



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicina

Klinikinės medicinos instituto
Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika

Vakarė Klyvytė, VI kursas, 6 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Virškinimo sistemos pažeidimai sergant įprastu kintamu imunodeficitu: klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga

Gastrointestinal Manifestations in Common Variable Immunodeficiency. Clinical Case and Literature Review

Darbo vadovas

dr. Benediktas Kurlinkus
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Katedros ar klinikos vadovas

prof. habil. dr. Kęstutis Strupas
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Vilnius, 2025

Studento elektroninio pašto adresas vakare.klyvyte@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRAUKA.....	3
1. ĮVADAS	4
2. LITERATŪROS PAIEŠKA	4
3. REZULTATAI	5
3.1 CVID: APIBRĖŽIMAS IR EPIDEMIOLOGIJA	5
3.2 VIRŠKINAMOJO TRAKTO PAŽEIDIMŲ PATOFIZIOLOGIJA IR IMUNOLOGINIAI MECHANIZMAI SERGANT CVID.....	6
3.2.1 B IR T LIMFOCITŲ DISFUNKCIJA.....	6
3.2.2 DENDRITINIŲ LĄSTELIŲ FUNKCIJOS SUTRIKIMAI	7
3.2.3 CITOKINŲ PROFILIS.....	7
3.2.4 ŽARNYNO BARJERO SUTRIKIMAI IR MIKROBIOTA.....	8
3.2.5 GENETINIAI ASPEKTAI	8
3.2.6 LĖTINIO UŽDEGIMO IR LIMFOPROLIFERACINIŲ LIGŲ RYŠYS	9
3.3 VIRŠKINAMOJO TRAKTO PAŽEIDIMAI SERGANT CVID	9
3.3.1 KLINIKINIS VAIZDAS	9
3.3.2 LOKALIZACIJA.....	10
3.4 DIAGNOSTIKA.....	12
3.4.1 VAIZDINIAI TYRIMAI IR JŲ DIAGNOSTINĖ REIKŠMĖ SERGANT CVID.....	13
3.4.2 HISTOLOGINIAI VIRŠKINAMOJO TRAKTO POKYČIAI SERGANT CVID	14
3.4.3 DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA	15
3.5 GYDYMO YPATUMAI	16
3.6 PROGNOZĖ.....	18
3.7 REZULTATŲ APIBENDRINIMAS.....	19
4. IŠVADOS.....	20
5. KLINIKINIO ATVEJO ANALIZĖ.....	21
5.1 KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS.....	21
5.2 ATVEJO APTARIMAS REMIANTIS LITERATŪRA.....	23
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	25
PRIEDAI	29

SANTRAUKA

Įprastas kintamas imunodeficitas (CVID) yra viena dažniausių simptominių pirminio imunodeficito forma, pasireiškianti hipogamaglobulinemija ir nepakankamu imuniniu atsaku į infekcijas. Be pasikartojančių kvėpavimo takų infekcijų, iki 60% pacientų pasireiškia ir virškinimo sistemos sutrikimai. Pažeidimai gali būti tiek infekcinės, tiek neinfekcinės kilmės, o jų klinikinė išraiška dažnai imituoja uždegimines žarnų ligas ar celiakiją. Šių komplikacijų patofiziologija susijusi su imunoglobulinų trūkumu, T ir B limfocitų disfunkcija, citokinų disbalansu bei mikrobiotos pakitimais. Diagnostika paremta integruotu klinikiniu, imunologiniu ir histopatologiniu vertinimu. Nors pagrindinis CVID gydymo ir infekcijų prevencijos metodas yra pakaitinė imunoglobulinų terapija, susijusių neinfekcinių virškinamojo trakto komplikacijų gydymas dažniausiai yra simptominis - retais atvejais gali būti efektyvus imunosupresinis ar imunomoduliuojantis gydymas. Dėl su CVID susijusių virškinimo sistemos sutrikimų patofiziologinių mechanizmų išaiškinimo ribotumo, šios ligos diagnostika, diferenciacija ir gydymas yra nemenkas iššūkis imunologams ir gastroenterologams. Reikalingi išsamūs tyrimai, orientuoti į patofiziologinių mechanizmų išaiškinimą, diagnostinių biomarkerių paiešką ir tikslingų terapinių sprendimų kūrimą.

Raktažodžiai: įprastas kintamas imunodeficitas, CVID, hipogamaglobulinemija, virškinimo sistemos sutrikimai, diferencinė diagnostika, pakaitinė imunoglobulinų terapija.

ABSTRACT

Common Variable Immunodeficiency (CVID) is one of the most prevalent symptomatic forms of primary immunodeficiency, characterized by hypogammaglobulinemia and an inadequate immune response to infections. In addition to recurrent respiratory tract infections, up to 60% of patients experience gastrointestinal symptoms. These manifestations may be either infectious or non-infectious in origin and often mimic inflammatory bowel diseases or celiac disease. The underlying pathophysiology involves immunoglobulin deficiency, T and B cell dysfunction, cytokine imbalance, and alterations in the gut microbiota. Diagnosis requires a comprehensive clinical, immunological, and histopathological evaluation. While immunoglobulin replacement therapy remains the cornerstone of infection prevention, the management of non-infectious gastrointestinal complications is usually symptomatic. In selected cases, immunosuppressive or immunomodulatory treatment may be effective. Due to the limited understanding of the mechanisms underlying gastrointestinal manifestations in CVID, diagnosis, differentiation, and treatment remain significant challenges for both immunologists and gastroenterologists. Further

research is needed to elucidate pathophysiological mechanisms, identify diagnostic biomarkers, and develop targeted therapeutic strategies.

Keywords: Common Variable Immunodeficiency, CVID, hypogammaglobulinemia, gastrointestinal manifestations, differential diagnosis, immunoglobulin replacement therapy.

1. ĮVADAS

Įprastas kintamas imunodeficitas (angl. *Common variable immunodeficiency*, CVID) yra dažniausia suaugusiųjų pirminio imunodeficito forma, kuriai būdinga hipogamaglobulinemija ir sutrikusi antikūnų gamyba. (1) Ši būklė yra heterogeniška ir gali pasireikšti įvairiais klinikiniais simptomais, įskaitant pasikartojančias kvėpavimo ir virškinimo trakto (VT) infekcijas (2). CVID paplitimas populiacijoje svyruoja nuo 1:25000 iki 1:50000 atvejų, tačiau, tikėtina, kad dėl nespecifinių simptomų ir vėlyvo ligos pasireiškimo ši liga dažnai lieka nediagnozuota (3). Virškinimo sistemos sutrikimai yra viena dažniausių CVID klinikinių apraiškų. Epidemiologinių tyrimų duomenimis, iki 60 % pacientų pasireiškia įvairūs virškinimo trakto simptomai, įskaitant lėtinį viduriavimą, pilvo skausmą, malabsorbciją ir svorio netekimą (4). Šie simptomai gali būti tiek infekcinės kilmės, pavyzdžiui, sukelti *Giardia lamblia* ar Noroviruso infekcijos, tiek neinfekciniai, susiję su uždegiminiais žarnyno procesais (5).

CVID pacientams gali vystytis su imunodeficitu susijusi enteropatija, patofiziologiškai primenanti uždegimines žarnų ligas (6). Histopatologiniuose žarnyno tyrimuose dažnai nustatomi limfoplazmocitiniai infiltratai, epitelio atrofija, gaurelių suplokštėjimas bei intraepitelinų limfocitų proliferacija (7). CVID enteropatijai būdingi uždegiminiai pokyčiai gali apimti ileitą su opiniais gleivinės pažeidimais, kurie histologiškai gali būti panašūs į aptinkamus Krono ligos atveju (8). Virškinimo sistemos pažeidimai išsivysto nepaisant pakaitinės imunoglobulinų terapijos, kuri yra pagrindinis šio imunodeficito gydymo būdas (9). VT sutrikimų, sergant CVID, diagnostika ir valdymas išlieka iššūkiu dėl patikimų diferenciacijai nuo kitos kilmės pažeidimų skirtų žymenų trūkumo (10).

Šio darbo tikslas – išanalizuoti virškinimo sistemos pažeidimų pobūdį sergant CVID, remiantis literatūra ir klinikiniu atveju.

2. LITERATŪROS PAIEŠKA

Literatūros paieška buvo atlikta naudojantis PubMed ir Google Scholar duomenų bazėmis, siekiant identifikuoti aktualius mokslinius straipsnius apie įprastą kintamą imunodeficitą (CVID) ir jo pasireiškimą virškinimo sistemoje. Paieškoje naudoti raktažodžiai: *common variable immunodeficiency*, *CVID*, *gastrointestinal manifestations*, *gastrointestinal symptoms*,

gastrointestinal disease. Buvo taikomi šie įtraukimo kriterijai: straipsniai publikuoti nuo 1996 iki 2024 metų, anglų kalba, apimantys tiek apžvalginius ir retrospektyvinius tyrimus, tiek klinikinius atvejus. Atrinkti šaltiniai buvo įvertinti atsižvelgiant į jų aktualumą, metodologinę kokybę ir duomenų atitikimą tyrimo temai.

3. REZULTATAI

3.1 CVID: APIBRĖŽIMAS IR EPIDEMIOLOGIJA

Įprastas kintamas imunodeficitas (angl. *Common variable immunodeficiency*, CVID) yra kliniškai ir imunologiškai heterogeniška pirminio imunodeficito forma, kuriai būdinga sumažėjusi cirkuliuojančių imunoglobulinų koncentracija (dažniausiai IgG ir IgA, rečiau – IgM), ir nepakankamas antikūninis atsakas į vakcinaciją bei infekcijas (1,11,12).

Epidemiologiniai duomenimis CVID paplitimas skirtinguose geografiniuose regionuose svyruoja nuo 1:25000 iki 1:50000 gyventojų (3,8). Tiesa, sergamumo lygis gali būti ir didesnis, ypač atsižvelgiant į tai, kad daugelis atvejų lieka nediagnozuoti dėl simptomų nespecifiškumo ar klaidingos interpretacijos (13,14). Nacionalinių registrų duomenimis, CVID dažniau diagnozuojamas Europos ir Šiaurės Amerikos populiacijose, o Azijoje vis dar išlieka per mažai ištirta ir greičiausiai nepakankamai atpažįstama būklė (15).

Amžiaus pasiskirstymas CVID pacientų grupėje yra labai platus – pirmieji simptomai gali pasireikšti bet kuriame amžiaus tarpsnyje, tačiau dažniausiai diagnozė nustatoma 20–40 metų amžiuje (12). Aprašyti tiek vaikystėje prasidėję, tiek vėlai – po 60 metų – pasireiškę atvejai, o simptomų pradžia ne visada koreliuoja su imunoglobulinų koncentracija kraujyje (6). Ligos dažnumas tarp vyrų ir moterų skirtinguose tyrimuose nurodomas nevienodai – kai kurie autoriai mini didesnę dažnį moterų tarpe (15), o kiti tyrimai neparodo reikšmingų lyties skirtumų (2,4). Visgi įrodyta, kad CVID pacientų pirmųjų simptomų spektras priklauso nuo lyties: moterims dažniau nustatomi autoimuniniai sindromai, o vyrams – infekcinės komplikacijos (16).

CVID sergantiems pacientams dažniausiai pasireiškia pasikartojančios kvėpavimo takų ar virškinamojo trakto bakterinės infekcijos. Dažnos, pasikartojančios kvėpavimo takų infekcijos, tokios kaip pneumonija, bronchitas ir sinusitas yra viena pagrindinių priežasčių, paskatinančių pacientų diagnostinį ištyrimą dėl CVID. Be to, apie 25–50 % sergančiųjų CVID pasireiškia virškinimo sistemos pažeidimai, kurie gali būti tiek infekcinės, tiek neinfekcinės kilmės (9). VT pažeidimo klinikiniai požymiai apima lėtinį viduriavimą, pilvo skausmą, svorio netekimą, malabsorbciją ir uždegimines žarnyno ligas primenančias patologijas.

Viena iš didžiausių problemų, susijusių su CVID, yra ligos heterogeniškumas ir skirtingos klinikinės apraiškos. Kai kuriems pacientams pasireiškia tik lengvos infekcijos, o kitiems – sunkios autoimuninės ar uždegiminės būklės, apimančios kelias organų sistemas. Be to, daliai pacientų gali

išsivystyti splenomegalija, mezenterinių limfmazgių padidėjimas, granulomatoziniai pažeidimai ar net limfoproliferaciniai susirgimai. CVID taip pat siejama su didesne tam tikrų vėžinių susirgimų, įskaitant limfomas ir skrandžio vėžį, rizika, todėl pacientai turi būti nuolat stebimi dėl galimų onkologinių komplikacijų (12).

CVID diagnozė nustatoma remiantis laboratoriniais kriterijais: sumažėjusia IgG koncentracija (bent 2 standartiniais nuokrypiais žemiau normos) ir bent vienos kitos izotipinės klasės imunoglobulino (IgA arba IgM) koncentracijos sumažėjimu, blogu atsaku į vakcinaciją ir tik atmetus kitus žinomus pirminius ar antrinius imunodeficitus (11,12). Diagnostiniai algoritmai per pastaruosius dešimtmečius buvo nuosekliai tobulinami, įtraukiant ir funkcinį B ląstelių atsako vertinimą, tačiau vis dar nėra vieningo molekulinio žymens, kuris apibrėžtų CVID (17).

Didėjant mokslinių tyrimų skaičiui, vis dažniau identifikuojami genetiniai defektai, susiję su CVID išsivystymu. Dažniausiai aptinkamos TNFRSF13B (TACI) mutacijos, rečiau – ICOS, BAFF-R, CD19, CD81, LRBA, CTLA4 ir kitos. Šios mutacijos susijusios su imuninio atsako disreguliacija, plazminių ląstelių diferenciacijos sutrikimais ir reguliacinių T ląstelių disfunkcija (6). Vis dėlto, daugumai pacientų genetinės priežastys lieka neidentifikuotos, o CVID vertinamas kaip poligenetinė ir multifaktorinė liga.

CVID išsiskiria iš kitų pirminių imunodeficitų ne tik savo paplitimu, bet ir išliekančiu klinikiu aktualumu. Net ir pradėjus gydymą pakaitine imunoglobulinų terapija, pacientų būklė retai normalizuojasi – iki 70 % atvejų išsivysto papildomos neinfekcinės komplikacijos: autoimuniniai sutrikimai, limfoproliferacija, granulomatozė, enteropatija ar hepatosplenomegalija (7). Šie duomenys pabrėžia, kad CVID nėra vien infekcijų predisponuojanti būklė, bet ir daugiasistemis sutrikimas, reikšmingai didinantis lėtinių ligų naštą (19).

Retrospektyviniai duomenys rodo, kad nuo pirmųjų simptomų iki diagnozės gali praeiti 5–8 metai (5,20). Diagnozės nustatymo delsimas ne tik blogina paciento prognozę, bet ir didina komplikacijų bei sveikatos sistemos išteklių poreikį (10).

3.2 VIRŠKINAMOJO TRAKTO PAŽEIDIMŲ PATOFIZIOLOGIJA IR IMUNOLOGINIAI MECHANIZMAI SERGANT CVID

CVID patofiziologija yra sudėtinga, daugiafaktorinė ir dar vis nėra iki galo išaiškinta. Pagrindinis CVID požymis yra hipogamaglobulinemija – reikšmingai sumažėję IgG, IgA ir dažnai IgM kiekiai, kas lemia sumažėjusį organizmo gebėjimą kovoti su patogenais. Be tiesioginio imunoglobulinų trūkumo, CVID patogenezė apima įvairius imunologinius defektus, įskaitant B ir T limfocitų funkcijos sutrikimus, citokinų disbalansą, reguliacinių mechanizmų pažeidimus ir netipinį gleivinės imuniteto atsaką (11,12,15).

3.2.1 B ir T limfocitų disfunkcija

B limfocitų defektai yra pagrindinė CVID patogenezės ašis. Paprastai B limfocitai subręsta kaulų čiulpuose ir migruoja į periferinius limfinius organus, kur susiduria su antigenais ir transformuojasi į plazmines ląsteles, gaminančias specifinius antikūnus. CVID atveju šis procesas sutrinka – B ląstelių diferenciacija yra nepilna, dėl ko sutrinka antikūnų gamyba. Šį mechanizmą dar labiau komplikuoja reguliacinių T ląstelių disfunkcija, nes jų užduotis yra slopinti pernelyg aktyvų imuninio atsako vystymąsi ir palaikyti imuninę homeostazę (6). Didžiąjai daliai pacientų nustatomas sumažėjęs izotipų klasę pakeitusių atminties B ląstelių kiekis ir ribotas gebėjimas diferencijuotis į imunoglobulinas gaminančias plazmos ląsteles (15,17). Šie pokyčiai lemia nuolatinę hipogamaglobulinemiją ir neadekvatų imunologinį atsaką į vakcinaciją.

Be humoralinio imuniteto pažeidimo, CVID pacientams dažnai nustatomi ir T limfocitų funkcijos sutrikimai. Tyrimai rodo, kad CD4⁺ T ląstelių skaičius sergant CVID dažnai yra sumažėjęs, o jų funkcinis aktyvumas sutrikęs. Tai ypač svarbu, nes CD4⁺ T ląstelės yra būtinos B limfocitų aktyvacijai ir jų perėjimui į antikūnus gaminančias plazmines ląsteles. Be to, CD8⁺ T ląstelių aktyvumo disbalansas gali lemti autoimuninių komplikacijų vystymąsi, kurios dažnai pasitaiko CVID sergantiems pacientams (7).

Kitas CVID patogenezei svarbus imuninis defektas yra susilpnėjęs gemalinių centrų formavimasis periferiniuose limfiniuose organuose. Tai yra būtinas procesas, kurio metu B limfocitai susiduria su antigenais, prolifерuoja ir subręsta į plazmines ląsteles ar atminties B ląsteles. Dėl gemalo centrų formavimo defektų CVID atveju dažnai trūksta funkciškai efektyvių atminties B ląstelių, kas dar labiau silpnina organizmo apsaugą nuo infekcijų ir prisideda prie ilgalaikio imunodeficito išsivystymo (21).

3.2.2 Dendritinių ląstelių funkcijos sutrikimai

Dendritinės ląstelės yra pagrindiniai antigeną pateikiantys elementai, atsakingi už efektyvią T ląstelių aktyvaciją. CVID atveju nustatyta, kad šių ląstelių kiekis periferiniame kraujyje gali būti sumažėjęs, o jų antigeno pateikimo gebėjimas – pakitęs. Tai lemia neefektyvų imuninio atsako inicijavimą bei gali prisidėti prie T ir B limfocitų disbalanso vystymosi. Dėl dendritinių ląstelių funkcijos nepakankamumo silpnėja gleivinės imuninė gynyba, o tai padidina oportunistinių infekcijų ir uždegiminių žarnyno reakcijų riziką (22).

3.2.3 Citokinų profilis

Kitas svarbus CVID patogenezės aspektas yra lėtinio uždegimo mechanizmai. CVID sergantiems pacientams nustatomas specifinis prouždegiminių citokinų disbalansas. Stebimas padidėjęs IL-6, IL-12, TNF- α ir IFN- γ kiekis, tuo tarpu gali būti sumažėję priešuždegiminių citokinų,

tokių kaip IL-10. Dėl šios priežasties CVID dažnai pasireiškia ne tik pasikartojančiomis infekcijomis, bet ir autoimuninėmis būklėmis, tokiomis kaip reumatoidinis artritas, celiakija ar autoimuninis tiroiditas. Uždegiminiai procesai gali būti itin ryškūs virškinamajame trakte, kur CVID enteropatija gali priminti uždegimines žarnyno ligas (UŽL) (8). Tačiau CVID enteropatijai būdingas sumažėjęs IL-17 ir IL-23 lygis, kuris skiriasi nuo UŽL būdingo profilio, kuomet šių citokinų kiekis būna padidėjęs (2). Šis skirtumas galėtų paaiškinti skirtingą gleivinės pažeidimo pobūdį bei atsaką į gydymą.

3.2.4 Žarnyno barjero sutrikimai ir mikrobiota

CVID patogenezėje reikšmingas vaidmuo tenka ir žarnyno barjero funkcijai. Gleivinės imuniteto sutrikimai – ypač IgA nepakankamumas – yra viena iš priežasčių, kodėl CVID pacientams taip dažnai pasireiškia virškinamojo trakto pažeidimai. Dėl sumažėjusios IgA sekrecijos ir silpno gleivinės apsauginio barjero, bakterijų produktai lengviau aktyvuoja žarnyno imuninę sistemą, išprovokuodami enteropatiją ir gleivinės uždegimą (6,7) Ši gleivinės disreguliacija yra vienas iš mechanizmų, paaiškinančių, kodėl net taikant pakaitinę intraveninę imunoglobulinų terapiją, virškinimo trakto simptomai išlieka.

Sergant CVID stebimas ir žarnyno mikrobiotos disbalansas. Žarnyno mikrobiota atlieka svarbų vaidmenį imuninės homeostazės palaikyme, todėl jos pokyčiai gali prisidėti prie uždegiminių žarnyno ligų vystymosi. Sutrikus enterocitų jungtims, padidėja žarnyno gleivinės pralaidumas, dėl ko mikrobų produktai, toksinai ir antigenai lengviau patenka į gleivinės sluoksnį bei kraujotaką. Tai skatina nuolatinį imuninės sistemos aktyvinimą ir lėtinį uždegimą. CVID pacientų mikrobiota pasižymi sumažėjusia įvairove ir dominuojančiais patogeniniais mikroorganizmais – toks disbalansas, vadinamas disbioze, dar labiau sustiprina gleivinės imuninį atsaką (21). Be to, disbiozė gali padidinti plonosios žarnos bakterijų peraugimo sindromo (SIBO) riziką, kuris sergant CVID gali būti viena iš lėtinio viduriavimo priežasčių (9).

3.2.5 Genetiniai aspektai

Genetiniai defektai CVID atveju retai yra paveldimi pagal Mendelio dėsnius, tačiau pastaraisiais metais vis dažniau identifikuojamos monogeninės mutacijos, susijusios su konkrečiais klinikiniais fenotipais (14). Tarp dažniausiai aptinkamų genų mutacijų minimos *TNFRSF13B* (TACI), kurios heterozigotinės formos nustatomos iki 10–20 % pacientų ir dažnai susijusios su padidėjusia limfoproliferacijos bei autoimuninių komplikacijų rizika (12). *ICOS* geno mutacijos susijusios su hepatomegalijos ir enteropatijos vystymusi (23). Esant *LRBA* stokai, sumažėja *CTLA-4* ekspresija, o klinikinis vaizdas apima autoimuninius reiškinius, enteropatiją ir limfoproliferaciją.

CTLA4 mutacijos gali sukelti sindromą, pasireiškiantį autoimuninėmis citopenijomis, plaučių ir virškinamojo trakto uždegimu (23).

3.2.6 Lėtinio uždegimo ir limfoproliferacinių ligų ryšys

Dėl minėtų imunologinių disbalansų sergant CVID dažnai išsivysto lėtinis uždegimas, neapsiribojantis vien gleivine. Tai gali lemti autoimuninių ligų, tokių kaip autoimuninė hemolizinė anemija, trombocitopenija, reumatoidinis artritas ar UŽL, išsivystymą. Be to, lėtinio uždegimo fone vystosi limfoproliferaciniai sindromai: splenomegalija, limfmazgių hiperplazija ar net limfomos. Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad CVID sergantys pacientai turi didesnę limfomų ir skrandžio vėžio riziką. Tikslūs mechanizmai, lemiantys šį polinkį, nėra visiškai aiškūs, tačiau manoma, kad lėtiniai uždegiminiai procesai, imuninės sistemos disreguliacija ir sutrikęs antigenų klirensas gali prisidėti prie piktybinių ląstelių atsiradimo ir proliferacijos (24).

Apibendrinant galima teigti, kad CVID nėra vieno konkretaus patomechanizmo sąlygota liga. Ji atsiranda dėl imuninės disfunkcijos visumos: sutrikusio B limfocitų atsako, T limfocitų disreguliacijos, gleivinės barjero nepakankamumo, disbiozės ir kai kuriais atvejais identifikuojamų genetinių mutacijų. Šių kompleksinių imunologinių sutrikimų derinys lemia platų klinikinį pasireiškimo spektrą bei atsako į gydymą nevienalytiškumą.

3.3 VIRŠKINAMOJO TRAKTO PAŽEIDIMAI SERGANT CVID

3.3.1 Klinikinis vaizdas

Virškinamojo trakto sutrikimai yra vienas iš dažniausių ir kliniškai reikšmingiausių CVID apraiškų. Įvairių tyrimų duomenimis, virškinamojo trakto simptomatika pasireiškia nuo 20 % iki daugiau kaip 60 % pacientų. Klinikiniai simptomai varijuoja nuo nedidelio diskomforto pilvo srityje iki sunkių malabsorbcijos sindromų, kurie gali reikšmingai paveikti paciento gyvenimo kokybę (1,4,7). Daugumai pacientų pirmieji simptomai būna nespecifiniai – pilvo skausmas, meteorizmas, pykinimas, svorio kritimas, tačiau gali pasireikšti ir specifiskesni požymiai, tokie kaip viduriavimas, funkciniai tuštinimosi sutrikimai ar malabsorbcijos sindromas (16).

Vienas dažniausių VT sutrikimų, pasireiškiančių sergant CVID, yra lėtinis ar pasikartojantis viduriavimas, pasitaikantis net iki 40–60 % pacientų (5,8). Viduriavimas, pasireiškiantis kaip dažnos, gausios, dažnai vandeningos išmatos, gali būti tiek infekcinės, tiek neinfekcinės kilmės. Infekcinį viduriavimą dažniausiai sukelia oportunistiniai patogenai, tokie kaip *Giardia lamblia*, *Clostridioides difficile*, *Campylobacter* spp., *Norovirus* ir kiti enteropatogenai, kurie lengviau kolonizuoja žarnyną dėl IgA stokos ir gleivinės barjero pažeidimo (7,24,25).

Kita vertus, neinfekcinės kilmės CVID enteropatija yra kita dažnai pacientams pasireiškianti patologija, galinti imituoti UŽL ar celiakiją. Histologiniu lygmeniu CVID enteropatijai būdinga intraepitelinė limfocitozė, gaurelių atrofija ar suplokštėjimas, kriptų hiperplazija. Tokie lėtinio žarnyno gleivinės uždegimo histologiniai radiniai primena UŽL ar celiakijos vaizdą, tačiau turi ir savitų morfologinių bruožų. (2,6)

Pilvo skausmas, kaip simptomas, taip pat plačiai paplitęs CVID pacientų tarpe – dažniausiai jis yra spazminio pobūdžio, lokalizuotas dešiniajame apatiniajame ar viršutiniame kvadrante (16). Skausmo etiologija gali būti susijusi su mazgine limfoidine hiperplazija, enteropatija ar net limfoproliferaciniais procesais (6,15). Rečiau aprašomi atvejai, kai pilvo skausmas kyla dėl granulomatozinių pažeidimų ar autoimuninių komplikacijų, tokių kaip į uždegiminę žarnų ligą panaši enteropatija (8,12). Be skausmo, literatūroje aprašomi ir funkciniai simptomai – tuštinimosi neefektyvumas, meteorizmas, ankstyvas sotumo jausmas ar lėtas skrandžio išsistūtinimas, kurie dažnai neatitinka klasikinių struktūrinių ligų kriterijų, tačiau ženkliai mažina pacientų gyvenimo kokybę (22).

Svorio kritimas dažnai siejamas su malabsorbcija – maistinių medžiagų įsisavinimo sutrikimu, kuris gali kilti dėl gaurelių atrofijos, žarnyno uždegimo arba lėtinių infekcijų. Svorio mažėjimas CVID pacientams nėra vien tik mitybos ar kalorijų deficito pasekmė – jis taip pat atspindi sisteminio uždegimo, imuninės disreguliacijos ir metabolinio disbalanso įtaką. Kai kuriems pacientams net ir esant normaliam maisto suvartojimui fiksuojamas žymus kūno masės indekso sumažėjimas (4).

Svarbu pabrėžti, kad kai kuriais atvejais virškinamojo trakto simptomai gali būti vienintelė arba pirminė CVID išraiška. Retrospektyviniai tyrimai rodo, kad iki 25 % pacientų kreipiasi dėl virškinimo sutrikimų dar neturėdami imunologinės diagnozės, o gastroenterologinis ištyrimas gali būti pagrindas įtarti imunodeficitą (1). Dėl simptomų ir histologinių požymių persidengimo CVID dažnai klaidingai interpretuojamas kaip celiakija, Krono liga ar mikroskopinis kolitas, tačiau pastarųjų būklių gydymas CVID atveju yra neveiksmingas, o serologiniai tyrimai (pvz., anti-TTG IgA) dažnai būna klaidingai neigiami dėl antikūnų trūkumo (2). Reikšmingai daliai pacientų pasireiškia mišrus klinikinis vaizdas – simptomai, kylantys dėl kartu egzistuojančių infekcinių ir neinfekcinių priežasčių, o tai apsunkina diagnostiką bei gydymą. Be to, virškinamojo trakto simptomai CVID kontekste dažnai yra atsparūs standartiniam gydymui ir reikalauja nuolatinio simptominio bei tikslinio gydymo, orientuoto į pagrindinę ligos priežastį (6,16).

3.3.2 Lokalizacija

Pažeidimai sergant CVID gali būti nustatomi įvairiuose VT segmentuose. Stemplės pažeidimai aprašomi retai, o dažniausiai pasitaikantys simptomai – disfagija, retrosterninis

diskomfortas ir rijimo sutrikimai – CVID pacientams gali būti nulemti reflukso ligos ar antrinių infekcijų, tokių kaip *Candida* ezofagitas (4).

Kita vertus, skrandžio gleivinė yra viena iš dažniausiai pažeidžiamų VT segmentų sergant CVID. Klinikiniai simptomai dažniausiai pasireiškia dispepsija, pykinimu, skausmu epigastriumo srityje ar net vėmimu. Tačiau tikroji patologija išryškėja atlikus histologinį gleivinės ištyrimą. Vienas dažniausių radinių – lėtinis aktyvus gastritas su arba be limfoidinės hiperplazijos. Malamut et al. atliktame tyrime pabrėžiama, kad net sėkmingai išnaikinus *Helicobacter pylori* infekciją, 7 iš 8 pacientų išlieka žarnyno metaplazijos ir atrofino gastrito požymiai, o tai leidžia įtarti, kad uždegiminiai procesai yra labiau ne infekcinės, o autoimuninės kilmės (2).

Plonojoje žarnoje pasireiškus VT pažeidimams, klinikiniai simptomai dažniausiai apima lėtinį viduriavimą, meteorizmą, malabsorbciją ir svorio kritimą. Daniels et al. tyrime aprašomi dažniausi CVID pacientų biopsijose aptinkami pakitimai - gaurelių atrofija, kriptų hiperplazija, intraepitelinė limfocitozė bei plazminių ląstelių trūkumas (4). Šie pokyčiai yra morfologiškai panašūs į celiakijai būdingus radinius, tačiau CVID enteropatija išsiskiria tuo, kad pacientams dažnai nėra nustatoma nei HLA-DQ2/DQ8 genotipų, nei antikūnų prieš gliadiną ar transgliutaminazę (2). Tai yra viena iš priežasčių, kodėl CVID pacientams taikant begliutenę dietą nesulaukiama teigiamo klinikinio atsako. Plonosios žarnos biopsijose neretai randami ir granulomatoziniai pokyčiai, būdingi ir Krono ligai. Taip pat dažnai stebimi struktūriniai žarnos sienelės pokyčiai, apimantys gaurelių suplokštėjimą, limfoidinių agregatų pagausėjimą bei epitelinį ląstelių apoptozę. Be to, van Schewick et al. atliktas tyrimas parodė, kad CVID pacientams dažnai nustatomi unikalūs gleivinės uždegimo modeliai, kurie nepatenka į klasikinės celiakijos ar UŽL apibūdinimą. Įdomu tai, kad apie 10–20 % CVID pacientų plonosios žarnos biopsijose randama tik subtilių pakitimų arba jų visai nerandama, nepaisant išreikštų simptomų (26). Tai rodo, kad CVID enteropatija gali būti ir funkcinė, ne visada pasireiškianti akivaizdžiais struktūriniais pažeidimais.

CVID sergančių pacientų storosios žarnos pažeidimai yra gana įvairūs ir dažnai sudėtingi diagnostikos prasme, nes histologiniai radiniai neretai persidengia su UŽL būdingais požymiais. Klinikiniai simptomai dažniausiai apima lėtinį viduriavimą, kartais su kraujo priemaišomis, meteorizmą ir diskomfortą pilve. Nors šie simptomai būdingi ir kitoms žarnyno ligoms, histologiniai CVID kolito bruožai leidžia jį atskirti nuo klasikinio UŽL. CVID kolitui būdingas difuzinis limfoplazmocitinis infiltratas su intraepitelinį limfocitų kiekio padidėjimu, kriptų abscesais, tačiau, skirtingai nuo UŽL, dažnai neaptinkama plazminių ląstelių *lamina propria* sluoksnyje (7). Tokie radiniai gali būti klaidingai priskiriami Krono ligos diagnozei, todėl pacientams dažnai netinkamai paskiriamas imunosupresinis gydymas, kuris CVID kontekste gali būti žalingas. Storosios žarnos pažeidimai sergant CVID gali pasireikšti ir mikroskopiniu kolitu – būkle, kuriai būdingas viduriavimas be aiškių endoskopinių radinių. Ši būklė CVID kontekste dažnai būna susijusi su

limfoidinių agregatų kiekio pagausėjimu ir limfocitine infiltracija (3). Dėl šios priežasties kolonoskopijos metu būtina atlikti daugybines gleivinės biopsijas net jei gleivinė atrodo nepakitusi. Svarbu paminėti, kad, skirtingai nuo plonosios žarnos pažeidimų, storosios žarnos histologiniai pokyčiai dažniau išlieka net ir taikant pakaitinę imunoglobulinų terapiją. Tai rodo, jog jų patogenezėje dalyvauja ne tik humoralinio, bet ir ląstelinio imuniteto disreguliacija (26).

Apibendrinant, CVID virškinimo trakto simptomatika yra itin heterogeniška, apimanti tiek struktūrinius, tiek funkcinis, tiek uždegiminius ar infekcinius komponentus. Šie simptomai ne tik komplikuoja pagrindinę ligos eigą, bet ir dažnai pablogina gyvenimo kokybę. Todėl ankstyvas jų atpažinimas ir diferencinė diagnostika yra būtini sėkmingai paciento būklės kontrolei.

3.4 DIAGNOSTIKA

Įprasto kintamo imunodeficito diagnostika yra sudėtingas ir kompleksiškas procesas, reikalaujantis ne tik imunologinių tyrimų, bet ir išsamaus klinikinio vertinimo bei kitų imunodeficito formų atmetimo. Kadangi CVID neturi specifinio molekulinio žymens ar vienos patognominės klinikinės išraiškos, diagnozė remiasi tarptautiniais kriterijais, kuriuose pabrėžiama būtinybė integruoti laboratorinius duomenis su paciento simptomais ir anamneze (11,12).

Pagal 1999 m. Europos imunodeficito draugijos (ESID) ir Panamerikos imunodeficito grupės pasiūlymą, CVID laikomas tikėtinu, jei nustatomas ryškus IgG kiekio sumažėjimas (ne mažiau kaip 2 standartiniai nuokrypiai žemiau normos pagal amžių) ir bent vieno izotipo IgM arba IgA sumažėjimas, ir tenkinami visi išvardinti kriterijai: 1) imunodeficito pasireiškimas vyresniame nei 2 metų amžiuje, 2) nėra izohemagliutininų ir (arba) silpnas atsakas į vakcinas, 3) kitos hipogamaglobulinemijos priežastys atmestos pagal diferencinės diagnostikos sąrašą (11).

Tarptautinis konsensusas leidinyje „International consensus document (ICON): Common variable immunodeficiency disorders“ 2016 m. taip pat pateikė CVID apibrėžiančius kriterijus. Daugumai pacientų pasireiškia bent viena būdinga klinikinė išraiška – pasikartojančios infekcijos, autoimuninė liga ar limfoproliferacija. Vis dėlto, diagnozė gali būti nustatyta ir asimptomiams asmenims, jei jie atitinka toliau išvardintus kriterijus, ypač esant šeiminiam paveldimumui. Hipogamaglobulinemija turėtų būti vertinama pagal amžių atitinkančias laboratorines normos ribas. IgG koncentracija turi būti sumažėjusi bent dviejuose tyrimuose, atliktuose daugiau nei trijų savaičių intervalu. Pakartotinis tyrimas nebūtinas, jei IgG kiekis yra itin žemas (pvz., <100–300 mg/dL, priklausomai nuo amžiaus). Taip pat turi būti nustatytas sumažėjęs IgA ar IgM lygis. Rekomenduojama, kad visiems pacientams, kurių IgG lygis viršija 100 mg/dL, būtų įvertintas atsakas į T-priklausomus ir T-nepriklausomus antigenus, tuomet būtina atsako stoka bent į vieną iš šių antigenų tipų. Taip pat būtina atmesti kitas hipogamaglobulinemijos priežastis. Galiausiai, nors genetiniai tyrimai, siekiant identifikuoti monogenines CVID formas ar ligos eigą modifikuojančius

polimorfizmus, nėra būtini daugumai pacientų – ypač tiems, kuriems pasireiškia tik infekcijos, be imuninės disfunkcijos, autoimuninių ligų pasireiškimo, onkologinių ar kitų komplikacijų – tam tikrais atvejais vieno geno defektų nustatymas gali atverti galimybes taikyti tikslines terapijas, pavyzdžiui, kamieninių ląstelių transplantaciją, todėl genetinis ištyrimas turėtų būti svarstomas, kai tai įmanoma. (11)

Pagrindiniai imunologiniai tyrimai apima bendrą imunoglobulinų kiekio nustatymą, IgG subklasių įvertinimą, po vakcinacijos susiformavusių antikūnų titrus bei B ir T limfocitų imunofenotipavimą. Svarbų vaidmenį atlieka limfocitų subpopuliacijų analizė, dažniausiai atliekama srautiniu citometru. Šiuo metodu galima įvertinti CD4/CD8 T limfocitų santykį, CD19+ B limfocitų kiekį, atminties B ląstelių pogrupius (ypač CD27+ IgD– „class-switched memory B cells“) bei reguliacinių T ląstelių (Treg) skaičių. Sumažėjęs atminties B ląstelių kiekis yra vienas svarbiausių CVID imunofenotipo požymių, koreliuojančių su didesne autoimuninių ir enteropatinių komplikacijų rizika (8).

Genetinis ištyrimas nėra būtinas CVID diagnozei, tačiau tampa vis svarbesnis kompleksinių ar gydymui atsparių atvejų analizėje. Tokie genai kaip *CTLA-4*, *LRBA*, *TNFRSF13B* (TACI), *ICOS*, *CD19*, *NFKB1* ir *NFKB2* gali būti susiję su specifiniais klinikiniais fenotipais, tokiais kaip sunkesnės formos enteropatija, autoimuniniai reiškiniai ar limfoproliferacija (12,21). Genetiniai rezultatai gali turėti terapinę reikšmę, pvz., taikant biologinį gydymą abataceptu *CTLA-4* deficito atvejais.

Taigi, CVID diagnostika reikalauja nuoseklaus klinikinio įvertinimo, išsamaus laboratorinio ir imunologinio profilio nustatymo, struktūrinių ir histologinių tyrimų analizės bei plataus spektro diferencinės diagnostikos. Šių tyrimo metodų visuma leidžia patikimai atskirti CVID nuo kitų lėtinių virškinimo trakto ar imunologinių ligų.

3.4.1 VAIZDINIAI TYRIMAI IR JŲ DIAGNOSTINĖ REIKŠMĖ SERGANT CVID

Be imunologinių tyrimų, svarbų vaidmenį vertinant virškinamojo trakto pažeidimus sergant CVID atlieka vaizdiniai tyrimai. Nors endoskopiniai ir radiologiniai tyrimai nėra specifiniai CVID diagnostikai, jie leidžia įvertinti virškinamojo trakto gleivinės būklę, nustatyti struktūrinius ar uždegiminius pakitimus bei diferencijuoti infekcinius nuo autoimuninių ar limfoproliferacinių procesų (2,7).

Videoezofagogastroduodenoskopija (VEGDS) dažniausiai atliekama pacientams, kuriems pasireiškia dispepsija, pykinimas, vėmimas, svorio kritimas ar geležies stokos anemija. Tipiniai endoskopiniai radiniai sergant CVID apima skrandžio gleivinės atrofiją, difuzinį paraudimą, opeles ar erozijas, o kai kuriais atvejais stebima limfoidinė hiperplazija (4,20).

Atliekant kolonoskopiją CVID pacientams, dažniausiai aptinkami gaubtinės žarnos pažeidimai – gleivinės trapumas ir kraujagyslinio rašto pakitimas (27). Tokie radiniai dažnai imituoja Krono ligą, todėl būtina histologinė analizė ir imunologinio profilio įvertinimas (2). Nustatomi ir opiniai ar eroziniai pokyčiai, tačiau maždaug trečdaliui pacientų gleivinės pakitimai būna minimalūs arba jų visai nebūna (9).

Atliekant VEGDS ir kolonoskopiją, būtina atlikti sistemingas gleivinės biopsijas, net jei gleivinė vizualiai atrodo nepakitusi. Rekomenduojama paimti mažiausiai po 2–4 biopsijas iš skrandžio *antrum* dalies, kūno, dvylikapirštės žarnos, klubinės žarnos, kylančios, skersinės, nusileidžiančios ir riestinės storosios žarnos bei tiesiosios žarnos (28). CVID enteropatijai būdingi morfologiniai požymiai – gaurelių atrofija, plazmocitų stoka, mazginė limfoidinė hiperplazija, padidėjęs intraepitelinių limfocitų kiekis – gali būti vertinami ir endoskopinio tyrimo metu, tačiau tik biopsijos leidžia tiksliai diferencijuoti nuo celiakijos ar mikroskopinio kolito (6,7).

Radiologiniai tyrimai, tokie kaip kompiuterinė tomografija (KT) ar magnetinio rezonanso enterografija (MRE), gali būti naudingi vertinant mezenterinių limfmazgių padidėjimą, žarnyno sienelės sustorėjimą, enterito ar limfoproliferacinių darinių požymius (5,8).

Nors vaizdiniai tyrimai neturi specifinių kriterijų CVID enteropatijos diagnostikai, jų derinys su klinikiniu pasireiškimu ir histologiniais duomenimis yra būtinas vertinant žarnyno pažeidimo pobūdį. Endoskopiniai tyrimai leidžia ne tik įvertinti gleivinės būklę, bet ir paimti biopsijas iš skirtingų virškinamojo trakto segmentų, o tai būtina vertinant CVID sukeltus VT sutrikimus ir juos diferencijuojant (1,6).

3.4.2 HISTOLOGINIAI VIRŠKINAMOJO TRAKTO POKYČIAI SERGANT CVID

Histologinis tyrimas yra vienas pagrindinių būdų išsiaiškinti virškinamojo trakto pažeidimų pobūdį sergant įprastu kintamu imunodeficitu. Nors morfologiniai pokyčiai nėra patognominiai, tam tikrų pakitimų deriniai – ypač plazminių ląstelių nebuvimas ar stoka *lamina propria*, mazginė limfoidinė hiperplazija, gaurelių atrofija bei intraepitelinių limfocitų infiltracija – leidžia įtarti CVID ir diferencijuoti jį nuo kitų enteropatijų (7,26).

Vienas dažniausių radinių yra reikšmingas plazminių ląstelių sumažėjimas arba visiškas jų nebuvimas *lamina propria* srityje, net ir esant aktyviam uždegimui. Tai laikoma vienu iš labiausiai būdingų CVID histologinių požymių (5). Taip pat dažnai nustatomas padidėjęs intraepitelinių limfocitų (IEL) kiekis, kuris gali viršyti 40 limfocitų per 100 epitelio ląstelių – tai reikšmingai skiriasi nuo sveikiems asmenims taikomų normų ir primena celiakijai būdingą vaizdą (2,29).

Gleivinės gaureliai dažnai būna suplokštėję, o kriptos gali būti hiperplazavusios. Ši struktūrinė gleivinės deformacija primena celiakijai būdingą enteropatiją, tačiau skiriasi tuo, kad

CVID atveju serologiniai tyrimai (pvz., anti-TTG IgA) dažnai yra klaidingai neigiami dėl hipogamaglobulinemijos (29,30).

Mazginė limfoidinė hiperplazija (MLH), apibrėžiama kaip daugybinių mažų 1 mm ar didesnių mazgelių su germinaciniu centru sankaupa, yra dar vienas dažnas CVID sergantiems pacientams aptinkamas histologinis požymis, Erdem et al. atlikto tyrimo duomenimis pasireiškintis 48% pacientų su CVID (18). MLH būdinga submukoziniams arba gleivinės paviršiaus limfoidiniams folikulams, kurie gali būti padidėję ir aktyvūs. Šie dariniai gali sukelti gleivinės sustorėjimą, ileocekalinės srities deformaciją ir imituoti limfomos ar uždegiminių žarnų ligų vaizdą (4,7).

Kai kuriems pacientams žarnyno biopsijose nustatomos nekazeinizuojančios granulomos. Šie dariniai gali būti panašūs į randamus sergant Krono liga, tačiau CVID atveju jų patogenezė gali būti susijusi su imuninės sistemos disreguliacija arba neįrodyta mikrobine infekcija (31). Histologinis vaizdas taip pat gali priminti limfocitinį ar kolageninį kolitą, transplantato prieš šeimininką ligą, tropinę spru ar mikroskopinį kolitą (10,32).

Svarbu, kad net esant reikšmingai enteropatijai, histologinis vaizdas gali neatitikti aktyvaus uždegimo požymių, kas skiria CVID nuo tipinių uždegiminių žarnyno ligų (4). Be to, kai kuriais atvejais, nepaisant kliniškai reikšmingos simptomatikos, gleivinė gali neatrodyti morfologiškai pažeista (10,24).

Apibendrinant galima teigti, kad sergant CVID žarnyno biopsijose randami požymiai yra įvairūs: nuo subtilios limfocitinės infiltracijos iki sunkių destruktinių pakitimų. Vis dėlto, klasikiniai CVID enteropatijos požymiai, tokie kaip plazminių ląstelių nebuvimas, gaurelių atrofija, padidėjęs IEL kiekis ir mazginė limfoidinė hiperplazija, sudaro tipinį morfologinį CVID paveikslą, kurio atpažinimas svarbus vertinant paciento su virškinamojo trakto nusiskundimais histologinius tyrimus.

3.4.3 DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA

Diferencinė diagnostika – būtinas CVID diagnozės nustatymo etapas, nes daugelis klinikinių ir histologinių požymių yra nespecifiniai ir gali sutapti su būdingais kitoms ligoms. Dažniausiai pasitaikanti situacija, kuomet reikia diferencijuoti CVID enteropatiją su celiakija. Abiem atvejais gali būti nustatoma gaurelių atrofija, padidėjęs intraepitelinių limfocitų skaičius bei kriptų hiperplazija, tačiau CVID sergantys pacientams dažniausiai nestebimas teigiamas klinikinis atsakas į begliutenę dietą, o jų serologiniai tyrimai (anti-TG2, anti-EMA-IgA) būna klaidingai neigiami dėl hipogamaglobulinemijos (29,30).

Kitas svarbus diferencinės diagnostikos aspektas – CVID enteropatijos diferenciacija nuo uždegiminių žarnyno ligų, ypač Krono ligos. Abi būklės gali pasireikšti granulomų susiformavimu,

opiniais gleivinės pažeidimais, mazgine limfoidine hiperplazija ar transmuraliniais pokyčiais. Tačiau CVID atveju būdingas plazminių ląstelių *lamina propria* trūkumas, netipiškas serologinis atsakas bei dažnai geresnis atsakas į imunosupresinį nei į biologinį gydymą (4,31).

CVID taip pat gali būti klaidingai tapatinamas su limfocitiniu ar kolageniniu kolitu, tropine spru, mikroskopiniu kolitu, enteropatinio transplantato prieš šeimininką ligos fenotipu bei su oportunistinėmis infekcijomis, tokiomis kaip *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium*, *Campylobacter* ar *Clostridioides difficile* (24,33). Todėl būtinas išsamus mikrobiologinis, histologinis ir imunologinis ištirimas.

Dėl didelio CVID histologinių radinių variabiliškumo ir persidengimo su kitomis patologijomis, diagnozuojant šią būklę svarbu atsižvelgti į klinikinius simptomus, imunologinius tyrimus bei išsamų histopatologinį vertinimą. Tik kompleksinis požiūris leidžia diferencijuoti CVID enteropatiją nuo Krono ligos, celiakijos ar infekcinių gastroenteropatijų, užtikrinant tikslų diagnozės nustatymą ir tinkamą gydymą (26,29).

Kriterijus	CVID enteropatija	UŽL
Plazminių ląstelių kiekis	Sumažėjęs arba nėra	Paprastai išlikęs
Imunologinis fonas	Hipogamaglobulinemija, ↓ IgG, IgA, IgM	Dažnai normalūs imunoglobulinai
Citokinų profilis	↓ IL-17, ↓ IL-23, ↓ TNF-α; ↑ IL-12, ↑ INF-γ	↑ IL-17, ↑ IL-23, ↑ TNF-α
Histologiniai radiniai	Gaurelių atrofija, intraepitelinė limfocitozė, plazminių ląstelių trūkumas, limfoidinė hiperplazija	Kriptų abscesai, granulomos (Krono ligos atveju), ulceracijos
Reakcija į 5-ASA ar steroidus	Dažnai nereaguoja	Paprastai reaguoja
Endoskopiniai pakitimai	Gali būti nespecifiniai arba minimalūs, limfoidinės struktūros	Aiškūs opiniai ar eroziniai pokyčiai
Gydymo pagrindas	IVIG, imunosupresantai, biologinė terapija	5-ASA, steroidai, biologiniai preparatai
Papildomi bruožai	Gali pasireikšti su kitais imunodeficito simptomais – bronhektazėmis, splenomegalija, autoimuniais sutrikimais	Dažnai izoliuota virškinimo trakto liga

Lentelė nr. 1 „Virškinimo sistemos pažeidimų palyginimas: CVID ir UŽL“

3.5 GYDYMO YPATUMAI

CVID gydymo pagrindas – pakaitinė imunoglobulinų terapija (PIT), kurios tikslas – atkurti imunoglobulinų kiekį ir sumažinti bakterinių infekcijų dažnį. Terapijai naudojami tiek intraveniniai (IVIG), tiek poodiniai (SCIG) imunoglobulinų preparatai. IVIG dažniausiai skiriamas 400–600 mg/kg doze kas 3–4 savaites, o SCIG dozės varijuoja nuo 100 iki 200 mg/kg per savaitę, o dozavimo intervalas gali būti įvairus – nuo kasdienio iki karto per savaitę arba kas dvi savaites (11). Abiejų formų efektyvumas vertinamas pagal sumažėjusių infekcijų skaičių ir pasiektą IgG

koncentraciją, kurią rekomenduojama palaikyti bent 7–8 g/l (15). PID reikšmingai sumažina bakterinių infekcijų dažnį, ypač kvėpavimo takų infekcijų, tačiau neapsaugo nuo neinfekcinių CVID komplikacijų, įskaitant enteropatiją, autoimunines ligas ar limfoproliferacinius procesus (10). Todėl CVID pacientų klinikinės būklės kontrolė, ypač esant VT simptomams, turi būti individualizuotas ir dažnai apimantis kelių terapinių strategijų derinį.

Nepaisant sėkmingos infekcijų kontrolės taikant PIT, CVID sergantiems pacientams dažnai išsivysto su imunine disreguliacija susiję organų pažeidimai, tarp jų – enteropatija. Šių komplikacijų gydymui PIT dažnai yra nepakankama, todėl reikalingas papildomas simptominis ar imunomoduliacinis gydymas (22). Simptominė terapija apima probiotikų skyrimą, mitybos korekciją (ypač esant malabsorbcijai), priešuždegiminių preparatų, tokių kaip aminosalicilatų, skyrimą, ir imunomoduliatorių, pavyzdžiui, azatioprino ar metotreksato taikymą (24). Kai kuriais atvejais skiriami kortikosteroidai, nors jų ilgalaikis vartojimas siejamas su reikšmingu nepageidaujamu poveikiu, ypač pacientams, kuriems pasireiškia lėtinės infekcijos ar turintiems gretutinių susirgimų (3).

Esant gydymui kortikosteroidais atspariems atvejams, taikoma imunosupresinė terapija: azatioprinas, 6-merkaptopurinas ar mikofenolato mofetilis buvo sėkmingai panaudoti sunkios CVID enteropatijos kontrolei pasiekti. Ir nors biologinės terapijos efektyvumas CVID kontekste nėra visapusiškai patvirtintas, vis daugėja publikacijų apie sėkmingus gydymo atvejus. TNF- α inhibitoriai (pvz., infliksimabas) bei IL-12/23 blokatoriai (ustekinumabas) yra sėkmingai taikyti gydant CVID enteropatiją, kliniškai ir histologiškai primenančią UŽL (2). Biologinei terapijai taikant vedolizumabą – selektyvų $\alpha 4\beta 7$ integrino inhibitorių - kai kurie pacientai pasiekia klinikinę remisiją, tačiau literatūroje taip pat aprašyti neefektyvaus gydymo ir net būklės pablogėjimo atvejai (31).

CVID su įtariamu genetiniu pagrindu atvejais, ypač nustačius CTLA-4 ar LRBA mutacijas, taikoma tikslinė biologinė terapija. Abataceptas, veikiantis kaip CTLA-4 analogas, pasirodė efektyvus mažinant autoimuninį žarnyno uždegimą ir limfoproliferacinius reiškinius šių pacientų grupėje (12,23). Visgi genetinio ištyrimo rezultatai turi svarią reikšmę parenkant gydymo metodą.

Dažnas antibiotikų vartojimas, būdingas CVID sergantiems pacientams dėl infekcinių komplikacijų, nuolatinis priešuždegiminių vaistų vartojimas ir sutrikusi imuninės mikroaplinkos reguliacija siejama su žarnyno mikrobiomo sutrikimu. Vis dar tiriami terapiniai metodai, kuriais galima keisti žarnyno mikrobiomo sudėtį ir kurie gali būti naudingi, pavyzdžiui, daug skaidulinių medžiagų turinčios dietos, kurios gali padidinti trumposios grandinės riebalų rūgščių gaminančių mikrobus procentinę dalį, prebiotikų ir probiotikų vartojimas (34). Kitas inovatyvus, bet vis dar eksperimentinis metodas – išmatų mikrobiotos transplantacija (IMT), kurią taikant pasiekta mikrobiotos korekcija gali sumažinti žarnyno gleivinės pralaidumą, uždegimą ir netgi teigiamai

veikti sisteminį imunitetą. Nedidelės apimties tyrimai demonstruoja IMT potencialą kaip papildomą terapijos būdą CVID enteropatijos gydymui, tačiau šis metodas dar nėra įtrauktas į standartinę praktiką ir reikalauja daugiau įrodymų (34).

Svarbus CVID gydymo aspektas – ilgalaikė paciento būklės stebėseną ir reguliari klinikinė bei laboratorinė kontrolė. Kadangi liga gali progresuoti arba pasireikšti naujomis komplikacijomis, būtina periodiškai vertinti imunoglobulinų kiekius, limfocitų subpopuliacijas, mitybinę būklę, virškinimo simptomų dinamiką, pasikartojančias infekcijas ar uždegimo požymius. Gydymo strategija CVID atveju turi būti individualizuota, atsižvelgiant į klinikinį fenotipą, imunologinius ir genetinius parametrus, taip pat į konkretaus organo pažeidimo pobūdį. Gastroenterologų, imunologų ir dietologų komandinė priežiūra yra itin svarbi optimaliam šių pacientų gydymui.

3.6 PROGNOZĖ

Nors pacientų, sergančių CVID, išgyvenamumas bėgant metams reikšmingai pagerėjo, jis vis dar nesiekia to, kuris būdingas pagal amžių ir lytį atitinkančiai bendrosios populiacijos daliai. Pavyzdžiui, JAV atliktas tyrimas parodė, kad tik 58 % CVID sergančių moterų išgyveno daugiau nei keturis dešimtmečius (palyginti su 80 % moterų bendroje populiacijoje), o tarp vyrų šis rodiklis buvo 53 % lyginant su 68 %. Nors bendras vidutinis mirties amžius nesiskyrė statistiškai reikšmingai (atitinkamai 44 ir 42 metai), pagrindinės mirties priežastys buvo kvėpavimo nepakankamumas dėl lėtinės plaučių ligos, limfoidinės ar kitos kilmės vėžiniai susirgimai ir sunkios infekcijos (35). Ne visos CVID komplikacijos turi įtakos išgyvenamumui, tačiau pacientų, kuriems pasireiškia virškinimo trakto sutrikimai (santykinė rizika (RR) = 2.78), kepenų ligos ar hepatitas (RR = 2.48), limfoma (RR = 2.44), lėtinė plaučių liga su funkciniu nepakankamumu (RR = 2.06) ar malabsorbcija (RR = 2.06) – išgyvenamumas buvo žymiai mažesnis, nei pacientų be šių komplikacijų. Tuo tarpu autoimuninės ligos, kiti vėžiniai susirgimai (išskyrus limfomas), splenektomija, granulomatozinės ligos ar vien bronchektazės neturėjo statistiškai reikšmingos įtakos pacientų išgyvenamumui 40 metų laikotarpiu. (36)

Virškinimo trakto pažeidimai, ypač enteropatija su žarnyno gaurelių atrofija, susiję su blogesniu funkciniu statusu, reikšmingu maistinių medžiagų trūkumu, padidėjusiu infekcijų dažniu ir mitybos nepakankamumu (31). Pensieri ir bendraautorių atlikto tyrimo duomenimis, CVID pacientų, kuriems nustatyta gaurelių atrofija, mirtingumas buvo reikšmingai didesnis nei tų, kuriems šis pokytis nustatytas nebuvo – tai atskleidžia enteropatijos kaip nepriklausomo neigiamo prognostinio veiksnio svarbą (7).

Piktybinių navikų rizika CVID pacientams taip pat yra padidėjusi. Dažniausiai nustatomos limfomos, ypač ne Hodžkino tipo, bei skrandžio, plaučių, gimdos ir storosios žarnos vėžys (36,37). CVID pacientų rizika susirgti limfoma yra apie 30 kartų didesnė nei bendrosios populiacijos (15).

Kepenų pažeidimai, ypač mazginė regeneracinė hiperplazija, limfocitinė portinė hepatopatija ar cholangitas, taip pat siejami su padidėjusiu mirtingumu ir dažnesniu progresavimu iki kepenų nepakankamumo. Kepenų transplantacija CVID pacientams atliekama retai ir tokiais atvejais pastebimas ženkliai didesnis infekcinių komplikacijų dažnis ir transplantato atmetimo rizika (38).

Nors infekcijos išlieka viena pagrindinių komplikacijų CVID pacientų grupėje, pakaitinė imunoglobulinų terapija ir nuosekli pacientų priežiūra leidžia sumažinti šias rizikas. Didesnę klinikinę reikšmę įgauna lėtinės, progresuojančios autoimuninės ar uždegiminės būklės, kurios dažniausiai nepasižymi teigiamu atsaku į standartinę terapiją ir turi reikšmingą įtaką gyvenimo kokybei bei išgyvenamumui (39).

Apibendrinant galima teigti, kad CVID sergančio paciento prognozė labai priklauso nuo komplikacijų spektro. Pacientų be neinfekcinių komplikacijų gyvenimo trukmė reikšmingai nesutrumpėja lyginant su bendrąja populiacija. Tuo tarpu tie, pacientai, kuriems išsivysto autoimuniniai, limfoproliferaciniai, onkologiniai ar enteriniai sindromai, priklauso didesnės rizikos grupei ir reikalauja intensyvesnės klinikinės priežiūros bei gydymo.

3.7 REZULTATŲ APIBENDRINIMAS

CVID yra kliniškai ir imunologiškai heterogeniška būklė, pasireišianti ne tik dažnomis infekcijomis, bet ir plačiu neinfekcinių komplikacijų spektru, iš kurių ypač išsiskiria virškinimo trakto pažeidimai. Literatūros analizė atskleidė, kad CVID enteropatija nėra pavienis reiškinys, o vis dar neišsamiai suprantamas sindromas, turintis unikalią histologinę, imunologinę ir klinikinę išraišką. Ši enteropatija dažnai imituoja celiakiją ar uždegimines žarnyno ligas, tačiau pasižymi išskirtiniais histopatologiniais požymiais, tokiais kaip plazminių ląstelių nebuvimas *lamina propria*, intraepitelinė limfocitozė ir limfoidinė hiperplazija.

Gydymo galimybės išlieka ribotos – pakaitinė imunoglobulinų terapija mažina infekcijų dažnį, tačiau neapsaugo nuo autoimuninių ir uždegiminių pažeidimų. Biologinė terapija, įskaitant IL-12, IL-6 ar TNF inhibitorių taikymą, yra tik eksperimentinė, o atsakas į ją – nepastovus. Vis dar nėra sutarimo dėl standartizuotos CVID enteropatijos gydymo strategijos, o atsparumas gydymui rodo, kad esami algoritmai nepakankamai atspindi patofiziologinį sudėtingumą.

Nors pasiekta pažanga genetinių defektų nustatyme, daugumos pacientų CVID lieka idiopatinė. Dėl to kyla poreikis ne tik tęsti genetinių žymenų tyrimus (ypač susijusius su imunine disreguliacija, pvz., *CTLA-4*, *LRBA*, *TACI*, *NFKB1*, *ICOS*), bet ir gilinti supratimą apie funkcinę jų reikšmę gleivinės uždegimui bei imuninei pusiausvyrai. Šiuo metu turima informacija leidžia įtarti, kad CVID enteropatija nėra vien tik B limfocitų disfunkcijos pasekmė, o labiau susijusi su

kombinuotu imuniniu deficitu, kuriame dalyvauja T ląstelių disreguliacija, dendritinių ląstelių funkcijos pakitimai, mikrobiotos disbalansas bei gleivinės barjero pralaidumo sutrikimas.

Tolimesnių tyrimų kryptys turėtų apimti molekulinį CVID formų klasifikavimą, žarnyno mikrobiotos analizę, naujų serologinių ar histologinių biomarkerių paiešką bei gydymo atsako prognozės modelių kūrimą. Ypatingas dėmesys turėtų būti skiriamas šių pacientų imunologinių fenotipų tipavimui, kuris galėtų padėti išskirti enteropatiją turinčių pacientų pogrupį ir taikyti tikslinį gydymą.

Svarbu pabrėžti ir klinikinių tyrimų poreikį – tiek retrospektyvių, tiek prospektyvių, kurie padėtų įvertinti esamų gydymo strategijų efektyvumą bei ilgalaikį poveikį CVID enteropatijos eigai. Šiuo metu trūksta standartizuotų gydymo protokolų, ir gydymo pasirinkimai grindžiami tik atskirais atvejais. Tokia situacija trukdo kurti įrodymais grįstas rekomendacijas ir lemia uždelstą gydymą.

Apibendrinant, CVID virškinamojo trakto pažeidimai atskleidžia bendresnius CVID patofiziologinius principus: ne tik humorinį, bet ir sisteminį, ląstelinį imuniteto pažeidimą. Išsamūs molekuliniai, mikrobiologiniai ir imunologiniai tyrimai, integruoti su klinikiniais duomenimis, yra būtini norint pagerinti šių pacientų ištyrimą, gydymą ir gyvenimo kokybę ateityje.

4. IŠVADOS

1. Įprastas kintamasis imunodeficitas (CVID) yra kliniškai ir imunologiškai heterogeniška būklė, kurios pasireišimo spektras apima tiek infekcines, tiek autoimunines, limfoproliferacines, onkologines virškinimo sistemos komplikacijas.
2. Virškinamojo trakto pažeidimai CVID pacientams yra dažni, kliniškai reikšmingi ir neretai lemia prastą gyvenimo kokybę bei padidėjusį mirtingumą.
3. CVID enteropatija morfologiškai gali priminti celiakiją ar Krono ligą, tačiau ją skiria plazminių ląstelių stoka, nespecifinis uždegiminis modelis bei silpnas atsakas į įprastinę terapiją.
4. Diagnostika reikalauja integruoto klinikinio, imunologinio, histologinio ir – kai kuriais atvejais – genetinio ištyrimo. Diferencinė diagnostika būtina norint atmesti kitas enteropatijas ir tiksliai įvertinti CVID fenotipą.
5. Gydymo pagrindą sudaro pakaitinė imunoglobulinų terapija, tačiau neinfekcinėms komplikacijoms, ypač enteropatijai, reikalingas papildomas imunosupresinis ar biologinis gydymas, kuris turi būti individualizuotas.
6. CVID prognozė labai priklauso nuo klinikinio fenotipo: pacientai be neinfekcinių komplikacijų turi gerą ilgalaikę išgyvenamumo perspektyvą, o su enteropatija, limfoproliferacija ar limfomomis – reikšmingai blogesnę.

7. Ateities tyrimų prioritetai turėtų apimti biomarkerių identifikavimą, imuninio atsako gilesnę analizę žarnyno gleivinėje, mikrobiotos ir genetinių veiksnių sąveikos tyrimus bei personalizuotos terapijos kūrimą.

5. KLINIKINIO ATVEJO ANALIZĖ

5.1 KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

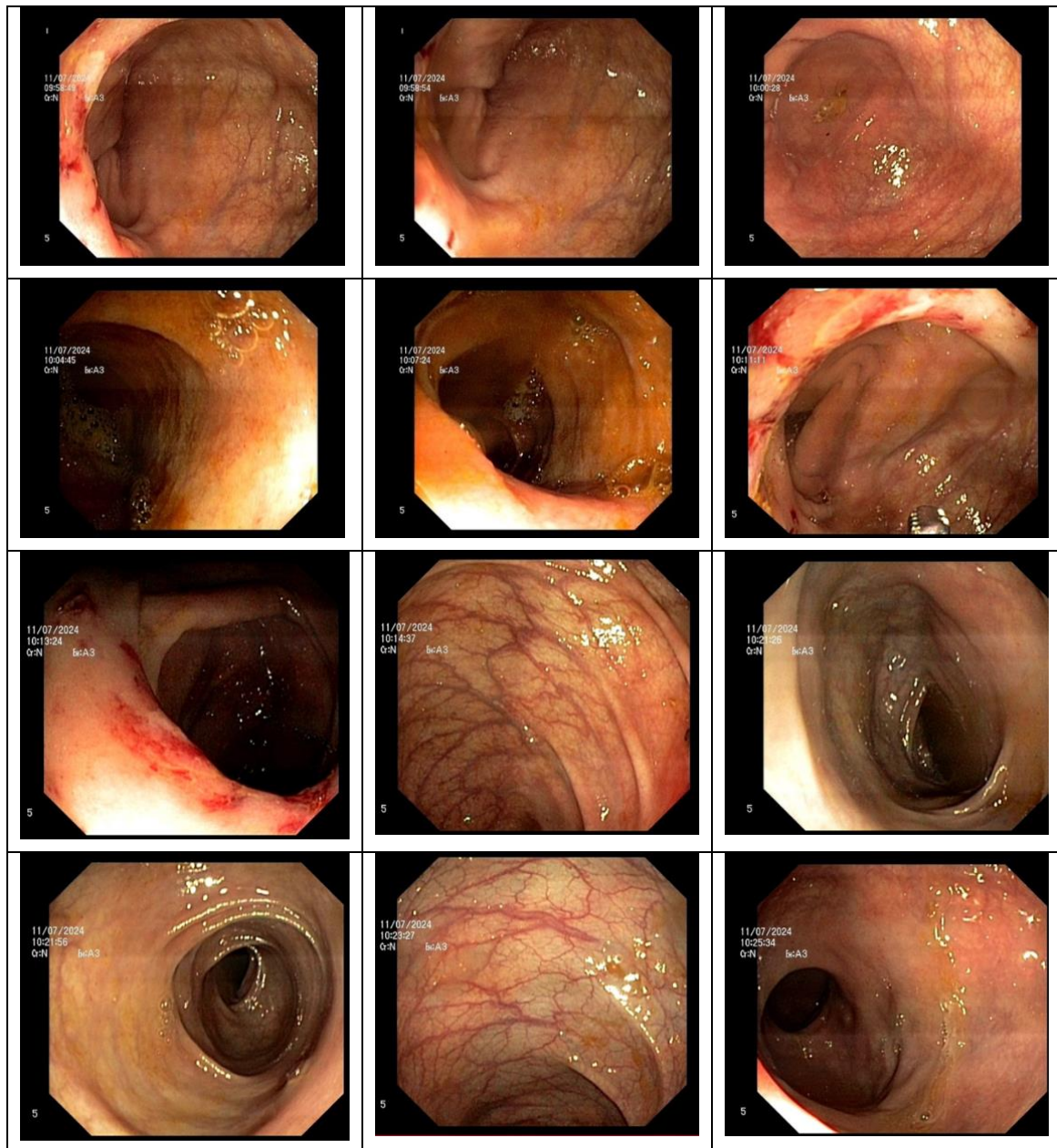
Pacientė – 43 metų amžiaus moteris, kurios ligos klinikinė eiga atspindi sudėtingą ir sisteminių įprasto kintamo imunodeficito (CVID) pasireiškimą. Nuo 2008 metų jai diagnozuotos abiejų plaučių skilčių bronhektazės, pasireiškiančios lėtiniu produktyviu kosuliu, dažnomis kvėpavimo takų infekcijomis ir sumažėjusia fizinio krūvio tolerancija. 2017 metais fiksuoti net keturi ligos paūmėjimai, gydyti antibiotikais. Atsižvelgiant į lėtinę kvėpavimo takų simptomatiką, 2018 metais pradėta sisteminga bronhektazių priežasties diagnostika.

Atlikus imunologinį ištyrimą nustatyta ryški hipogamaglobulinemija: IgG <3,2 g/L (norma 7,0–16,0), IgA <0,25 g/L (norma 0,88–4,10) ir IgM <0,25 g/L (norma 0,34–2,10). Detalesni tyrimai atskleidė ženkliai sumažėjusias IgG subklases – IgG1 0,05 g/L (norma 4,9–11,4), IgG2 0,09 g/L (norma 1,5–6,4), IgG3 0,01 g/L (norma 0,2–1,1), IgG4 0,003 g/L (norma 0,08–1,4). B limfocitų kiekis sudarė tik 9 % (norma 11–16 %), o CD4/CD8 santykis buvo 0,5. Remiantis klinikiniais ir laboratoriniais duomenimis, diagnozuota CVID. Pradėta pakaitinė terapija žmogaus normaliuoju imunoglobulinu, iš pradžių poodiniu (SCIG), vėliau pereita prie intraveninės formos (IVIG) dėl nepakankamo efektyvumo. 2024 metų rugsėjį suplanuotas gydymo pakeitimas į SCIG kartą per 4 savaites.

Nepaisant ilgalaikės pakaitinės terapijos, IgA ir IgM išlieka praktiškai neišmatuojami, tačiau IgG palaipsniui kilo – nuo 5,93 g/L 2021 metais iki 10,71 g/L 2024 metų rugsėjį. Nuo 2020 metų pradžios pradėjo ryškėti virškinamojo trakto simptomatika: intermituojantis pykinimas, vėmimas, svorio kritimas, ankstyvas sotumo jausmas, skausmas epigastriume. 2023 metų vasarį atlikus videoezofagogastroduodenoskopiją (VEGDS), nustatyta skrandžio gleivinės atrofija, o biopsijos rezultatai atskleidė *H. pylori* pozityvų lėtinį atrofinių gastritą su žarnine metaplazija. Atlikta *H. pylori* eradikacija, tačiau efektyvumas nevertintas pakartotiniais tyrimais.

2023 metų vasarą pacientė viešėjo Turkijoje, kur pasireiškė ūminis viduriavimas. Simptomai praėjo savaime, tačiau rudenį atsirado naujų nusiskundimų – spazminiai pilvo skausmai dešiniajame viršutiniame ir apatiniame kvadrante, pilvo pūtimas, tuštinimosi sutrikimai. Koprologinio tyrimo metu identifikuotos *Giardia lamblia* cistos, paskirtas gydymas metronidazoliu ir probiotikais (Enterol), kartu rekomenduota FODMAP dieta. Klinikinė būklė pagerėjo, tačiau pacientė toliau išsakė nusiskundimą dėl tuštinimosi sunkumų ir diskomforto epigastriume.

Pacientė dėl diagnozuotos vitamino B12 ir geležies stokos anemijos gydyta geriamaisiais preparatais. Dėl nepakankamo gydymo efektyvumo, mažėjančios feritino koncentracijos, 2024 metų balandį paskirta intraveninė geležies infuzija, po kurios atsirado tuštinimosi sutrikimų: nors išmatos išliko normalios konsistencijos, buvo jaučiamas neefektyvus tuštinimosi pojūtis, pacientės žodžiais - „lyg nėra stūmimo“. Atlikta pilvo organų echoskopija struktūrinių pakitimų neparodė. Dėl išliekančių simptomų birželio mėnesį atlikta kolonoskopija. Ileocekalinio vožtuvo srityje aptiktos paviršinės 5–12 mm opos, paraudusi, kraujuojanti gleivinė (pav.1). Paimtos biopsijos iš visų žarnyno segmentų, įskaitant *ileum terminale* ir storosios žarnos sritis.



Pav. 1. Kolonoskopijos vaizdai

Histologinio tyrimo mikroskopiniame ištyrime stebėtas ileocekalinio vožtuvo gleivinės išopėjimas, ryškūs reaktyvūs gaurelių ir jų epitelio pokyčiai, polimorfonuklearų ir monomorfonuklearų infiltracija su intraepiteliniais granuliocitais bei pavieniais kriptų abscesais.

Nustatyta pakitimų ties ileocekaliniu vožtuvu patologinė diagnozė – plonosios žarnos gleivinės išopėjimas, ileitas su į UŽL panašiais gleivinės struktūriniais pokyčiais, labiausiai tikėtina su CVID asocijuoti pakitimai. Kitų žarnyno segmentų biopsijose uždegiminių ir struktūrinių pakitimų nustatyta nebuvo.

Gydymui paskirtas itoprido hidrochloridas (prokinetikas) bei virškinimo fermentai (lipazė, amilazė, proteazė). Taip pat pateiktos gyvenimo būdo rekomendacijos: dažnas valgymas mažomis porcijomis, vengiant riebių ir sunkiai virškinamų patiekalų, aktyvi fizinė veikla pagal galimybes, streso vengimas, tinkamas poilsio ir darbo režimas. Gydymas buvo efektyvus – tuštinimasis normalizavosi, sumažėjo diskomfortas epigastriume, išnyko spazminiai pilvo skausmai.

Be virškinamojo trakto, imunologinių sutrikimų, vitamino B12 ir geležies stokos anemijos pacientės anamnezėje aprašytas ir Raynaud sindromo požymiams būdingas periferinis jautrumas šalčiui, tačiau būdingi autoantikūnai (ANA) buvo neigiami, o sisteminė autoimuninė liga paneigta.

Apibendrinant galima teigti, kad šis klinikinis atvejis atskleidžia sudėtingą CVID eigą – kvėpavimo takų infekcijos, bronhektazės, hipogamaglobulinemija, dažnos infekcijos, enteropatijos, autoimuniniai ir hematologiniai pakitimai formuoja platų klinikinį spektrą. Virškinamojo trakto pažeidimai CVID kontekste pasireiškė tiek infekcinių, tiek neinfekcinių mechanizmų sąveika: *H. pylori* gastritas, giardiazė, enteropatija su į UŽL panašiais pokyčiais. Sėkmingas gydymas reikalauja multidisciplinės priežiūros, nuolatinės imunoglobulinų terapijos ir atidaus virškinamojo trakto funkcijos stebėjimo.

Tokia klinikinė eiga patvirtina, kad CVID yra ne tik imunodeficitinė, bet ir sisteminė liga, kurios ankstyvas atpažinimas ir kompleksinis gydymas lemia geresnę gyvenimo kokybę bei mažesnę komplikacijų riziką.

5.2 ATVEJO APTARIMAS REMIANTIS LITERATŪRA

Aprašytas klinikinis atvejis atspindi sudėtingą CVID eigą, kai greta kvėpavimo takų infekcijų išsivysto ir reikšmingi virškinamojo trakto simptomai. Pacientės klinikinė eiga yra tipiška CVID enteropatijai - diskomfortas epigastriume, tuštinimosi sunkumai, spazminiai pilvo skausmai ir svorio pokyčiai. Šie nusiskundimai, kaip rodo literatūra, dažnai dominuoja CVID pasireiškinge ir būna tiek infekcinės, tiek neinfekcinės kilmės (1,16).

Vienas svarbių pacientės atvejo aspektų – giardiazės epizodas po kelionės į Turkiją, kurio metu buvo patvirtinta *Giardia lamblia* infekcija. Ši infekcija CVID pacientams pasitaiko ypač dažnai, ypač esant sunkiam IgA deficitui, ir gali būti pasikartojanti arba atspari gydymui (24). Nors metronidazolas paprastai laikomas pirmo pasirinkimo vaistu, daliai pacientų, sergančių CVID, infekcija gali persistuoti ar pasikartoti, o kartais būtina taikyti pakaitinį gydymą kitais antiparazitiniais preparatais.

Endoskopinių tyrimų metu ileocekalinio vožtuvo srityje buvo nustatytos opos ir paraudusi gleivinė, o histologiškai – ryškūs limfocitiniai pokyčiai, gaurelių struktūros deformacija, pavieniai kriptų abscesai ir žymus uždegiminis infiltras. Šie radiniai būdingi CVID enteropatijai ir atitinka literatūroje aprašytus požymius – ypač gaurelių suplokštėjimą, intraepitelinių limfocitų proliferaciją, limfoidinę hiperplaziją ir plazminių ląstelių trūkumą *lamina propria* (4,7). Nors morfologiškai šie pokyčiai gali priminti Krono ligą ar celiakiją, serologiniai tyrimai, klinikinė eiga ir imunologinis kontekstas leidžia jas atmesti.

Pacientės IgG koncentracijos palaipsniui normalizavosi taikant IVIG terapiją, tačiau IgA ir IgM išliko praktiškai neišmatuojami. Tai rodo, kad sisteminė imunoglobulinų korekcija nėra pakankama atkurti gleivinės imunitetą, o tai dažnai akcentuojama CVID enteropatijos kontekste (6,7).

Sulauktas geras atsakas į simptominį gydymą: virškinimo fermentų, prokinetikų, probiotikų skyrimą ir dietos korekciją. Šis rezultatas atitinka kai kuriuose tyrimuose pastebėtą tendenciją, kad enteropatijos simptomų kontrolė ne visada reikalauja intensyvaus imunosupresinio gydymo, ypač esant nekomplikuotai eigai (22).

Pacientės atvejis atspindi literatūroje aprašytą CVID enteropatijos spektrą, kuris jungia tiek infekcinės, tiek autoimuninės kilmės komponentus. Toks atvejis pabrėžia ne tik poreikį kruopščiai vertinti žarnyno simptomus CVID pacientams, bet ir būtinybę diferencijuoti uždegiminius, infekcinius bei imunologinius mechanizmus, siekiant pritaikyti tinkamą ir racionalų gydymą.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Khan R, Habbal M, Scaffidi MA, Bukhari AA, Rumman A, Al Ghamdi S, et al. Gastrointestinal Disease in Patients with Common Variable Immunodeficiency: A Retrospective Observational Study. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2020 Aug;3(4):162–8.
2. Malamut G, Verkarre V, Suarez F, Viallard JF, Lascaux AS, Cosnes J, et al. The enteropathy associated with common variable immunodeficiency: the delineated frontiers with celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2010 Oct;105(10):2262–75.
3. Comunoglu N, Kara S, Kepil N. Inflammatory bowel disease-like colitis pathology in a patient with common variable immune deficiency. *BMJ Case Rep*. 2015 Feb 25;2015:bcr2014207177.
4. Daniels JA, Lederman HM, Maitra A, Montgomery EA. Gastrointestinal tract pathology in patients with common variable immunodeficiency (CVID): a clinicopathologic study and review. *Am J Surg Pathol*. 2007 Dec;31(12):1800–12.
5. Washington K, Stenzel TT, Buckley RH, Gottfried MR. Gastrointestinal Pathology in Patients with Common Variable Immunodeficiency and X-Linked Agammaglobulinemia. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 1996;20(10). Available from: https://journals.lww.com/ajsp/fulltext/1996/10000/gastrointestinal_pathology_in_patients_with_common.10.aspx
6. Barnettler S, Ong MS, Farmer JR, Yang N, Cobbold M, Walter JE, et al. Gastrointestinal manifestations in common variable immunodeficiency (CVID) are associated with an altered immunophenotype including B- and T-cell dysregulation. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Apr;8(4):1436-1438.e1.
7. Pehlivanoğlu B, Ardeniz Ö, Hassoy H, Sezak M, Özdemir H, Ünal NG, et al. Gastrointestinal findings in 26 adults with common variable immunodeficiency: The fickle nature of the disease manifests in gastrointestinal biopsies. *Turk J Gastroenterol*. 2019 Sep;30(9):789–800.
8. Jørgensen SF, Reims HM, Frydenlund D, Holm K, Paulsen V, Michelsen AE, et al. A Cross-Sectional Study of the Prevalence of Gastrointestinal Symptoms and Pathology in Patients With Common Variable Immunodeficiency. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2016 Oct;111(10):1467.

9. Pikkarainen S, Martelius T, Ristimäki A, Siitonen S, Seppänen MRJ, Färkkilä M. A High Prevalence of Gastrointestinal Manifestations in Common Variable Immunodeficiency. *Am J Gastroenterol*. 2019 Apr;114(4):648–55.
10. Marley F, Lockett M, Gompels M, Grammatikos A. A patient with CVID-enteropathy successfully treated with ustekinumab. *Immunol Res*. 2024 Dec 18;73(1):19.
11. 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 Jan;4(1):38–59.
12. 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.
13. Abolhassani H, Wang N, Aghamohammadi A, Rezaei N, Lee YN, Frugoni F, et al. A hypomorphic recombination-activating gene 1 (RAG1) mutation resulting in a phenotype resembling common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Dec;134(6):1375–80.
14. Maffucci P, Filion CA, Boisson B, Itan Y, Shang L, Casanova JL, et al. Genetic Diagnosis Using Whole Exome Sequencing in Common Variable Immunodeficiency. *Front Immunol*. 2016;7:220.
15. Cunningham-Rundles C. The many faces of common variable immunodeficiency. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:301–5.
16. Sanchez DA, Rotella K, Toribio C, Hernandez M, Cunningham-Rundles C. Characterization of infectious and non-infectious gastrointestinal disease in common variable immunodeficiency: analysis of 114 patient cohort. *Front Immunol*. 2023;14:1209570.
17. van Schouwenburg PA, Davenport EE, Kienzler AK, Marwah I, Wright B, Lucas M, et al. Application of whole genome and RNA sequencing to investigate the genomic landscape of common variable immunodeficiency disorders. *Clin Immunol Orlando Fla*. 2015 Oct;160(2):301–14.
18. Erdem SB, Gulez N, Genel F, Karaman S, Nacaroglu HT. Characteristics of the patients followed with the diagnosis of common variable immunodeficiency and the complications. *Cent-Eur J Immunol*. 2019;44(2):119–26.

19. Bjelac JA, Yonkof JR, Fernandez J. Differing Performance of the Warning Signs for Immunodeficiency in the Diagnosis of Pediatric Versus Adult Patients in a Two-Center Tertiary Referral Population. *J Clin Immunol*. 2019 Jan;39(1):90–8.
20. van der Poorten DK, McLeod D, Ahlenstiel G, Read S, Kwok A, Santhakumar C, et al. Gastric Cancer Screening in Common Variable Immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2018 Oct;38(7):768–77.
21. van Schewick CM, Nöltner C, Abel S, Burns SO, Workman S, Symes A, et al. Altered Microbiota, Impaired Quality of Life, Malabsorption, Infection, and Inflammation in CVID Patients With Diarrhoea. *Front Immunol*. 2020;11:1654.
22. Agarwal S, Mayer L. Diagnosis and treatment of gastrointestinal disorders in patients with primary immunodeficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2013 Sep;11(9):1050–63.
23. Ho HE, Cunningham-Rundles C. Non-infectious Complications of Common Variable Immunodeficiency: Updated Clinical Spectrum, Sequelae, and Insights to Pathogenesis. *Front Immunol*. 2020;11:149.
24. Hashash JG, Squire J, Francis FF, Binion DG, Cross RK, Farraye FA. An Expert Opinion/Approach: Clinical Presentations, Diagnostic Considerations, and Therapeutic Options for Gastrointestinal Manifestations of Common Variable Immune Deficiency. *Am J Gastroenterol*. 2022 Nov 1;117(11):1743–52.
25. van Schewick CM, Lowe DM, Burns SO, Workman S, Symes A, Guzman D, et al. Bowel Histology of CVID Patients Reveals Distinct Patterns of Mucosal Inflammation. *J Clin Immunol*. 2022 Jan 1;42(1):46–59.
26. Agarwal S, Smereka P, Harpaz N, Cunningham-Rundles C, Mayer L. Characterization of immunologic defects in patients with common variable immunodeficiency (CVID) with intestinal disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Jan;17(1):251–9.
27. Odetola O, Ananthanarayanan V. Gastrointestinal Presentations of Common Variable Immunodeficiency: Hiding in Plain Sight. *Arch Pathol Lab Med*. 2019 Apr 1;143(4):525–30.
28. van Schewick CM, Lowe DM, Burns SO, Workman S, Symes A, Guzman D, et al. Bowel Histology of CVID Patients Reveals Distinct Patterns of Mucosal Inflammation. *J Clin Immunol*. 2022 Jan 1;42(1):46–59.

29. Jørgensen SF, Reims HM, Aukrust P, Lundin KEA, Fevang B. CVID and Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*. 2017 Feb;112(2):393.
30. Kalha I, Sellin JH. Common variable immunodeficiency and the gastrointestinal tract. *Curr Gastroenterol Rep*. 2004 Oct;6(5):377–83.
31. Franzblau LE, Fuleihan RL, Cunningham-Rundles C, Wysocki CA. CVID-Associated Intestinal Disorders in the USIDNET Registry: An Analysis of Disease Manifestations, Functional Status, Comorbidities, and Treatment. *J Clin Immunol*. 2023 Dec 22;44(1):32.
32. Uzzan M, Ko HM, Mehandru S, Cunningham-Rundles C. Gastrointestinal Disorders Associated with Common Variable Immune Deficiency (CVID) and Chronic Granulomatous Disease (CGD). *Curr Gastroenterol Rep*. 2016 Apr;18(4):17.
33. Chen Y, You Y, Li J, Yang A, Zhou W, Li X. Endoscopic and histopathological hints on infections in patients of common variable immunodeficiency disorder with gastrointestinal symptoms. *BMC Gastroenterol*. 2023 Nov 28;23(1):413.
34. Poto R, Ianiro G, de Paulis A, Spadaro G, Marone G, Gasbarrini A, et al. Is there a role for microbiome-based approach in common variable immunodeficiency? *Clin Exp Med*. 2023 Oct 1;23(6):1981–98.
35. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood*. 2012 Feb 16;119(7):1650–7.
36. Gangemi S, Allegra A, Musolino C. Lymphoproliferative disease and cancer among patients with common variable immunodeficiency. *Leuk Res*. 2015 Apr;39(4):389–96.
37. Tak Manesh A, Azizi G, Heydari A, Kiaee F, Shaghghi M, Hossein-Khannazer N, et al. Epidemiology and pathophysiology of malignancy in common variable immunodeficiency? *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017 Nov 1;45(6):602–15.
38. Song J, Lleo A, Yang GX, Zhang W, Bowlus CL, Gershwin ME, et al. Common Variable Immunodeficiency and Liver Involvement. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018 Dec;55(3):340–51.
39. Janssen LMA, van der Flier M, de Vries E. Lessons Learned From the Clinical Presentation of Common Variable Immunodeficiency Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2021;12:620709.

PRIEDAI

1 priedas. Vilniaus Universiteto ligoninės Santaros klinikų leidimas klinikinio atvejo aprašymui

ORIGINALAS NEBŪS SIUNČIAMAS



**VIEŠOJI ĮSTAIGA
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ
SANTAROS KLINIKOS**

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

2025-01-17 Nr. SR-405
| 2025-01-16 Nr. GR-505

vakare.klyvyte@mf.stud.vu.lt

DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso medicinos studentė **Vakarė Klyvytė** rengdama mokslinį darbą „Virškinimo sistemos pažeidimai sergant įprastu kintamu imunodeficitu: klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateikto paciento duomenys. Už studentei teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakingas darbo vadovas B. Kurlinkus.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktorė valdymui

 Jolita Jakutienė

M. Skardžiūtė mingaile.skardziute@santa.lt

Santaros klg. g. 2,
LT-08405 Vilnius

Tel. +370 5 236 5600
Faks. +370 5 236 5111

Interneto svetainė: santa.lt
El.p. info@santa.lt

Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre,
kodas 124364561, PVM mokėtojo kodas LT243645610