reguliuoja ląstelių sukeltą imuninį atsaką. Defektai, atsiradę bet kuriuo T ląstelių vystymosi, diferenciacijos ir brendimo metu, sukelia T ląstelių imunodeficitus, o B ląstelių vystymosi ir brendimo defektai sukelia B ląstelių (antikūnų deficito) sutrikimus. Kadangi B ląstelių antikūnų gamybai reikalinga nepažeista T ląstelių funkcija, dauguma T ląstelių defektų sukelia mišrius T ir B ląstelių imunodeficitus (1).

Pirminiai T ląstelių (ląsteliniai) imunodeficitai yra retesni, nustatomi 10-30% visų PID. Daugeliu atvejų T ląstelių defektai atsiranda dėl T ir B ląstelių trūkumo (10). Tačiau normalus T ląstelių skaičius neatmeta T ląstelių defektų galimybės, o pacientams, kurių klinikiniai požymiai atitinka imunodeficitą, reikalingi tolesni T ląstelių funkcijos tyrimai (1). Paprastai T ląstelių PID pasireiškia sunkiomis ir/ar pasikartojančiomis virusinėmis, grybelinėmis ir bakterinėmis

infekcijomis pirmaisiais gyvenimo mėnesiais ar metais (11). Klinikinis T ląstelių sutrikimo pasireiškimas skirsis priklausomai nuo konkretaus pagrindinio įgytos imuninės sistemos atsako defekto, todėl klinikinis įtarimas yra svarbus norint laiku diagnozuoti šiuos sutrikimus. Nuolatinės virškinimo trakto ir kvėpavimo takų virusų bei oportunistinių patogenų (pvz. *Pneumocystis jirovecii*, *candida* rūšių) sukeltos infekcijos dažnai sukelia užsitęsusių viduriavimą, pneumoniją, odos kandidozę ir augimo sutrikimus (11).

Pirminiai B ląstelių (humoraliniai) sutrikimai yra dažniausi imunodeficitai, nustatomi maždaug 50% visų PID diagnozių. (1). B ląstelių imunodeficitai dažnai skiriasi nuo kitų imuninės sistemos sutrikimų pagal atsiradimo amžių, klinikinius parametrus, sunkumą ir paveldėjimo būdą. Šie sutrikimai dažnai pasireiškia 6-12 mėn. amžiaus pacientams, kai sumažėja motinos perduotų antikūnų. Jiems būdingas padidėjęs imlumas sirgti pasikartojančiomis, dažnai sunkiomis kvėpavimo takų infekcijomis, kaip vidurinės ausies uždegimas, sinusitas ir pneumonija. B ląstelių defektai apima pasikartojančias infekcijas, tipiškai sukeltas bakterijų (ypač *Streptococcus pneumoniae* ir *Haemophilus influenzae*), skirtingai nuo T ląstelių ar mišriu imunodeficitu sergančių pacientų, kuriems didesnė tikimybė susirgti oportunistinėmis ar sunkiomis virusinėmis infekcijomis. Taip pat dažnai pasireiškia ir viduriavimas, nuovargis, autoimuninės ligos (ypač autoimuninė citopenija) ir klausos praradimas (1,4,12). Humoralinį imunodeficitą turintiems pacientams dažniausiai sumažėja serumo imunoglobulinų lygis ar jų net nėra, tačiau gali būti ir normalus ar net padidėjęs su sutrikusia funkcija. Daugiau nei 50% pacientų, sergančių humoraliniu imunodeficitu, diagnozė nustatoma suaugus. Nuo pirmųjų ligos pasireiškimo požymių iki diagnozavimo dažnai praeina ilgas laiko tarpas, nes daugelis sveikatos specialistų neįtraukia PID į diferencinę diagnostiką. Iki šiol yra nustatyta daugiau nei 40 antikūnų trūkumo sutrikimų. Geriausiai atpažįstami ir dažniausiai pasitaikantys: XLA (taip pat žinoma kaip Brutono agamaglobulinemija), CVID ir selektyvus IgA deficitas (1,13).

Daugeliu atvejų, T ląstelių PID išryškėja kaip mišrūs (kombinuoti) T ir B ląstelių deficitai (10). Mišriems imunodeficitams būdingi imunologiniai defektai, trukdantys T ląstelių vystymuisi ar funkcijai. Šią būklę gali sukelti keli genetiniai sutrikimai. Kombinuoti imunodeficitai (CID) paprastai pirmuosius simptomus sukelia pacientams iki 6 mėn. amžiaus (4). Sunkūs kombinuoti deficitai (SCID) yra atskirti nuo kitų šioje kategorijoje esančių, nes juos sukelia genų variantai, galintys sukelti katastrofiškas pasekmes, dėl to padidėja imlumas potencialiai mirtinoms infekcijoms (14). Sunkiems kombinuotiems imunodeficitams praktiškai trūksta funkcinų T ląstelių ir imuninės funkcijos (1). Pirmaisiais gyvenimo metais SCID pacientams pasireiškia lėtiniu viduriavimu, augimo sutrikimu, sunkiomis pasikartojančiomis, oportunistinių patogenų (pvz., *Candida albicans*, *Pneumocystis jirovecii* arba citomegalo viruso) sukeltomis infekcijomis, odos bėrimais. Kai kuriems pacientams gali

pasireikšti ir neurologiniai sutrikimai. Vaikams, sergantiems SCID, medicininė pagalba turi būti suteikta skubiai, nes infekcijos dažnai gali baigtis mirtimi, o kamieninių ląstelių transplantacija gali išgelbėti gyvybę. Kiti, ne tokie sunkūs kombinuoti imunodeficitai, kurie paprastai nesukelia ankstyvo mirtingumo, yra Wiskott-Aldrich sindromas, DiGeorge sindromas, ataksija-telangiectazija ir su X chromosoma paveldima limfoproliferacinė liga (1).

EPIDEMIOLOGIJA

PID priskiriami retoms ligoms, tačiau ši ligų grupė gali būti ne tokia reta, kaip kadaise manyta. Per pastarąjį dešimtmetį pastebėtas žymus žinių apie PID padidėjimas, įskaitant klinikinius ir molekulinis aspektus bei fenotipų apibrėžimą. Nors PID tradiciškai laikomos retomis ligomis dėl numanomo paplitimo nuo 1:10 000 iki 1:50 000 žmonių, labiau tikėtinas paplitimas yra nuo 1:5 000 iki 1:10 000, ar net dar didesnis, virš 6 milijonų paveiktų žmonių. Manoma, kad apie 70-90% žmonių, turinčių PID, liga lieka nediagnozuota. Tačiau tikrasis PID paplitimo mastas yra nežinomas, nes pasaulyje niekur nebuvo atliktas populiacijos PID ištyrimas (2,14–16).

PID registre vyrauja antikūnų defektai (dažniausiai >50%), o iš jų dažniausiai suaugusiems diagnozuojama simptominė liga yra CVID. Apskaičiuota, kad jo paplitimas yra maždaug nuo 1:25 000 iki 1:50 000 ir vienodai paveikia tiek vyrus, tiek moteris (16,17).

IgA deficitas bendrai pasireiškia dažniau, nei CVID, bet daugumai pacientų liga yra besimptomė. Vertėtų atkreipti dėmesį, kad vaikams dažniau diagnozuojamas specifinių antikūnų deficitas (16).

Kliniškai XLA yra reta liga, kurios paplitimas yra maždaug nuo 1:100 000 iki 1:250 000 žmonių, priklausomai nuo etninės grupės ir specifinio genetinio defekto (8,12).

SUAUGUSIŲJŲ IR VAIKŲ IMUNODEFICITŲ YPATUMAI

Simptomatika

Sergant CVID, ligos pasireiškimo amžius siejamas su vyraujančiais klinikiniais požymiais. Remiantis JAV PID tinklo duomenų baze, buvo analizuotos vaikų (≤ 17 m.) ir suaugusiųjų (≥ 18 m.) pacientų grupės ($n=457$ pacientai) atskleidžiant tam tikrus klinikinius

skirtumus. Vaikams dažniau diagnozuojami vidurinės ausies uždegimai, infekcinis viduriavimas ir virusinis gastroenteritas, virusinės kvėpavimo takų infekcijos, alerginis rinitas, atopinis dermatitas ir vystymosi sulėtėjimas. Tuo tarpu suaugusiems dažniau pasireiškia bronchitas, sinusitas, splenomegalija, artritas, depresija ir nuovargis. Nors autoimuninės ligos, limfomos ir kitos piktybinės ligos suaugusiųjų grupėje buvo dažnesnės, šis skirtumas statistiškai reikšmingas nebuvo. Serumo imunoglobulinų koncentracijos ir limfocitų subpopuliacijos tarp vaikų ir suaugusiųjų reikšmingai nesiskyrė, taip pat buvo pastebėta nedaug skirtumų infekcijų ar gretutinių ligų komplikacijų atžvilgiu (18,19).

Piktybiniai susirgimai tarp PID sergančių pacientų pasitaiko dažniau, nei bendrojoje populiacijoje. XLA pacientams dažniau nustatoma leukemija ir limfoma. IgA trūkumas, ypač sergant ir celiakine liga, siejamas su padidėjusia limfomos ir virškinamojo trakto vėžio rizika. CVID dažniau siejamas su leukemija, B ląstelių limfoma, skrandžio vėžiu, gaubtinės ir tiesiosios žarnos karcinoma, mieloma ir timoma (20).

Diagnostika

Įrodyta, kad vėlyvas PID diagnozavimas susijęs su sunkesnėmis ligos pasekmėmis, dėl to šeimos gydytojams ir kitiems pirminės sveikatos priežiūros paslaugų teikėjams būtina žinoti pagrindinius PID požymius. 1993 m. ekspertų grupė sukūrė ir paskelbė 10 įspėjamųjų PID požymių (8 lentelė). Jie yra plačiai naudojami siekiant padėti pirminės sveikatos priežiūros paslaugų teikėjams žinoti, kada pacientai turėtų būti nukreipti klinikinio imunologo įvertinimui. Vertinimas rekomenduojamas, kai 2 ar daugiau požymių yra teigiami (21).

8 lentelė. Jeffrey Modell Foundation 10 įspėjamųjų pirminio imunodeficito požymių (21)

Vaikai	Suaugę
≥ 4 ausų infekcijos per metus	≥ 2 ausų infekcijos per metus
≥ 2 sunkios sinusų infekcijos per metus	≥ 2 sunkios sinusų infekcijos per metus, nesant alergijos
≥ 2 plaučių uždegimai per metus	1 plaučių uždegimas per metus, > 1 metus
≥ 2 mėn. vartojami antibiotikai be reikšmingo poveikio	Lėtinis viduriavimas su svorio netekimu
Intraveninių antibiotikų poreikis infekcijai gydyti	Pasikartojantis intraveninių antibiotikų poreikis infekcijai gydyti
Pasikartojančios gilios odos ar kitų organų infekcijos	Pasikartojančios gilios odos ar kitų organų infekcijos

8 lentelė. Jeffrey Modell Foundation 10 įspėjamųjų pirminio imunodeficito požymių (tęsinys)

Lėtinė burnos pienligė ar odos grybelinės infekcijos	Lėtinė burnos pienligė ar odos/kitos lokalizacijos grybelinė infekcija
Šeiminė PID anamnezė	Šeiminė PID anamnezė
≥ 2 giliai organizme esančios infekcijos, įskaitant septicemiją	Infekcija, sukelta paprastai nepatogeninio sukėlėjo
Sunkiai auga kūdikio svoris, sutrikęs normalus vystymasis	Pasikartojančios virusinės infekcijos (peršalimai, pūslelinė, karpos, kondilomos)

PID diagnozė turėtų būti apsvarstoma, kai paciento šeimoje yra buvę PID atvejų, esant sunkių, neįprastų, dažnų ar sunkiai gydomų infekcijų anamnezėje ar įtariant imuninės sistemos reguliacijos sutrikimus. Tokiu atveju reikėtų išsamiai išnagrinėti infekcijų istoriją, atkreipiant dėmesį į pažeistą vietą, infekcijos sukėlėją, dažnį ir gydymą (4).

Pirmųjų simptomų amžiaus mediana yra 2 metai, bet 25% pacientų pirmieji simptomai pasireiškia jiems esant vyresniems nei 15 m. Pirminiai antikūnų deficitai yra labiausiai paplitusi ligų grupė, turinti geriausias ilgalaikes prognozes ir dažnai būna diagnozuojamos suaugus (17).

PID ilgą laiką buvo laikomi vaikystėje pasireiškiančiomis ligomis, nes anksčiau šiuos sutrikimus dažnai diagnozuodavo ir gydydavo pediatrai. Tai lėmė ribotos diagnostikos ir gydymo galimybės, tiesiogiai veikiančios pacientų išgyvenamumą iki pilnametystės. Šiuo metu situacija yra gerokai pasikeitusi – patobulėję diagnostikos ir gydymo metodai didina vaikystėje diagnozuotų pacientų išgyvenamumą. Aukštos kokybės imunodiagnostikos prieinamumas leidžia tiksliai diagnozuoti PID tiek vaikams, tiek suaugusiems. Šiuo metu manoma, kad 25-40% visų PID atvejų yra diagnozuojama suaugusiems pacientams. Dažniausiai diagnozuojami PID vaikams ir suaugusiems pateikiami 9 lentelėje (20).

9 lentelė. Diagnozuojamos PID vaikams ir suaugusiems (20)

PID diagnozuojami vaikams	PID diagnozuojami suaugusiems
IgG hipogamaglobulinemija	IgG hipogamaglobulinemija
IgG poklasių deficitas	IgG poklasių deficitas
Specifinių IgG antikūnų deficitas	Specifinių IgG antikūnų deficitas
IgA deficitas	IgA deficitas
CVID	CVID
Hiper-IgE sindromas	Hiper-IgE sindromas

9 lentelė. Diagnozuojamos PID vaikams ir suaugusiems (tęsinys)

IgM hipogamaglobulinemija	
Chromosomų nestabilumo sindromai (ataksija-teleangiektazija, Nijmegen sindromas, Bloom sindromas)	
SCID	
Su sunkiais imuniteto defektais susiję PID (DiGeorge sindromas, Wiskott-Aldrich sindromas)	

*Sutrumpinimai pateikiami 3 puslapyje.

ĮPRASTAS KINTAMASIS IMUNODEFICITAS

Terminas „įprastas kintamasis imunodeficitas“ sukurtas Pasaulio Sveikatos Organizacijos komiteto 1971 m., siekiant išskirti mažiau apibrėžtus antikūnų deficito sindromus nuo kitų, turinčių tikslesnį klinikinį pasireiškimą ir Mendelio paveldimumą (16).

CVID – antras pagal dažnį imunodeficitas pasaulyje ir dažniausias simptomus sukeliantis PID. Jam būdinga hipogamaglobulinemija ir sutrikusi specifinių imunoglobulinų gamyba (18). CVID greičiausiai yra labiausiai heterogeniškas PID atsižvelgiant į pasireiškimo pacientui amžių, imunoglobulinų kiekį serume, cirkuliuojančių B ląstelių skaičių ir etiopatogenezę. Liga nustatoma ir vaikams, ir suaugusiems, cirkuliuojančių B ląstelių skaičius gali būti normalus, sumažėjęs ar gali visai jų nebūti, gali pasireikšti dviejų ar visų serumo imunoglobulinų trūkumas (5).

Pacientai, sergantys CVID, turi daugybę klinikinių apraiškų, įskaitant ir bakterines infekcijas, autoimunines ligas, intersticinę plaučių ligą, enteropatiją, limfoproliferaciją, piktybines bei alergines ligas (18). Daugumos CVID pacientų genetinė ligos priežastis lieka neapibrėžta. Atrasti keli genai, sukeliantys CVID, tačiau jie sudaro tik dalį diagnozuotų atvejų (22). Apie 15% atvejų yra paveldėti autosominiu dominantiniu ar autosominiu recesyviniu būdu (23).

CVID diagnozavimo amžiaus piko yra 24-34 m. pacientams. Nuo pirmųjų klinikinių simptomų atsiradimo iki nustatytos diagnozės dažnai praeina 3 – 8 metai (20). CVID vienodai dažnai pasireiškia tiek vyrams, tiek moterims, tačiau vaikystėje dažniau nustatoma berniukams (24).

Klinikiniai požymiai

Dažniausios klinikinės CVID išraiškos yra per trumpą laiką pasikartojančios infekcijos, tiek virusinės, tiek bakterinės, dalinis atsakas į antibiotikus, po imunizacijos nesusidarantys antikūnai, dėl kitos priežasties nepaaiškinama hipogamaglobulinemija, autoimuninės citopenijos, bronhektazės, granuliomos, piktybiniai navikai ir autoimuninės ligos (23).

Tipinis CVID klinikinis požymis – kvėpavimo takų ir virškinamojo trakto infekcijos. Kvėpavimo takų infekcijos yra dominuojančios tarp CVID pacientų, ypač vidurinės ausies uždegimai vaikams. Dažnai susiję patogenai yra kapsulę turinčios bakterijos, kaip *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* ir *Staphylococcus aureus*. Lėtinės ir sunkios kvėpavimo takų infekcijos, sunkiai pažeidžiančios plaučius ir sukeliančios bronhektazę, plaučių fibrozę ir emfizemą, yra vienos dažniausių sergamumo ir mirtingumo priežasčių. Apie 50% pacientų bent kartą gyvenime susergera plaučių uždegimu, o apie trečdaliui išsivysto bronhektazės. Tačiau sunkių infekcijų pasireiškimas nesusijęs su serumo imunoglobulinų kiekiu infekcijos metu, bronhektazių išsivystymas nesusijęs su vėlyva diagnostika ar praėjusiu laiku nuo simptomų atsiradimo (5). Pakaitinė imunoglobulino terapija atlieka svarbų vaidmenį mažinant infekcijų dažnį, bet imlumas infekcijoms išlieka problema (18).

Virškinamojo trakto infekcijos pasireiškia lėtiniu ar ūminiu viduriavimu. Dažniausi identifikuojami patogenai – *Giardia Lamblia*, *Campylobacter jejuni* ir *Salmonella* rūšys. Šios infekcijos būdingos pacientams, kurių serumo IgA koncentracija nenustatoma, o pakaitinė imunoglobulino terapija nepadėjo sumažinti simptomų (18).

Ureaplasma urealyticum gali sukelti pasikartojančias šlapimo takų ar gimdos kaklelio infekcijas. *Ureaplasma* ar *Mycoplasma* mikroorganizmai taip pat gali sukelti artritus ir plaučių infekcijas, todėl, nerandant įprastų patogenų, reikėtų apsvarstyti, ar infekcija nesukelta šių patogenų. Nediagnozuotiems pacientams, pacientams, vartojantiems per mažas pakaitinio imunoglobulino dozes ar visai jų nevartojantiems, enterovirusinės infekcijos gali sukelti meningoencefalitą ar į dermatomiozită panašų sindromą. Mirtingumas nuo šios komplikacijos yra didelis – apie 50%. Kitų oportunistinių infekcijų atsiradimas turėtų sukelti įtarimą, kad pacientas serga ne CVID, o kombinuotu imunodeficitu ar kita liga (16).

Autoimuninės ligos pasireiškia apie 20-30% CVID pacientų. Dažniausios jų – citopenijos, tokios kaip autoimuninė hemolizinė anemija (AIHA) ir autoimuninė trombocitopeninė purpura – pasitaiko apie 5-8% pacientų. Taip pat nustatomos ir kitos autoimuninės ligos, kaip sisteminė raudonoji vilkligė, jaunatvinis idiopatinis artritas, 1 tipo diabetas, vitiligo ir uždegiminė žarnų liga. Platesnis autoimuninių ligų, susijusių su CVID, sąrašas pateikiamas 10 lentelėje (5,23).

2018 m. atliktame tyrime, kuriame dalyvavo 227 CVID sergantys pacientai, įtraukti į Irano PID registrą, paaiškėjo, jog dažniausios autoimuninės ligos buvo jaunatvinis idiopatinis artritas ir reumatoidinis artritas (23,25). Reikėtų nepamiršti, kad monoartritas sergant CVID dažniau yra infekcijų pasekmė (5). Apie 6-10% pacientų išsivysto į UŽL panašūs simptomai. Su CVID susijusi enteropatija, nors kliniškai ir histologiškai gali būti panaši į celiakinę ligą, retai reaguoja į glitimo vartojimo nutraukimą ir dažnai reikalauja terapijos steroidais (5). Siekiant išvengti CVID diagnostikos ir gydymo vėlavimo, gydytojai turėtų įtraukti ligą į diferencinę diagnostiką, esant autoimuninių ligų požymiams (18).

10 lentelė. Autoimuninės ligos CVID pacientams (5)

Hematologija	Gastroenterologija	Neurologija	Reumatologija	Endokrinologija	Dermatovenerologija
Autoimuninė trombocitopenija	Atrofinis gastritas	Guillain Barre sindromas	Seronegatyvus reumatoidinis artritas	Hašimoto tiroiditas	Vitiligo
Perniciozinė anemija	Pirminis cholangitas		Sisteminė raudonoji vilkligė	1 tipo cukrinis diabetas	Alopecija
AIHA	Celiakinė liga		Vaskulitas	Adisono liga	
Autoimuninė neutropenija	UŽL		Sjogreno sindromas		
Evans sindromas			Lėtinis jaunatvinis reumatoidinis artritas		

*Sutrumpinimai pateikiami 3 puslapyje.

CVID sergantiems pacientams nustatyta didesnė rizika sirgti piktybinėmis ligomis. Apskaičiuota, kad sergamumas piktybinėmis ligomis tarp CVID pacientų, kuriems pirmieji ligos požymiai atsirado iki 16 m. amžiaus, siekia apie 2,5%, o vėlesniame amžiuje – apie 8,5% (18). Dažniausiai vėžiniai susirgimai pasireiškia ketvirtame-šeštame gyvenimo dešimtmetyje, o rizika susirgti onkologinėmis ligomis CVID sergantiems pacientams yra 5-12 kartų didesnė nei bendroje populiacijoje (26). Dauguma tyrimų rodo, kad dažniausios piktybinės ligos tarp CVID pacientų yra limfoma ir skrandžio vėžys. Dauguma limfomų, kuriomis serga CVID pacientai, yra B ląstelių tipo ne Hodžkino limfomos. Piktybinės ligos gali būti nustatomos prieš CVID diagnozę tiek vaikams, tiek suaugusiems pacientams (5).

Dažniausios CVID mirties priežastys yra kvėpavimo nepakankamumas, sukeltas lėtinių plaučių ligų, limfomos ir kitų piktybinių navikų. Bendras CVID sergančių asmenų išgyvenamumas išlieka mažesnis lyginant su to paties amžiaus kontrolinės grupės asmenimis (27).

Diagnostika

Svarbiausi CVID diagnozavimo etapai – išsamus klinikinių požymių aprašymas bei imunologiniai ir genetiniai tyrimai. Dėl didelės pacientų klinikinės įvairovės dažnai kyla diagnostinių iššūkių ir sunkumų parenkant optimalų gydymą. Išlaikant aukštą įtarimo lygį pacientams, turintiems CVID būdingų simptomų, ir vadovaujantis nustatytais diagnostiniais kriterijais, galima greičiau ir tiksliau diagnozuoti ligą (18).

Nėra vieno konkretaus laboratorinio tyrimo ar klinikinio požymio, kuriuo remiantis būtų galima diagnozuoti ligą. Ligos nustatymas priklauso nuo diagnostinių kriterijų (28). Remiantis Europos imunodeficitų draugijos (ESID) kriterijais, tikėtina CVID diagnozė yra kai pacientas, turintis ryškų IgG sumažėjimą ir ryškų IgM arba IgA sumažėjimą, atitinka visus šiuos kriterijus:

1. Imunodeficitas pasireiškė pacientams virš 2 m. amžiaus
2. Nėra izohemagliutininų ir (arba) prastas atsakas į vakcinas
3. Kitos hipogamaglobulinemijos priežastys buvo atmestos

Galima CVID diagnozė yra kai pacientas, turintis žymų vieno iš IgM, IgG arba IgA sumažėjimą ir atitinka visus 3 aukščiau išvardintus kriterijus (29).

Remiantis tarptautiniu konsensuso dokumentu (ICON), CVID būdingas mažas IgG kiekis serume (paprastai <3 g/L), mažas IgA kiekis serume ($<0,05$ g/L), ar mažas IgM kiekis ir prasta specifinių antikūnų gamyba ar jos nebuvimas ($<0,3$ g/L) (23).

Kai kuriems pacientams gali pasireikšti klinikiniai CVID požymiai, tačiau laboratoriniai rodikliai neatitinka diagnostinių kriterijų – pavyzdžiui, serumo imunoglobulinų lygis gali būti per aukštas ar imuninis atsakas į vakcinaciją išlieka adekvatus. Tokius pacientus būtina atidžiai stebėti, nes švelnesni laboratoriniai fenotipai, pvz.: IgA trūkumas ar IgG poklasių stoka, laikui einant gali progresuoti iki reikšmių, atitinkančių CVID diagnozės kriterijus. Svarbu prisiminti, kad nuo 2,5% iki 5% sveikų asmenų gali turėti mažesnes imunoglobulinų koncentracijas, nei jų amžiaus grupei nustatyta norma (16).

Gydymas

Pagrindinis CVID gydymo metodas išlieka pakaitinė terapija žmogaus normaliuoju imunoglobulinu. Šiuo metu yra keli imunoglobulino preparatai bei vartojimo būdai. Dažniausiai taikomos terapijos formos – intraveninis imunoglobulinas ir poodinis imunoglobulinas. Kai kuriems pacientams, sergantiems gretutinėmis ligomis, turintiems baltymų netekimo sutrikimų ar esant nėštumui, gali būti reikalinga dozės korekcija (5,18).

Klinikinėje praktikoje gydymo pradžios taktika gali skirtis: vieni gydytojai pirmenybę teikia pradiniam gydymui intraveniniu imunoglobulinu, kol paciento būklė stabilizuojasi, o vėliau pereina prie poodinės formos; kiti – gydymą iš karto pradeda poodiniu imunoglobulinu (16).

Pacientų išgyvenamumas žymiai pagerėjo: pirmame Jungtinėje Karalystėje atliktame tyrime 1969 m. teigiama, kad maždaug 30% pacientų išgyvendavo 12 m. nuo ligos diagnozavimo, o naujesniuose tyrimuose skelbiama, kad išgyvenusių pacientų skaičius pakilo iki 58% praėjus 45 m. nuo diagnozės. Manoma, šis teigiamas pokytis yra susijęs su geresniu ligos supratimu, plačiai taikoma pakaitine imunoglobulinų terapija ir pažangiu antimikrobiniu gydymu, sumažinusi sunkių infekcijų dažnį (27).

Pastaruoju metu kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija buvo taikoma komplikacijų, susijusių su CVID, gydymui. Nors rezultatai buvo nevienareikšmiai, šiuo metu ši intervencija rekomenduojama tik itin sunkiais ir komplikuotais ligos atvejais. Vis dėlto ateityje ši terapija gali tapti potencialiu gydymo būdu tam tikroms specifinėms, genetiškai apibrėžtomis CVID formoms (5,18).

Šiems pacientams rekomenduojamas profilaktinis ir gydomasis gydymas antibiotikais bei skiepijimas negyvomis vakcinomis (18). Gyvų vakcinų veiksmingumas ir saugumas CVID sergantiems pacientams nebuvo plačiai ištirtas, todėl manoma, kad jos yra kontraindikuotinos (16). Pacientams, kuriems nustatytos bronhektazės, būtina taikyti intensyvią kvėpavimo takų valymo (plaučių fizioterapijos) programą.

Tiek priešgrybelinė, tiek antivirusinė profilaktika paprastai šiems pacientams nėra reikalinga. Tačiau pasikartojančių grybelinių ar sunkių virusinių infekcijų atvejais būtina įtarti ir iširti dėl galimo CID (24).

SU X CHROMOSOMA PAVELDIMA AGAMAGLOBULINEMIJA

Paveldima agamaglobulinemija buvo pirmoji PID liga, kuriai nustatyta genetinė priežastis. Antikūnų stokos sukeltas PID pirmą kartą aprašytas 1952 m., kai amerikiečių pediatras Ogden Bruton identifikavo XLA ir ją apibūdino kaip su X chromosoma susijusį genetinį defektą. Jis pristatė 8 m. berniuko atvejį, kuriam pakartotinai pasireiškė bakterinis sepsis, o atlikus baltymų elektroforezę nebuvo nustatyta globulino frakcija. XLA būdinga žymi hipogamaglobulinemija, padidėjęs jautrumas infekcijoms ir cirkuliuojančių B ląstelių nebuvimas periferiniame kraujyje (7,12).

Genetika

XLA sukelia mutacijos Brutono tirozino kinazės (BTK) gene, esančiame ilgajame X chromosomos petyje. Šis genas, kaip XLA genetinė priežastis, buvo identifikuotas 1993 m., kai dvi nepriklausomos mokslininkų grupės jį atrado vienu metu. Nuo to laiko aprašyta daugiau nei 500 skirtingų BTK geno mutacijų (7,8).

Dėl BTK geno mutacijų sutrinka B limfocitų brendimas – paveiktų pacientų kraujyje sumažėja subrendusių B ląstelių kiekis (dažniausiai <1%). Nors kaulų čiulpuose randama pro-B ir pre-B ląstelių, jos nesubrandinamos iki funkcinių B limfocitų, todėl nepalieka kaulų čiulpų ir nesusidaro imunoglobulinai. cirkuliuojančių B ląstelių trūkumas yra vienas pagrindinių XLA diagnostinių bruožų (7,12,20).

BTK šiuo metu yra vienintelis žinomas genas, kurio mutacijos sukelia XLA. Dauguma šių mutacijų yra šeiminės kilmės – sergančių asmenų motinos dažniausiai yra sveikos geno nešiotijos. Tačiau 15-20% atvejų mutacijos atsiranda naujai (de novo). Apie 50% pacientų šeimos istorijoje nustatomi kiti XLA atvejai. BTK geno sekos analizė leidžia identifikuoti apie 90% visų mutacijų. Maždaug 70% atvejų yra taškinės mutacijos, sukeliančios aminorūgščių pakitimus, priešlaikinius stop kodonus arba sujungimo defektus. Likę 22% yra įterpimai, delecijos arba nedideli pertvarkymai (7).

BTK genas yra ekspresuojamas visuose B limfocitų brendimo etapuose, išskyrus plazmines ląsteles. Po pre-B receptoriaus aktyvacijos, BTK atlieka esminį vaidmenį skatinant B limfocitų proliferaciją ir brendimą pre-B stadijoje (30).

Klinikiniai ligos požymiai

Pirmieji XLA simptomai dažniausiai pasireiškia 6-12 mėn. amžiaus vaikams, kai išnyksta pasyviai iš motinos perduoti IgG antikūnai. Dauguma pacientų serga pasikartojančiomis bakterinėmis infekcijomis, o daugiau nei 50% vaikų iki 2 m. jau būna persirgę sunkiomis infekcijomis. Infekcijų spektras yra platus – nuo viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų bei virškinimo trakto infekcijų iki invazinių ligų, tokių kaip sepsis ar meningitas.

Pacientams būdingos dažnos ir sunkios infekcijos, dažniausiai pažeidžiančios kvėpavimo bei virškinimo sistemas: pasireiškia pneumonija, sinusitas, konjunktyvitas, otitas, taip pat lėtinis viduriavimas. Kai kuriais atvejais infekcijos progresuoja iki rimtų ir gyvybei pavojingų būklių. Dažniausi ligų sukėlėjai – *Streptococcus pneumoniae* ir *Haemophilus Influenzae*, mikoplazmos ir enterovirusai (23,29,31,32).

Virškinimo trakto pažeidimai taip pat yra svarbūs – iki 35% pacientų pasireiškia virškinimo trakto simptomai, o apie 10% atvejų nustatoma uždegiminė žarnų liga (UŽL), kuri laikoma vienu dažniausių XLA žarnyno pasireiškimų (23).

Daugumai vaikų diagnozė nustatoma po klinikinių simptomų pasireiškimo. Šių vaikų klinikinės ligos išraiškos pateikiamos 11 lentelėje (7).

11 lentelė. Klinikiniai paveldėtos agamaglobulinemijos požymiai (7)

Klinikiniai požymiai		Mikroorganizmai
Infekcijos	Sinusų ir plaučių infekcijos, vidurinės ausies uždegimas, meningitas, osteomielitas, septicemija	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>
	Artritas	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	Lėtinis viduriavimas	<i>Campylobacter jejunii</i> , <i>Giardia lamblia</i>
	Meningoencefalitas	Enterovirusai
Autoimuninės ir uždegiminės ligos	Artritas, UŽL, progresuojanti encefalopatija	
Piktybinės ligos	Kolorektaliniai vėžiniai susirgimai, ne Hodžkino limfoma	

11 lentelė. Klinikiniai paveldėtos agamaglobulinemijos požymiai (tęsinys)

Asociacijos	XLA ir kurtumo-distonijos-optinės neuropatijos sindromas; Su X chromosoma susijusi hipogamaglobulinemija ir izoliuotas augimo hormono deficitas	
Kita	Glomerulonefritas, alopecija, amiloidozė, von Recklinghausen liga	

*Sutrumpinimai pateikiami 3 puslapyje.

Lyginant su kitomis PID formomis, XLA sergantys pacientai turi mažesnę riziką susirgti autoimuninėmis ir uždegiminėmis ligomis. Tačiau vieno tyrimo duomenimis, net 69% iš 128 apklaustų pacientų teigė patyrę bent vieną uždegimo simptomą, o 53 % – kelis simptomus. Vis dėlto tik 28 % šių pacientų buvo patvirtinta uždegiminė liga (7,31).

Diagnostika

Remiantis ESID kriterijais, XLA galima diagnozuoti, kai pacientas yra vyras, turintis mažiau nei 2% CD19+ B ląstelių ir atitinka bent vieną iš šių požymių:

1. BTK geno mutaciją
2. Nėra BTK mRNR atliekant neutrofilų ar monocitų Northern blot analizę.
3. Nėra BTK baltymo monocituose ar trombocituose
4. Pusbroliai, dėdės ar sūnėnai motinos pusėje turi <2% CD19+ B ląstelių

Tikėtina XLA diagnozė yra kai pacientas vyras, turintis mažiau nei 2% CD19+ B ląstelių ir visus šiuos požymius:

1. Per pirmus 5 gyvenimo metus pasikartojančios bakterinės infekcijos
2. Serumo IgG, IgM ir IgA pagal amžių > 2 standartinės deviacijos žemiau normos ribos
3. Nėra izohemagliutininų ir (arba) prastas atsakas į vakcinas
4. Kitos hipogamaglobulinemijos priežastys buvo atmestos

Galima XLA diagnozė yra kai pacientas vyras, turintis mažiau nei 2% CD19+ B ląstelių ir kitos hipogamaglobulinemijos priežastys buvo atmestos bei yra bent vienas iš šių požymių:

1. Per pirmus 5 gyvenimo metus pasikartojančios bakterinės infekcijos

2. Serumo IgG, IgM ir IgA pagal amžių > 2 standartinės deviacijos žemiau normos ribos
3. Nėra izohemagliutininų (29)

XLA sergančių pacientų skiriamasis bruožas yra ryškus visų serumo imunoglobulinų koncentracijos sumažėjimas bei žymiai sumažėjęs ar neaptinkamas B limfocitų kiekis periferiniame kraujyje (dažniausiai <2%). Funkcinių antikūnų serume taip pat aptinkama labai mažai arba jie visai neaptinkami. Tuo tarpu T limfocitų skaičius ir funkcija išlieka normalūs (7).

BTK baltymo ekspresiją monocituose galima nustatyti atliekant tėkmės citometriją. Tačiau normali BTK ekspresija monocituose neatmeta XLA diagnozės. BTK geno mutacijos nešiotojams dažnai būdingas mozaikinis ekspresijos modelis, kai dvi skirtingos ląstelių populiacijos rodo skirtingą BTK ekspresiją. Kai klinikiniai ir laboratoriniai duomenys atitinka XLA diagnostinius kriterijus, būtina atlikti BTK geno molekulinę analizę, siekiant patvirtinti galutinę diagnozę (7).

Gydymas

Reguliari pakaitinė žmogaus normaliojo imunoglobulino terapija (IVIG ar SCIG) yra pagrindinis XLA gydymo būdas. Saugių ir veiksmingų imunoglobulino preparatų sukūrimas ženkliai pagerino daugybės sergančių vaikų gyvenimo kokybę (7).

XLA sergantys pacientai taip pat turi būti aktyviai gydomi antibiotikais tiek patvirtinus, tiek įtarus infekciją. Kai kuriais atvejais, esant užsitęsusioms plaučių infekcijoms ar lėtiniam sinusitui, gali būti skiriamas ilgalaikis antibiotikų kursas (7).

Skiepijimas gyvomis vakcinomis šiems pacientams yra kontraindikuotinas (7). Tuo tarpu inaktyvuotos vakcinos yra rekomenduojamos kaip prevencinė priemonė nuo tam tikrų infekcijų (33).

DIAGNOZAVIMO IR GYDymo IŠŠŪKIAI SUAUGUSIEMS PACIENTAMS

Besivystančiose šalyse situacija išlieka sudėtinga – daugelis vaikų miršta dar nespėjus nustatyti diagnozės. Net ir nustatius ligą, pacientų plaučiai dažnai būna stipriai pažeisti. Dėl

nepakankamos valdžios paramos šeimoms sunku užtikrinti tinkamą priežiūrą, o gydymas yra brangus, dažnai neįperkamas vidutiniam namų ūkiui. Tai lemia didelį sergamumą ir mirtingumą (7).

CVID simptomai gali pasireikšti vaikystėje, tačiau dažniausiai liga pilnai išryškėja antrame ar trečiame gyvenimo dešimtmetyje. Pastebėta, kad vyrams liga pasireiškia kiek anksčiau nei moterims (34).

CVID klinikiniai simptomai gali varijuoti tarp pacientų, net ir tarp šeimos narių, turinčių tą pačią geno mutaciją. Dėl šios įvairovės liga dažnai diagnozuojama gerokai vėliau, nei pasireiškia pirmieji požymiai (18).

XLA klinikinis spektras yra gana platus. Dauguma pacientų per pirmuosius 2 gyvenimo metus susergera pasikartojančiomis bakterinėmis infekcijomis, ypač vidurinės ausies uždegimu, sinusitu ar pneumonija. Apie 20% pacientų sunki infekcija pasireiškia kartu su neutropenija. Maždaug 10-15% pacientų imunoglobulinų koncentracija serume išlieka didesnė, nei įprastai esant šiai ligai, todėl imunodeficitas yra diagnozuojamas vyresniame nei 5 m. amžiuje (29).

PID pacientų sveikatos problemos susijusios su trimis pagrindinėmis klinikinėmis kategorijomis: infekcijomis, piktybiniais navikais ir autoimuninėmis ligomis. Šios būklės gali pasireikšti kartu arba atskirai, todėl pacientams būtina kompleksinė, tarpdisciplininė priežiūra, išsami diagnostika ir tinkamas gydymas (20).

Kai kuriems vaikams XLA diagnozė galėtų būti nustatyta anksti dėl žinomos šeiminės anamnezės. Visgi net du trečdaliai pacientų, kurių šeimoje buvo XLA atvejų, nėra diagnozuojami iškart po gimimo (7).

Italijoje atliktas tyrimas parodė, kad tik 39,3% XLA pacientų turėjo teigiamą šeiminių anamnezę, o likę 60,7% atvejų buvo atsitiktiniai. Diagnozės amžiaus skirtumas tarp šių grupių nebuvo reikšmingas – atitinkamai 64 mėn. ir 67 mėn. (8).

2020 m. publikuota ilgalaikė XLA pacientų stebėjimo analizė parodė, kad įsteigus Italijos PID tinklo registrą ir padidinus gydytojų informuotumą apie XLA, vidutinis amžius diagnozės nustatymo metu reikšmingai sumažėjo – nuo 84 mėn. (iki 2000 m.) iki 23 mėn. (po 2000 m.) (8).

Išsivysčiusiose šalyse XLA prognozė per pastaruosius 25 metus pastebimai pagerėjo. Tai lėmė ankstyvesnė diagnostika, racionalus antibiotikų vartojimas ir veiksminga pakaitinė imunoglobulinų terapija. Vaikai, sergantys XLA, dažnai pasiekia pilnametystę ir, nors praleidžia daugiau mokslo ar darbo dienų dėl hospitalizacijų, dauguma jų gyvena produktyvų ir visavertį gyvenimą (7).

DISKUSIJA

PID sergančių pacientų prognozė priklauso nuo sutrikimo etiologijos. Vis dėlto nuo aštuntojo dešimtmečio stebimas reikšmingas pacientų gydymo ir išgyvenamumo pagerėjimas, kurį lėmė efektyvesnė infekcijų kontrolė, geresnė prieigos prie antibiotikų, intensyvios terapijos pažanga ir rutininė vakcinacija, kuri mažina infekcinių ligų plitimą ir saugo labiausiai pažeidžiamus pacientus. Stebint tendencijas ir toliau tikimasi PID diagnostikos ir gydymo pažangos, nes toliau vyksta genų, atsakingų už imunodeficitus, tyrimai ir diegiami inovatyvūs gydymo metodai, pavyzdžiui, genų terapija (1).

Dėl reikšmingos pažangos gydant infekcijas efektyviais antibiotikais, taip pat ir dėl imunoglobulinų formuliu, granulocitų kolonijas stimuliuojančių faktorių, citokinų bei kraujodaros ląstelių transplantacijų, piktybinės ligos tapo pagrindine PID sergančių pacientų mirties priežastimi (20).

Ateityje galėtų būti atliekami tyrimai, kurių metu būtų palyginti CVID sergančių vaikų ir suaugusiųjų, sergamumo rodikliai skirtingose šalyse. Pavyzdžiui, JAV atliktame tyrime nustatyta, kad 17% CVID sergančių vaikų iki 10 m. amžiaus turėjo vystymosi sutrikimų, o tai maždaug atitinka vystymosi sutrikimų paplitimą bendroje JAV populiacijoje (14%). Tyrime aprašyti įvairūs vystymosi sutrikimo fenotipai, tokie kaip mokymosi sutrikimai, kalbos vėlavimas, autizmas. Vėlyva CVID diagnozė gali dar labiau apsunkinti šių vaikų integraciją į visuomenę (19).

Panašus į paciento A atvejis buvo paskelbtas 2015 m., kai Monica Piquer Gibert aprašė 20 m. pacientės atvejį, kuriai CVID buvo diagnozuotas praėjus 4 metams po limfomos nustatymo. Pacientei nuo 3 m. pasireiškė dažnos infekcijos, o 11 m. amžiuje jai diagnozuota ne Hodžkino limfoma. Pacientei skirta chemoterapija, po kurių pasiekta visiška remisija. 13 m. amžiuje pacientei nustatyta AIHA. Kai pacientei buvo 15 m., B ląstelių kiekis praktiškai atsistatė, tačiau išliko sumažėję IgG ir IgA rodikliai (pirmą kartą nustatyti diagnozavus limfomą). Duomenų apie imunoglobulinų kiekius iki limfomos diagnozės nėra. Tuomet jai buvo diagnozuotas CVID ir paskirta pakaitinė imunoglobulinų terapija. 16 m. amžiuje limfoma atsinaujino (35).

Paciento A atveju taip pat buvo diagnozuota limfoma, nustatyta hipogamaglobulinemija ir ligos istorijoje fiksuotos pasikartojančios infekcijos. Diagnozė buvo nustatyta pavėluotai: literatūroje aprašytame atvejyje po 4 m., o paciento A atveju – po 8 m. nuo pirmųjų imunodeficito požymių. Nepaisant CVID būdingų požymių – limfomos, dažnų kvėpavimo infekcijų ir žemų imunoglobulinų rodiklių – paciento A ligos diagnozė nustatyta tik atlikus išsamų imunologinį tyrimą. Galima daryti prielaidą, kad šeimos gydytojai bei kitų sričių specialistai nepakankamai dažnai CVID įtraukia į diferencinę diagnostiką. Šie atvejai parodo, kad nustačius piktybinį

susirgimą bei esant pasikartojančių infekcijų anamnezei, būtina įvertinti paciento imuninę būklę ir apsvarstyti galimą PID.

Nors pacientui limfoma nustatyta anksčiau, nei CVID, žemi IgG, IgA ir IgM rodikliai bei ilgalaikiai klinikiniai požymiai leidžia manyti, kad limfoma pacientui galėjo būti antrinė su CVID susijusi patologija. CVID diagnozė dažnai vėluoja keletą ar net keliolika metų nuo pirmųjų nespecifinių simptomų, tokių kaip dažnos infekcijos, pasireiškimo. Šiems pacientams limfomos ir kitų piktybinių susirgimų rizika padidėjusi dėl lėtinio imuninės sistemos reguliacijos sutrikimo ir B ląstelių disfunkcijos.

2022 m. Nina Rise aprašė 38 m. COVID-19 ligos eigą pacientui, sergančiam XLA. Ankstyvoje vaikystėje jam buvo diagnozuota XLA, nuo tada gydytas pakaitine imunoglobulinų terapija. Pacientas gydymo režimo laikėsi prastai, todėl sirgo daugybe pneumonijų. Dėl prasto bendradarbiavimo su gydytojais daugelį metų nebuvo atlikta nei plaučių funkcijos tyrimų, nei krūtinės ląstos KT. Pacientas nepaisė gydytojų rekomendacijų nerūkyti ir pasiskiepyti COVID-19 vakcina. Pajutęs lengvus viršutinių kvėpavimo takų simptomus, jis buvo ištirtas ir jam diagnozuota delta atmainos COVID-19 infekcija. Pacientas hospitalizuotas po 19 dienų nuo simptomų pradžios. Jo būklė trumpai buvo pagerėjusi, netrukus simptomai vėl sustiprėjo, buvo perkeltas į intensyvios terapijos skyrių. Po 3 mėn. nuo ligos pradžios, pacientas buvo išrašytas iš ligoninės, o po pusantro mėnesio po išrašymo, jis vis dar turėjo kvėpavimo sistemos pažeidimų (36).

Paciento B atvejis panašus į aprašytą literatūroje, nes abiem pacientams agamaglobulinemija buvo nustatyta vaikystėje, tačiau genetinis ligos patvirtinimas pacientui B atliktas tik po daugiau nei 30 metų. Abu pacientai nesilaikė paskirto gydymo režimo, o tai turėjo neigiamą poveikį jų ligos eigai – nereguliarus imunoglobulinų vartojimas lėmė dažnas ir sunkias infekcijas, progresuojančius plaučių pažeidimus ir, paciento B atveju, mirtį. Šie atvejai išryškina ilgalaikio imunoglobulinų trūkumo pasekmes – nuo sunkių infekcijų iki mirties. Jie rodo, kad net ir turint prieigą prie veiksmingo gydymo, jo nesilaikymas gali turėti nepataisomų pasekmių sveikatai. Todėl galima teigti, jog paciento gydymo sėkmę lemia ne tik paskirtas gydymas ar ilgalaikis paciento stebėjimas, bet ir paties paciento atsakomybė ir įsitraukimas.

Pateikti klinikiniai atvejai atskleidžia, kaip skirtinga gali būti PID eiga priklausomai nuo diagnozės laiko ir gydymo kokybės. Paciento A atveju, CVID buvo nustatytas vėlai, tačiau laiku pradėtas pakaitinis gydymas ir specialistų bendradarbiavimas leido pasiekti gerą ligos kontrolę. Priešingai, paciento B atveju, XLA diagnozė nustatyta pavėluotai, gydymas nebuvo nuoseklus, todėl liga komplikavosi iki negrįžtamų kvėpavimo sistemos pažeidimų ir paciento mirties.

Literatūros duomenys patvirtina, kad ankstyva PID diagnostika ir reguliarus imunoglobulinų vartojimas ženkliai sumažina infekcijų dažnį, komplikacijų riziką ir pagerina gyvenimo kokybę. Abi ligos – CVID ir XLA – reikalauja ilgalaikės specialistų priežiūros ir paciento įsitraukimo į gydymo procesą. Todėl svarbu užtikrinti sklandų imunoglobulinų terapijos prieinamumą ir tęstinumą. Pastebėjus, kad pacientas nesilaiko nurodyto gydymo režimo, gydytojas turėtų pacientą ne tik informuoti apie tokio elgesio pasekmes, bet ir kartu su pacientu ieškoti galimų priežasčių ir sprendimo būdų. Jei gydytojui to nepavyksta išsiaiškinti pokalbio su pacientu metu, būtų galima pasiūlyti psichologinę pagalbą, siekiant pacientui padėti suprasti savo ligą ir paskatinti atsakingai dalyvauti gydymo procese.

Lietuvoje PID diagnostika vis dar kelia iššūkių, todėl būtina didinti klinikinį budrumą dėl PID, ypač pacientams su pasikartojančiomis infekcijomis, autoimuniniais ar limfoproliferaciniais reiškiniais. Tiek klinikiniai atvejai, tiek literatūra pabrėžia tarpdisciplininės komandos svarbą: klinikinių imunologų, šeimos gydytojų, pulmonologų, genetikų, infekcinių ligų ir kitų gydytojų bendradarbiavimas leidžia PID nustatyti laiku ir užtikrina efektyvų gydymą. Efektyvi PID diagnostika galima tik gerinant specialistų žinias apie ligos kliniką suaugusiems pacientams.

Kitas šios problemos sprendimo būdas galėtų būti patogesnės elektroninės sveikatos priežiūros informacinės sistemos. Jos gydytojams leistų efektyviau ir greičiau pildyti reikiamus dokumentus, pavyzdžiui, esant žemiems imunoglobulinų rodikliams, gydytojas automatiškai būtų įspėjamas, siūlant atkreipti dėmesį į galimas tokių rezultatų priežastis. Taip pat galėtų būti pasiūlyta įvertinti pacientą pagal PID būdingus požymius, ir esant imunodeficito įtarimui pacientas būtų siunčiamas klinikinio imunologo konsultacijai.

IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS

1. Pirminiai imunodeficitai suaugusiems pacientams vis dar diagnozuojami per vėlai, praėjus keliems ar net keliasdešimčiai metų nuo pirmųjų klinikinių požymių pasireiškimo. Viena to priežasčių yra nespecifiniai simptomai, dažnai traktuojami kaip kitų ligų išraiška.
2. Įprastas kintamasis imunodeficitas ir su X susijusi agamaglobulinemija yra dvi pirminių imunodeficitų formos, dažniausiai pasireiškiančios vaikystėje ar jaunystėje, tačiau neretai atpažįstamos ir diagnozuojamos tik suaugus.

3. Pagrindinis šių ligų gydymas yra pakaitinė imunoglobulinų terapija. Laiku pradėtas ir nuoseklus gydymas ženkliai sumažina infekcijų dažnį, komplikacijų riziką ir pagerina gyvenimo kokybę.
4. Diagnostikos ir paciento gydymo sėkmė priklauso nuo gydytojų budrumo ir žinių apie pirminius imunodeficitus – ypač pirminės sveikatos priežiūros grandyje.
5. Dėl plataus klinikinių simptomų spektro būtina skatinti glaudesnę tarpdisciplininę gydytojų bendradarbiavimą, kuris leistų užtikrinti visapusišką ir ilgalaikę paciento priežiūrą.

Siekiant savalaikės pirminių imunodeficitų diagnostikos bei sėkmingo ir efektyvaus jų gydymo, rekomenduojama:

- Vykdyti nuolatinį gydytojų (ypač šeimos gydytojų) švietimą apie pirminių imunodeficitų kliniką suaugusiems.
- Įtraukti pirminių imunodeficitų atrankos algoritmus į pirminės sveikatos priežiūros praktiką.
- Užtikrinti, kad visi pacientai, kuriems įtariamas imunodeficitas, būtų laiku nukreipiami klinikinio imunologo konsultacijai.
- Gerinti pakaitinės imunoglobulinų terapijos prieinamumą.
- Skatinti aktyvesnę pacientų įsitraukimą į gydymo planavimą ir savikontrolę, taip stiprinant gydymo tęstinumą.
- Plėtoti informacinių technologijų sistemas, padedančias gydytojams identifikuoti potencialius pirminiais imunodeficitais sergančius pacientus.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2018 Sep 12;14(2):61.
2. Meyts I, Bousfiha A, Duff C, Singh S, Lau YL, Condino-Neto A, et al. Primary Immunodeficiencies: A Decade of Progress and a Promising Future. *Front Immunol*. 2021 Feb 18;11:625753.
3. Abolhassani H, Azizi G, Sharifi L, Yazdani R, Mohsenzadegan M, Delavari S, et al. Global systematic review of primary immunodeficiency registries. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2020 Jul 2;16(7):717–32.
4. Devonshire AL, Makhija M. Approach to primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Proc*. 2019 Nov;40(6):465–9.
5. Saikia B, Gupta S. Common Variable Immunodeficiency. *Indian J Pediatr*. 2016 Apr 1;83(4):338–44.
6. Orphanet: Common variable immunodeficiency. Prieiga per internetą: <http://www.orpha.net/en/disease/detail/1572> [žiūrėta 2025-04-05].
7. Suri D, Rawat A, Singh S. X-linked Agammaglobulinemia. *Indian J Pediatr*. 2016 Apr 1;83(4):331–7.
8. Lougaris V, Soresina A, Baronio M, Montin D, Martino S, Signa S, et al. Long-term follow-up of 168 patients with X-linked agammaglobulinemia reveals increased morbidity and mortality. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Aug;146(2):429–37.
9. Inborn Errors of Immunity Committee (IEI) » IUIS. Prieiga per internetą: <https://iuis.org/committees/iei/> [žiūrėta 2025-03-08].
10. Azizi G, Ghanavatinejad A, Abolhassani H, Yazdani R, Rezaei N, Mirshafiey A, et al. Autoimmunity in primary T-cell immunodeficiencies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016 Sep;12(9):989–1006.
11. Pachlopnik Schmid J, Güngör T, Seger R. Modern management of primary T-cell immunodeficiencies. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2014;25(4):300–13.
12. Smith T, Cunningham-Rundles C. Primary B-cell immunodeficiencies. *Human Immunology*. 2019 Jun 1;80(6):351–62.
13. Yu JE. New primary immunodeficiencies 2023 update. *Current Opinion in Pediatrics*. 2024 Feb;36(1):112.
14. Aranda CS, Guimarães RR, de Gouveia-Pereira Pimentel M. Combined immunodeficiencies. *Jornal de Pediatria*. 2021 Mar 1;97:S39–48.
15. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020 Jan 1;40(1):24–64.

16. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(1):38–59.
17. Grenier PA, Brun AL, Longchamp E, Lipski M, Mellot F, Catherinot E. Primary immunodeficiency diseases of adults: a review of pulmonary complication imaging findings. *Eur Radiol*. 2024 Jun 1;34(6):4142–54.
18. Yazdani R, Habibi S, Sharifi L, Azizi G, Abolhassani H, Olbrich P, et al. Common Variable Immunodeficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, Classification, and Management. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(1):14–34.
19. Sanchez LA, Maggadottir SM, Pantell MS, Lugar P, Rundles CC, Sullivan KE, et al. Two Sides of the Same Coin: Pediatric-Onset and Adult-Onset Common Variable Immune Deficiency. *J Clin Immunol*. 2017 Aug 1;37(6):592–602.
20. Lewandowicz-Uszyńska A, Pasternak G, Świerkot J, Bogunia-Kubik K. Primary Immunodeficiencies: Diseases of Children and Adults - A Review. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1289:37–54.
21. Inborn Errors of Immunity - ClinicalKey. Prieiga per internetą: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S0095454322001440?scrollTo=%23hl0000696> [žiūrėta 2025-02-27]
22. Gathmann B, Mahlaoui N, Gérard L, Oksenhendler E, Warnatz K, Schulze I, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014 Jul 1;134(1):116-126.e11.
23. Amaya-Urbe L, Rojas M, Azizi G, Anaya JM, Gershwin ME. Primary immunodeficiency and autoimmunity: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*. 2019 May 1;99:52–72.
24. Common Variable Immunodeficiency - ClinicalKey. Prieiga per internetą: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S0889856115000582?scrollTo=%23hl0000659> [žiūrėta 2025-03-19]
25. Azizi G, Kiaee F, Hedayat E, Yazdani R, Dolatshahi E, Alinia T, et al. Rheumatologic complications in a cohort of 227 patients with common variable immunodeficiency. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2018;87(5):e12663.
26. Tak Manesh A, Azizi G, Heydari A, Kiaee F, Shaghaghi M, Hossein-Khannazer N, et al. Epidemiology and pathophysiology of malignancy in common variable immunodeficiency? *Allergologia et Immunopathologia*. 2017 Nov 1;45(6):602–15.
27. Odnoletkova I, Kindle G, Quinti I, Grimbacher B, Knerr V, Gathmann B, et al. The burden of common variable immunodeficiency disorders: a retrospective analysis of the European Society for Immunodeficiency (ESID) registry data. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2018 Nov 12;13(1):201.
28. Common Variable Immunodeficiency - ClinicalKey. Prieiga per internetą: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S0025712523000949?scrollTo=%23hl0000701> [žiūrėta 2025-03-21].

29. Diagnostic criteria for PID – ESID. Prieiga per internetą: <https://esid.org/diagnostic-criteria-for-pid/> [žiūrėta 2025-03-08].
30. Shillitoe B, Duque JSR, Lai SHY, Lau TM, Chan JCH, Bourne H, et al. Outcomes of X-Linked Agammaglobulinaemia Patients. *J Clin Immunol*. 2024 Nov 14;45(1):40.
31. Hernandez-Trujillo VP, Scalchunes C, Cunningham-Rundles C, Ochs HD, Bonilla FA, Paris K, et al. Autoimmunity and Inflammation in X-linked Agammaglobulinemia. *J Clin Immunol*. 2014 Aug 1;34(6):627–32.
32. Nunes-Santos CJ, Koh C, Rai A, Sacco K, Marciano BE, Kleiner DE, et al. Nodular regenerative hyperplasia in X-linked agammaglobulinemia: An underestimated and severe complication. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2022 Jan 1;149(1):400-409.e3.
33. Lackey AE, Ahmad F. X-Linked Agammaglobulinemia. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 3, 2023.
34. Xiao X, Miao Q, Chang C, Gershwin ME, Ma X. Common variable immunodeficiency and autoimmunity – an inconvenient truth. *Autoimmunity Reviews*. 2014 Aug 1;13(8):858–64.
35. Piquer Gibert M, Alsina L, Giner Muñoz MT, Cruz Martínez O, Ruiz Echevarria K, Dominguez O, et al. Non-Hodgkin lymphoma in pediatric patients with common variable immunodeficiency. *Eur J Pediatr*. 2015 Aug 1;174(8):1069–76.
36. Rise N, Touborg T, Lundsted DH, Dalager-Pedersen M, Mogensen TH. Case report: Evolution of pulmonary manifestations and virological markers in critical COVID-19 infection in Bruton’s agammaglobulinemia. *Front Immunol*. 2022;13:1057065.