

Plaučių pažeidimas, sergant pirminiu humoraliniu imunodeficitu

PULMONARY MANIFESTATIONS OF PRIMARY HUMORAL DEFICIENCY

EGIDIJA KUKARSKYTĖ¹, MARIUS ŠUKYS², JURGITA ZAVECKIENĖ³,
VALDAS ŠARAUSKAS⁴, IEVA BAJORIŪNIENĖ¹

¹LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika, ²LSMU Genetikos ir molekulinės medicinos klinika,
³LSMU Radiologijos klinika, ⁴LSMU Patologinės anatomijos klinika

Santrauka. Kvėpavimo organų pažeidimas dažnai nustatomas pacientams, sergantiems pirminiu humoraliniu imunodeficitu. Infekcinės ir neinfekcinės plaučių komplikacijos dažnai lemia nepalankią prognozę. Kvėpavimo ligos, susijusios su imunodeficitu, nustatymas laiku, komplikacijų stebėseną ir gydymas gali sumažinti ligos našumą.

Reikšminiai žodžiai: pirminis humoralinis imunodeficitas, plaučių liga, neinfekcinės komplikacijos.

Summary. The respiratory system is the most common site of clinical manifestation in primary humoral immunodeficiency. Respiratory complications, whether infectious or non-infectious, significantly impact the patient's prognosis for the worse. Early-stage examinations of pulmonary pathologies linked to primary humoral immunodeficiency and regular monitoring of complications are critical steps in reducing the associated morbidity.

Keywords: primary humoral deficiency, lung disease, non-infectious complications.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1422>

ĮVADAS

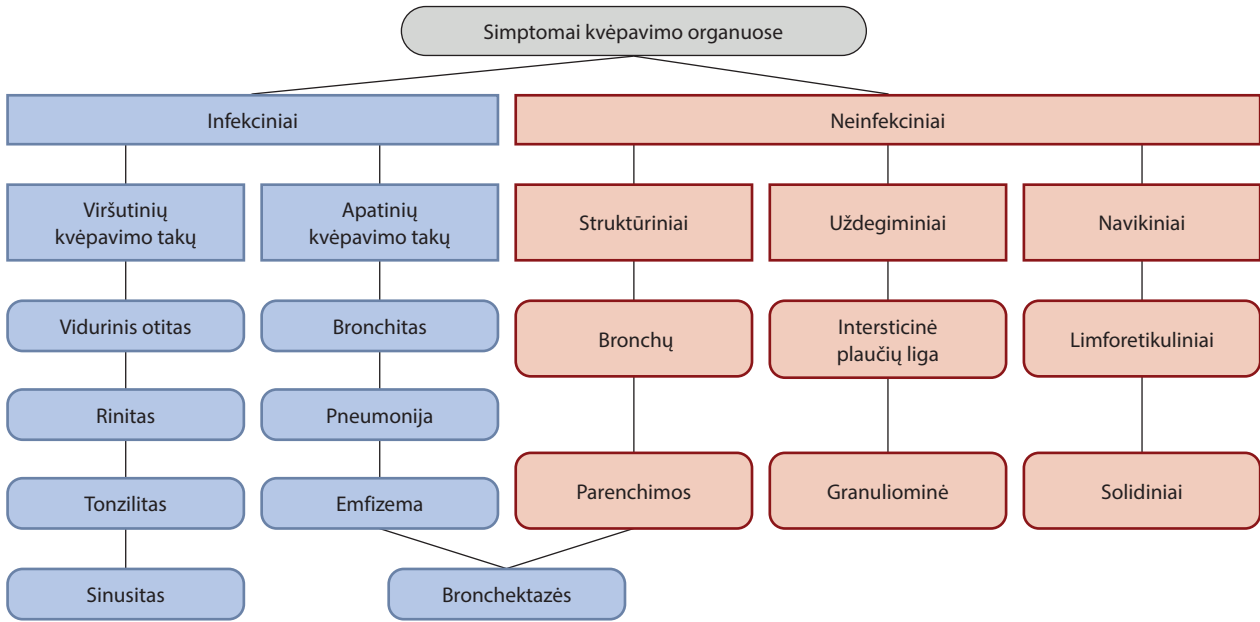
Humoralinis arba antikūnų imunodeficitas, įgimtas arba įgytas, yra dažniausia imuninės sistemos pažeidimo forma. Įgimto humoralinio imunodeficito priežastis nevienalytė – tai įvairių genetinių ligų ir sindromų grupė, kurios bendras požymis yra antikūnų kiekio arba funkcijos stygius. Įgimtas arba pirminis humoralinis imunodeficitas diagnozuojamas vienam iš 1 500 įvairaus amžiaus asmenų [1, 2]. Įgytus humoralinės imuninės sistemos pažeidimus sukelia įvairūs nepalankūs veiksniai: prasta mityba, žmogaus imunodeficito viruso infekcija, piktybinės kraujodaros organų ligos, vaistų nepageidaujamos reakcijos ir kt. Pasireiškus antikūnų nepakankamumui, pacientą vargina dažnos ir sunkios kvėpavimo takų infekcijos, susidaro bronchektazės, sutrikdoma plaučių funkcija. Be to, neinfekcinio uždegimo sukeltos arba intersticinės komplikacijos plaučiuose, pvz., granuliozinė limfocitinė intersticinė plaučių liga, ilgainiui išsivystantis plaučių nepakankamumas, yra susiję su prasta gyvenimo kokybe bei nepalankiomis ligos baigtimis. Pastaraisiais dešimtmėčiais humoraliniam imunodeficitui gydyti imta plačiai taikyti pakeičiamąją imunoglobulinų terapiją. Stebimas teigiamas šio gydymo poveikis: sergančiųjų kraujyje padidėja imunoglobulino (Ig) G kiekis, sumažėja plaučių infekcijų ir jų sukeltų komplikacijų dažnis, ir, remiantis Europos imunodeficitų draugijos (ESID) duomenimis, sumažėja mirčių dėl sunkios infekcijos skaičius [3]. Ankstyvas plaučių pažeidimo nustatymas

ir vertinimo tęstinumas, įvairių specialybių gydytojų bendradarbiavimas – sąlyga teisingiems gydymo sprendimams priimti ir sumažinti ligos keliamą našumą.

PIRMINIAI IMUNODEFICITAI, JŲ KLASIFIKACIJA IR MECHANIZMAI

Pirminio humoralinio imuninės sistemos pažeidimo patofiziologiniai mechanizmai yra įvairūs: B limfocitų defektai ir Ig gamybos nepakankamumas (pvz., su X chromosoma susijusi agamaglobulinemija); menka Ig gamyba, kai apsauga nuo infekcijos yra nebe pakankama (pvz., įprastas kintamas imunodeficitas); normalus IgM kiekis, su sutrikusiu Ig „klasės perjungimu“ (pvz., padidėjusio IgM sindromas); nesusidarantys tam tikri IgG poklasiai (pvz., išskirtinis IgG poklasių deficitas) ir daugelis kitų (1 lentelė). Pirminiai imunodeficitai – tai retos ligos, o jų bendras paplitimas galėtų būti nustatomas vienam iš 10 000 arba vienam iš 50 000 asmenų, tačiau kai kurie jų, pvz., išskirtinis IgA arba IgG poklasių deficitai, nustatomi dažnai. Pastarųjų ligų eiga paprastai nėra komplikauta arba sunki, neretai per visą asmens gyvenimą nenustatoma jokių klinikinių požymių. Imunodeficitų klasifikacija, atsirandant vis naujų duomenų apie šias ligas, nuolat keičiasi. Remiantis naujaisiais duomenimis, pagal imuninės sistemos komponento pažeidimą ir su tuo susijusius klinikinius požymius išskiriama: dominuojantis antikūnų ir kompleksinis T ir B limfocitų nepakankamumas, kiti aiškiai nusakyti imunodeficito

Pulmonologija ir alergologija



1 pav. Kvėpavimo organų simptomai bei komplikacijos, sergant pirminiu humoraliniu imunodeficitu [5]

sindromai, įgimti fagocitų kiekio arba funkcijos sutrikimai, komplemento deficitai, imuninės reguliacijos defektai ir autoimuninio sutrikimo ligos, įgimto imuninio defektai. Iš visų imuninės sistemos pažeidimų humoralinis imunodeficitas sudaro 70–75 proc. atvejų.

1 lentelė. Dažniausios imuninės sistemos ligos ir sindromai bei šiems būdingi imuninės sistemos grandies pažeidimai [4]

Pirminis imunodeficitas	Imuninės sistemos pažeidimas
<ul style="list-style-type: none"> Išskirtinis IgA deficitas Įprastas kintamas imunodeficitas Imunoglobulinų poklasių deficitas Su X chromosoma susijusi agamaglobulinemija Padidėjusio IgM sindromas DiGeorge sindromas Sunkus kompleksinis imunodeficitas Wiscott-Aldrich sindromas Komplemento sistemos pažeidimas Fagocitų disfunkcija 	<ul style="list-style-type: none"> Humoralinis imunitetas Humoralinis imunitetas Humoralinis imunitetas Humoralinis imunitetas Humoralinis imunitetas Humoralinis imunitetas Laštelių imunitetas Humoralinis ir laštelių imunitetas Humoralinis ir laštelių imunitetas Įgimtas imunitetas Įgimtas imunitetas

IgA – imunoglobulinas A; IgM – imunoglobulinas M.

Įprastas kintamas imunodeficitas – diagnozė, kuri it skėtis gaubia daugelį ligų, kurių bendras bruožas yra Ig stygius (2 lentelė). Klinikinė jų charakteristika – dažnos kvėpavimo takų infekcijos ir įgimto imuninės sistemos defekto nulemtos komplikacijos (1 pav.). Ig

kiekis kraujo serume ir leukocitų skaičius periferiniame kraujyje – tai pagrindiniai tyrimai, kuriuos paprasta atlikti šeimos gydytojo kabinete įtarus pirminį imunodeficitą.

ANTRINIO HUMORALINIO IMUNODEFICITO PRIEŽASTYS

Antriniai humoraliniai imunodeficitai net keliasdešimt kartų dažnesni nei paveldimi. Priežastis dažnai nėra viena, nes liga susijusi su piktybinėmis kraujodaros organų ligomis, pvz., lėtine limfocitine leukemija, daigine mieloma arba limfoma, jų

2 lentelė. Įprasto kintamo imunodeficito diagnostikos kriterijai [12]

Liga	Diagnostikos kriterijai	Alternatyvi diagnozė
Įprastas kintamas imunodeficitas (angl. <i>common variable immunodeficiency disorders</i> , CVID)	Bent vienas iš: <ul style="list-style-type: none"> padidėjęs imlumas infekcijoms autoimuninio sutrikimas granuliominė liga polikloninė limfoproliferacija šeiminė anamnezė Žymus IgG ir IgA sumažėjimas su (be) IgM pokyčiu (matuoti mažiausiai du kartus). Diagnozė nustatoma vyresniems nei ketverių metų amžiaus pacientams (simptomai gali būti pastebėti anksčiau). Nėra žymaus T laštelių pažeidimo (kriterijai): CD4 kiekis (mcl): 2–6 metų – ≤ 300; 6–12 metų – ≤ 250; vyresniems – ≤ 200, procentinis naivių CD4 kiekis: 2–6 metų – ≤ 25 proc.; 6–16 metų – ≤ 20 proc.; vyresniems – ≤ 10 proc. Nėra T laštelių proliferacijos	Jaunesniems nei ketverių metų pacientams, jei netenkinami visi kriterijai, diagnozuoti neklasifikuojamą humoralinį imunodeficitą; nustačius T laštelių defektą, apsvarstyti kompleksinio imunodeficito diagnozę.

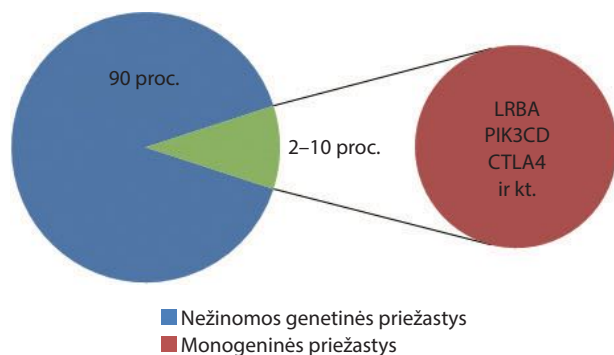
IgA – imunoglobulinas A; IgG – imunoglobulinas G; IgM – imunoglobulinas M.

gydymu. Nereta antrinio humoralinio imunodeficitu priežastis yra ligos, susijusios su baltymų netekimu per pažeistus inkstus, virškinamąjį traktą arba odą. Pastaraisiais metais autoimuninėms, uždegiminėms ir piktybinėms ligoms gydyti plačiai vartojami vaistai, tiesiogiai pažeidžiantys B limfocitus (pvz., rituksimabas, okrelizumabas, ibrutinibas), taip pat seniai vartojami įvairius imuninės sistemos komponentus slopinantys vaistai (pvz., ciklofosfamidas, metotrekatas, gliukokortikoidai ir kt.). Klinikiniai antrinio humoralinio imunodeficitu požymiai gali būti labai įvairūs, kintantys ir išnykti baigus vartoti tam tikrą medikamentą, pasiekus ligos, sukėlusios antrinį imunodeficitą, remisiją. Ši būklė gali būti gydoma pakeičiamąja terapija normaliuoju žmogaus Ig, pasireiškus sunkioms arba pasikartojančioms infekcijoms, neveiksmingai gydomoms priešmikrobiniais vaistais, ir įrodžius specifinių antikūnų nebuvimą arba IgG kiekiu serume sumažėjimą mažiau nei 4 g/l [6].

GENETIKOS SVARBA IMUNODEFICITŲ PATOGENEZĖJE

Viso egzomo, t. y. koduojančios genomo dalies, ir genomo sekoskaitos tyrimuose, sergančiųjų humoraliniu imunodeficitu grupėje, nustatyta ne viena genetinė arba molekulinė priežastis. Tyrėjai pastebi, kad ligos išsivystymas gali būti nulemtas kelių genetinių veiksnių, taip pat galimos monogeninės priežastys, epigenetiniai bei potranskripcijos mechanizmų pokyčiai.

Dažniausia priežastis vis dėlto yra daugiaveiksni, kai randamas ne vienas genetinis variantas, kurių bendra afekto suma su aplinkos veiksniais lemia ligos pasireiškimą. Šiuo metu poligeninis vertinimas nerekomenduojamas, nes manoma, jog daugelis genetinių sričių, susijusių su įprastu kintamu imunodeficitu, dar nenustatytos. Nuo 5 iki 25 proc. atvejų yra šeiminiai, nors nerandama konkreti genetinė priežastis [7]. Lyginant su kitais pirminiais imunodeficitais, monogeninės



2 pav. Įprasto kintamo imunodeficitu genetinės pažeidimo [8]

CTLA (angl. *cytotoxic T lymphocyte associated protein*) – genas, koduojantis su citotoksiniais T limfocitais susijusį baltymą; LRBA (angl. *lipopolisaccharide responsive beige-like anchor protein*) – genas, koduojantis su lipidais kovalentiškai besijungiantį ląstelės paviršiaus baltymą; PIK3CD (angl. *phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase 110 kDa catalytic subunit delta*) – genas, koduojantis fosfatidilinozitol-3-kinazės, esančias imuninės sistemos ląstelėse.

priežastys, sergant įprastu kintamu imunodeficitu, nustatomos nuo 2–10 proc. iki 15–24 proc. (2 pav.).

Dažniausia įprasto kintamo imunodeficitu monogeninė priežastis – variantai TNFRSF13B gene. Šis genas koduoja baltymą TACI (transmembraninį aktyvatorių ir kalcio moduliatorių bei ciklofilino ir ligando tarpininką), naviko nekrozės veiksnio receptoriaus superšeimos narį 13B, kuris yra reikšmingas B limfocitų augimui ir diferenciacijai [9]. Ne visi asmenys, kuriems nustatyti heterozigotiniai TNFRSF13B patogeniniai variantais, susergera. Šiuo metu yra duomenų, kad tai gali būti rizikos genas. Be to, su šiuo genu siejama liga pasižymi įvairių komplikacijų dažniu, taip pat ir dažnesniu granuliozinės intersticinės plaučių ligos pasireiškimu. Pirminio humoralinio imunodeficitu diagnostikos aspektus tyrinėjantys mokslininkai ir ekspertai tarptautinėse diagnostikos gairėse mini, jog genetinis tyrimas nėra svarbiausias paciento tyrimų sąrašas, nustatant įprastą kintamą imunodeficitą arba jo komplikacijas, nes tik mažai daliai sergančiųjų nustatyti genetiniai defektai, sietini su šia patologija.

Galima kita dažnesnė genetinė priežastis – NFKB1 ir NFKB2 genų pokyčiai. Jų koduojami baltymai mediuoja signalus ne tik iš jau minėto TNFRSF13B, bet ir ICOS, BAFFR, TNFRF17, kurių pokyčiai taip pat lemia imunodeficitus. Be imunodeficitu gali būti nustatomas adenokortikotropinio hormono stygius bei alopecija. Kaip ir prieš tai minėto geno atveju, liga paveldima autosominiu dominantiniu būdu, todėl sergantiesiems ji pasireiškia variabiliai (netgi be simptomų).

Geno, koduojančio su lipidais kovalentiškai besijungiančio ląstelės paviršiaus baltymą (angl. *lipopolisaccharide responsive beige-like anchor*, LRBA), homozigotiniai patogeniniai variantai nustatomi pacientams, kurie patiria tokias imunodeficitu komplikacijas, kaip imunitinės citopenijas, enteropatijas, kitas autoimunines ligas arba centrinės nervų sistemos pažeidimus. Manoma, kad LRBA baltymo stygius lema B ląstelių funkcijos sutrikimą, IgG gamybos stygių, autofagijos sutrikimus, reguliacinių T ląstelių sumažėjimą bei citotoksinių su T limfocitais susijusio baltymo 4 (angl. *cytotoxic T lymphocyte associated protein-4*, CTLA-4) sumažėjimą. Pastarasis ekspresuojamas aktyvuotų T ląstelių paviršiuje ir lemia T ląstelių blokuojamuosius signalus (jo sumažėjimas lemia T ląstelių hiperproliferaciją). Šio baltymą koduojančio geno variantai gali lemti ligą – tai nustatyta 66 proc. sergančiųjų įprastu kintamu imunodeficitu ir granuliozine intersticine plaučių liga [2]. LRBA geno variantai lemia autosominę recesyvinę formą su beveik visiška penetracija, o CTLA – autosominę dominantinę su 70 proc. penetracija.

CD19, CR2, CD81, CD225 genai koduoja B ląstelių receptorių kompleksus. Jų pažeidimas lemia sutrikusį B ląstelių atsaką į antigeno stimuliaciją, jų brendimą

Pulmonologija ir alergologija

ir hipogamaglobulinemiją. TNFRSF13C svarbus B ląstelių aktyvacijos procesui, be kurio ląstelėse gali įvykti ankstyva apoptozė ir sutrikti B limfocitų brendimas [10]. Stebimas IgG ir IgM, tačiau ne IgA sumažėjimas. TNFSF7 lemia CD70 baltymo sumažėjimą, kuris paprastai ekspresuojamas aktyvuotų B ląstelių paviršiuje ir reikalingas CD8+ ląstelių aktyvacijai [11]. Kai nėra CD70, galimi limfoproliferaciniai sindromai, sutrikusi imunoglobulinų gamyba.

Visus minėtų genų funkcijos sutrikimus žymi dažnos kvėpavimo takų infekcijos. Šių monogeninių įprasto kintamo imunodeficitu formų yra daugiau, tačiau daugelį fenotipų sudėtinga apibūdinti, nes aprašomi tik pavieniai atvejai. Neretai stinga įrodymų, norint patvirtinti, jog konkretaus geno variantas lemia įprastą kintamą imunodeficitą.

PIRMINIO IMUNODEFICITO SIMPTOMAI IR KOMPLIKACIJOS KVĖPAVIMO ORGANUOSE

Sergančiųjų pirminiu imunodeficitu plaučių pažeidimas yra vienas svarbiausių bendrą paciento savijautą neigiamai veikiančių veiksnių, taip pat pagrindinė mirštamumo priežastis. Kvėpavimo ligų simptomai ir komplikacijos, sergant imunodeficitu, gali būti labai įvairios: viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (sinusų arba vidurinės ausies uždegimai), apatinių kvėpavimo takų pažeidimai (plaučių uždegimas, bronchektazės ir intersticinė plaučių liga). Plaučių infekcijos (arba kitos komplikacijos) yra reikšmingos, rodo pirminio imunodeficitu eigą, lemia prognozę. Kvėpavimo organų simptomai bei komplikacijos, sergant imunodeficitu, gali būti skirstomi į kelias grupes: kvėpavimo organų

infekcijos, kvėpavimo takų ligos, intersticinės plaučių ligos ir navikiniai plaučių pažeidimai (1 pav.).

PLAUČIŲ INFEKCIJOS, SERGANT PIRMINIU HUMORALINIŲ IMUNODEFICITU

Pagrindinis klinikinis pirminio humoralinio imunodeficitu simptomas yra dažnos bakterinės viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų infekcijos. Tyrimų duomenimis, pasikartojantis plaučių uždegimas nustatomas 75–84 proc. sergančiųjų įprastu kintamu imunodeficitu. Suformuluoti pagrindiniai išpėjamieji pirminio imunodeficitu simptomai suaugusiems asmenims: daugiau nei keturios antibiotikais gydytos infekcijos per vienerius metus (otitas, bronchitas, sinusitas arba pneumonija); pasikartojančios arba infekcinės ligos, kai reikia ilgalaikio priešbakterinio gydymo; keli sunkios infekcijos epizodai (osteomielitas, sepsis, meningitas); daugiau nei du kartus per pastaruosius trejus metus gydyta pneumonija; nebūdingų sukėlėjų arba nebūdingos lokalizacijos infekcinė liga; teigiama šeiminė pirminio imunodeficitu diagnozė.

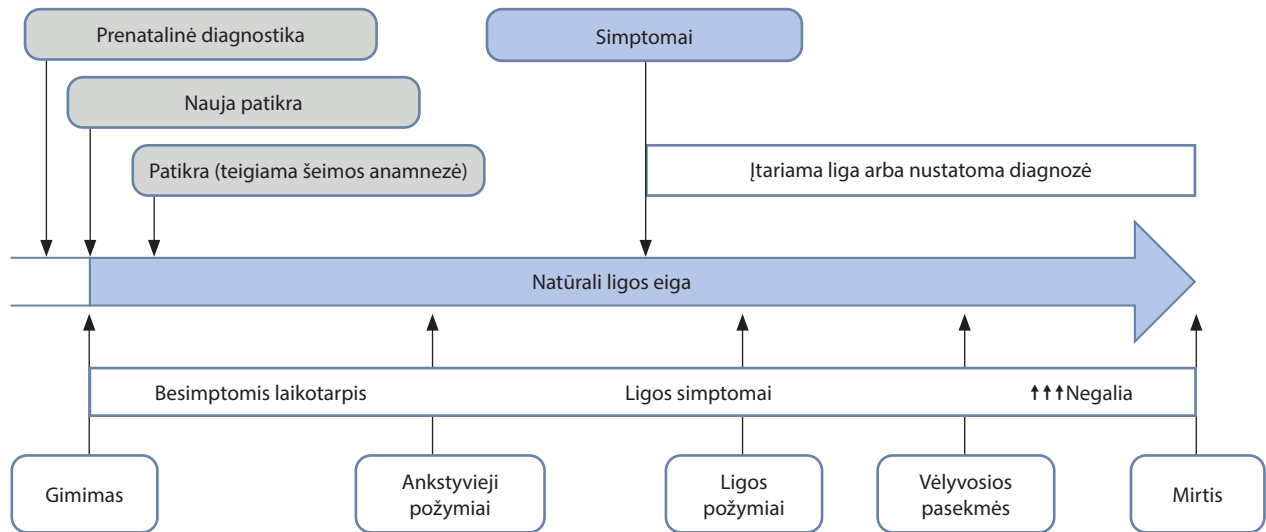
Dažniausiai nustatomi šie plaučių infekcijų sukėlėjai: *Streptococcus pneumoniae* ir *Haemophilus influenzae* (3 lentelė). Laiku atliekama diagnostika, gydymas (priešbakterinė profilaktika) ir pakeičiamoji terapija žmogaus normaliuoju Ig padeda sumažinti infekcijų dažnį bei pastarųjų sukeliamas ilgalaikes komplikacijas, pvz., nuolatinę kvėpavimo takų obstrukciją, bronchektazę, atelektazę ir kt.

Pirminio imunodeficitu simptomai, ypač išprovokuoti infekcijos, kvėpavimo organuose dažniausiai pastebimi ankstyvoje vaikystėje, tačiau neinfekcinės

3 lentelė. Patogeniniai mikroorganizmai, sukiantys kvėpavimo organų infekcines ligas, sergant imunodeficitu (pagal imuninės sistemos grandies vyraujančią pažeidimą)

Antikūnų imunodeficitai	T ir B ląstelių imunodeficitai	Fagocitozės deficitai	Komplemento deficitai
Bakterijos: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Streptococcus pneumoniae</i> • <i>Saphylococcus aureus</i> • <i>Haemophilus influenzae</i> • <i>Moraxella catarrhalis</i> • <i>Bordetella pertussis</i> • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (oportunistinės bakterijos) • <i>Mycoplasma</i> ir <i>Chlamydia</i> (nebūdingos bakterijos) Grybeliai: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Aspergillus</i> • <i>Scedosporium</i> Virusai: <ul style="list-style-type: none"> • Rinovirusas • <i>Herpes simplex virusas</i> • Citomegalo virusas 	Bakterijos: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Streptococcus pneumoniae</i> • <i>Saphylococcus aureus</i> • <i>Haemophilus influenzae</i> • <i>Moraxella catarrhalis</i> • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> • <i>Pneumocystis jiroveci</i> (oportunistinės bakterijos) • Nebūdingos mikobakterijos, taip pat BCŽ padermės Virusai: <ul style="list-style-type: none"> • Respiracinis sincitinis virusas • Adenovirusas • Paragripas 3 • Paramiksovirusas • Citomegalo virusas Grybeliai: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Aspergillus</i> • <i>Scedosporium</i> • <i>Candida</i> • <i>Histoplasma</i> • <i>Cryptococcus</i> 	Katalazę išskiriantys mikroorganizmai: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Burkholderia</i> • <i>Pseudomonas</i> • <i>Serratia</i> • <i>Staphylococcus aureus</i> Grybeliai: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Aspergillus</i> • <i>Nocardia</i>, • <i>Candida</i> Nebūdingos mikobakterijos: <ul style="list-style-type: none"> • BCŽ padermės 	Bakterijos: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Streptococcus pneumoniae</i> • <i>Neisseria sp.</i>

BCŽ – *Bacillus*, *Calmette-Guerin* bakterijos.



3 pav. Pirminio imunodeficito eiga ir diagnostikos galimybės [13]

komplikacijos paprastai pasireiškia ligai pažengus (3 pav.).

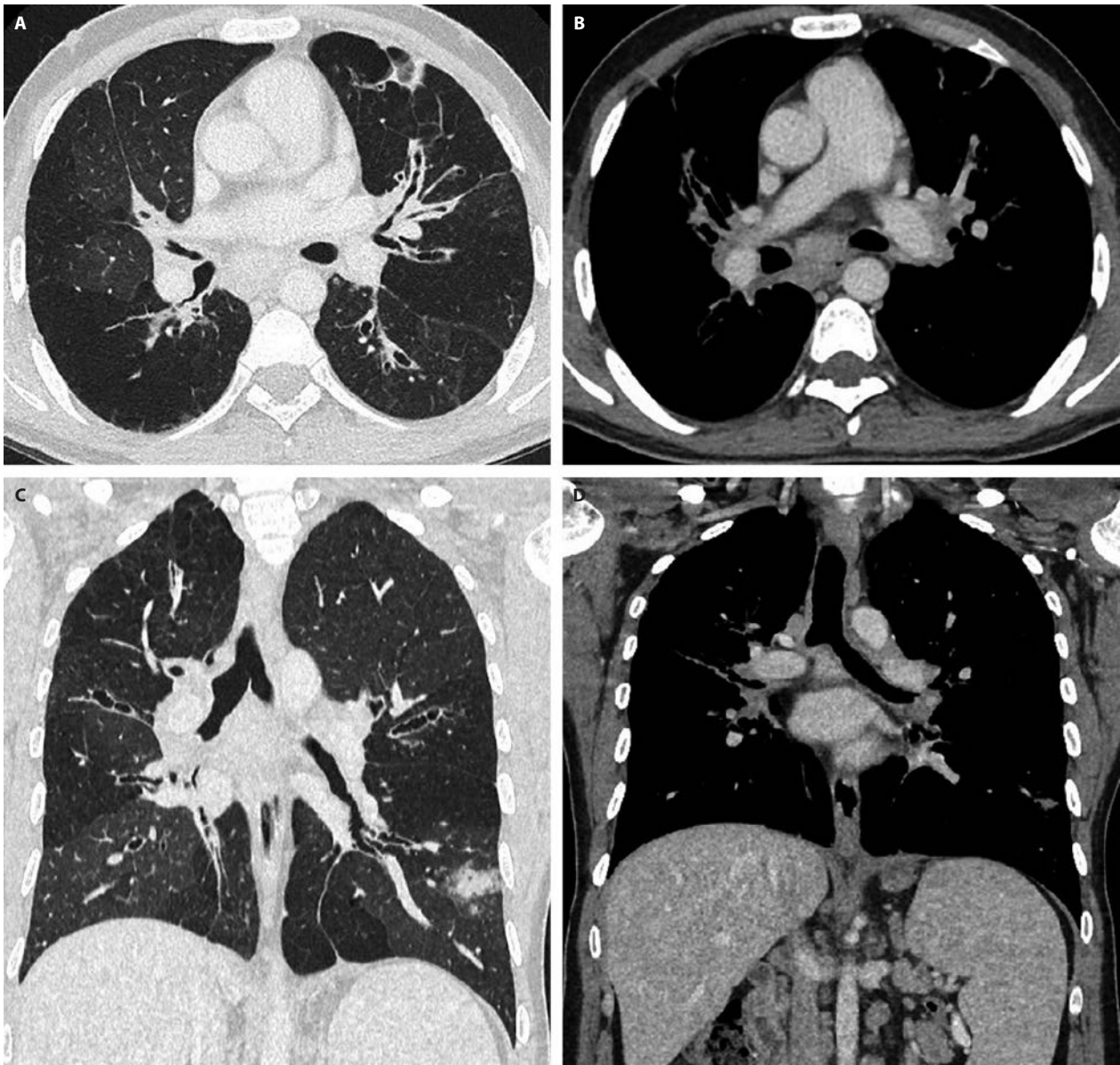
NEINFEKČINĖS KOMPLIKACIJOS PLAUČIUOSE, SERGANT PIRMINIU IMUNODEFICITU

Bronchektazės – tai nekontroliuojamų infekcijų apatiniuose kvėpavimo takuose pasekmė, dažnai nustatoma vėlai ir lemianti negrįžtamą kvėpavimo takų sienelių pažeidimą, spindžio išsiplėtimą bei aplinkinio plaučių audinio pokyčius. Bronchektazės dažnesnės sergant su X chromosoma susijusia hipogamaglobulinemija, manoma, dėl dažnų plaučių infekcijų ankstyvoje vaikystėje. Suaugus dviem trečdaliams sergančiųjų įprastu kintamu imunodeficitu nustatomos kvėpavimo takų uždegiminio pobūdžio komplikacijos, sienelių sustorėjimas, „oro spąstų“ fenomenas, bronchektazės ir antriniai mozaikinio parenchimos oringumo bei apimties pokyčiai (4A, C pav.). Minėti plaučių pokyčiai retai vargina sergančiuosius lengvos eigos pirminiu humoraliniu imunodeficitu, tokiu kaip selektyvus IgG deficitas ir kt. Histologinių tyrimų duomenys rodo, kad bronchektazės retai būna susijusios su kitomis plaučių komplikacijoms ir, greičiausiai, nėra sutrikusios imuninės reguliacijos pasekmė. Bronchektazės, dažniausiai cilindrinės ir varikozinės, matomos abipus, išplitusios difuziškai, labiau išreikštos vidurinėje arba apatinėse skiltyse, proksimaliniuose bronchuose. Kompiuterinės tomografijos tyrimas – svarbus diagnozuojant ir stebint ligos eigą. Šį tyrimą, kaip atrankinį, nustatant plaučių pažeidimą rekomenduojama atlikti visiems sergantiesiems humoraliniu imunodeficitu. Bronchektazės, esančios nustačius pirminės ligos diagnozę, susijusios su bloga prognoze, o ankstyva diagnozė ir laiku skiriamas gydymas yra sėkmingo ligos gydymo veiksnys. Vyrauja nuomonė, jog priešbakterinis gydymas ir pakeičiamoji terapija žmogaus normaliuoju Ig yra veiksminga bronchektazių vystymosi profilaktika

bei priemonė, galinti sulėtinti jų progresavimą. Histologinis bronchektazių vaizdas pateikiamas 5 pav.

Intersticinė plaučių liga – tai komplikacija, nustatoma sergantiesiems pirminiu humoraliniu imunodeficitu, paprastai diagnozuojama vėlyvose ligos stadijose.

Granuliozinė limfocitinė intersticinė plaučių liga – tai išskirtinė intersticinės plaučių ligos forma, susijusi su bloga plaučių funkcija bei didesniu mirštamumu. Jos skiriamasis bruožas yra granuliozės ir limfoidinės hiperplazija, nustatomi vaizdiniu tyrimu bei patvirtinami histologinio tyrimo metu. Granuliozinis uždegimas nustatomas ir kituose organuose [14]. Struktūriniai kvėpavimo takų pokyčiai arba intersticinė plaučių liga, imunodeficito klinikinės ir imunologinės charakteristikos yra panašios. Pastebima, jog intersticinė plaučių liga dažnesnė, sumažėjus T limfocitų pagalbininkų ir T citotoksinių limfocitų santykiui, esant didesniai IgM kiekiui serume, buvus autoimuninei anemijai arba trombocitopenijai bei jaunesniam amžiui. Be to, jai būdinga limfadenopatija, splenomegalija ir granuliozinis uždegimas ne tik plaučiuose, bet ir kepenyse, centriniuose kraujodaros organuose, limfmazgiuose. Bronchektazės dažniau stebimos vyresnio amžiaus asmenų grupėje, jos susijusios su dažnai pasikartojančiomis plaučių infekcijomis, mažesniu nei 700 ląstelių/ μ l limfocitų pagalbininkų kiekiu. Granuliozinė limfocitinė intersticinė plaučių liga susijusi su padidėjusia limfoproliferacinės ligos rizika. Jos vystymosi mechanizmas nėra aiškus, svarstoma ir virusinės infekcijos indukuoto pažeidimo svarba. Radiologiniai šios patologijos požymiai ir jų deriniai yra įvairūs. Krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos vaizduose matomas tarpuskiltelinių pertvarų sustorėjimas, įvairaus dydžio, dažniausiai perilimfogeniškai plintantys pavieniai ir dauginiai, besiliejęntys židiniai pokyčiai, konsolidacijos zonos ir matinio stiklo tankio pritemimo arba mozaikinio oringumo plotai. Dažna tarpuplaučio limfadenopatija, neretai matoma su nekrozės



4 pav. Pirminio imunodeficito komplikacijos plaučiuose: bronhektazės ir intersticinė plaučių liga. Kompiuterinės tomografijos vaizdai parenchimos (A, C) ir minkštųjų audinių (B, D) langų

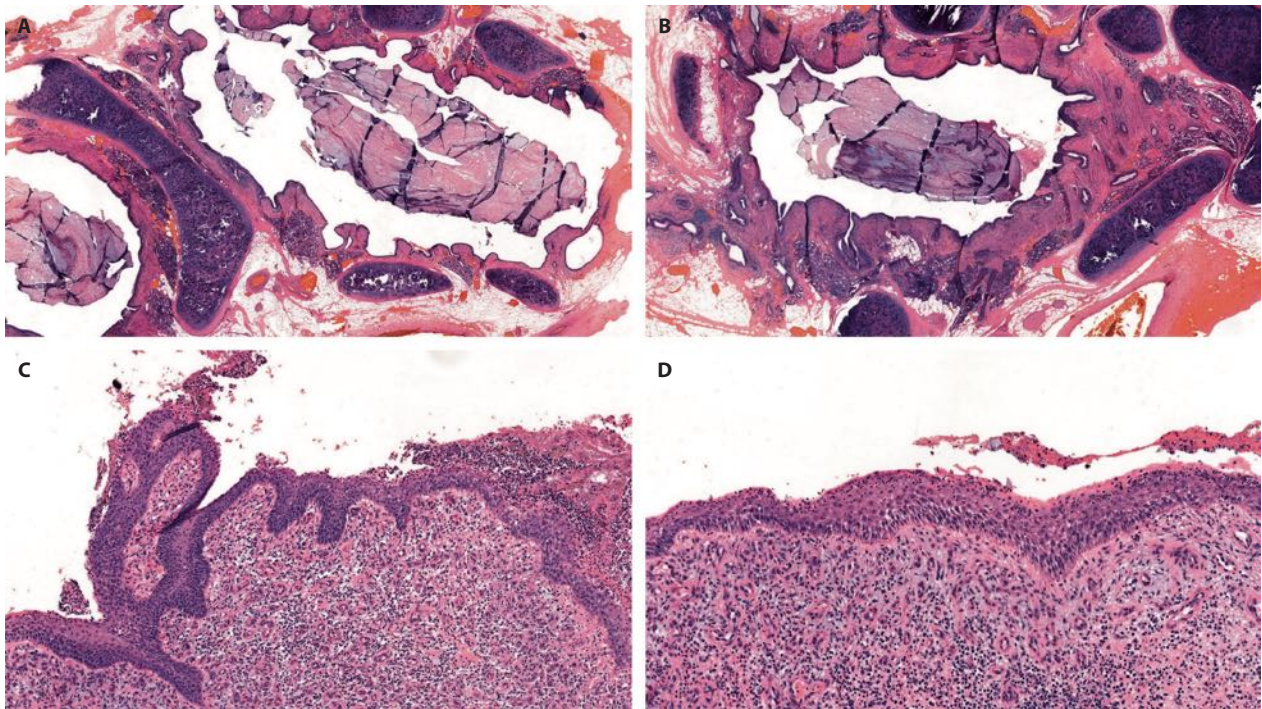
intarpais, padidėjusi blužnis ir subdiafragminės limfadenopatijos požymiai (4B, D pav.). Vėlesnėse stadijose gali būti nustatomi įvairaus laipsnio plaučių fibrozės ir plautinės hipertenzijos požymiai. Pagal vyraujantį požymių derinį pokyčiai dažniausiai diferencijuojami nuo nespecifinės intersticinės pneumonijos, sarkoidozės, hipersensityvaus pneumonito, organizuojančios pneumonijos, limfomos, granuliozinės limfocitinės intersticinės plaučių ligos ir, be abejo, infekcijos. Galutinei diagnozei svarbi bronchoskopija, vaizdo torakoskopija ir histologinis plaučių audinio tyrimas.

KVĖPAVIMO TAKŲ NAVIKAI IR KITOS KOMPLIKACIJOS

Limfoproliferacinės ligos ir limfoma daugiau nei 300 kartų dažnesnės sergant pirminiu humoraliniu

imunodeficitu nei bendroje populiacijoje. Dažna ne Hodžkino limfoma. Ji nustatoma apie 8 proc. sergančiųjų įprastu kintamu imunodeficitu. Dažna ir gerybinė limfoproliferacinė liga, parenchiminė limfoidinė plaučių hiperplazija. Obliteruojantis bronchiolitas, kvėpavimo organų amiloidozė, su IgG4 susijusi plaučių liga, kvėpavimo takų alerginės ligos, visos jos yra minimos kaip galimos pirminio humoralinio imunodeficito komplikacijos. 8–22 proc. sergančiųjų įprastu kintamu imunodeficitu nustatomos nenekrozuojančios granulomos, sarkoidozė arba į ją panaši liga [15]. Sergantiems astma dažniau nustatomas išskirtinis IgA arba įprastas kintamas imunodeficitas [16].

Granuliozinė limfocitinė intersticinė plaučių liga, išskirtinė intersticinės plaučių ligos forma, sergant pirminiu humoraliniu imunodeficitu, nustatoma remiantis

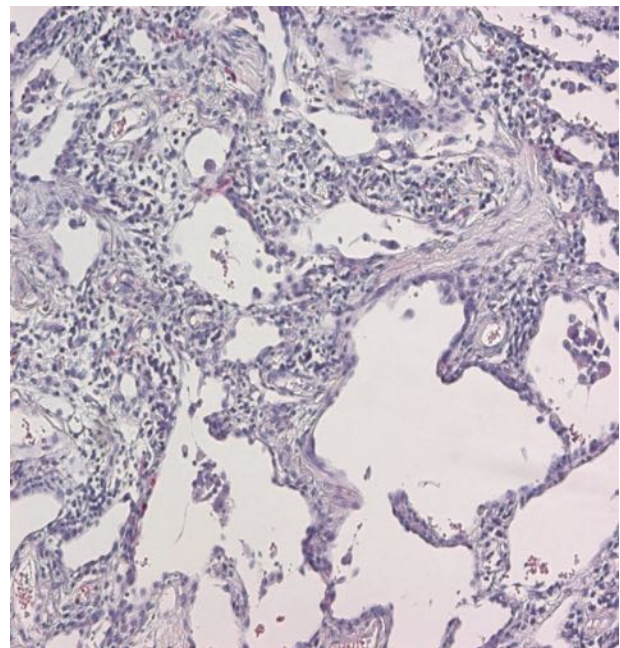


5 pav. Plaučių audinio histologija: A, B nuotraukose matomi išsiplėtę, gleivingu turiniu užpildyti bronchai (bronhektazės); C, D nuotraukose matomas bronhektazės ertmę išklodantis metaplastiškas daugiasluoksnis epitelis, po juo esantis granuliacinis audinys ir išreikšta mišri uždegiminė infiltracija, būdinga lėtiniam ir aktyviam uždegimui

5 lentelė. Granuliozinės limfocitinės intersticinės plaučių ligos histologija [2]

Pažeidimas	Dažnis (proc.)	Pagrindinis požymis
Limfocitinė intersticinė pneumonitas	100	Peribronchinė ir intersticinė limfocitinė infiltracija
Folikulinis bronchiolitas	100	Nodulinis peribronchialis arba intersticiumo uždegimas
Nenekrozuojanti granuloma	94	Gerai, vidutiniškai arba blogai suformuota, stebima nenekrozuojanti limfocitinė infiltracija
Organizuojanti pneumonija	88	Masson kūneliai arba kiti įprasti organizuojančios pneumonijos požymiai
Intersticinė fibrozė	75	Kolagenas, fibrozė

klinikiniais, radiologiniais ir histologiniais duomenimis, susijusi su limfocitų ir (arba) granulomų formavimusi plaučiuose, dažnai ir kituose organuose, todėl histologinis vertinimas šios ligos atveju yra ypač svarbus. Histologinis tyrimas rodo esančias nenekrozuojančias granulomas, kuriose dominuoja CD4+ žymenį turintys limfocitai, nerandama T reguliacinių limfocitų. Jos geriau arba blogiau suformuotos apatinėse plaučių dalyse, lydimos intersticinio uždegimo. Be to, plaučių intersticinio audinio remodeliacija ir fibrozė nustatoma beveik pusei sergančiųjų granuliozine limfocitine intersticine plaučių liga. 5 lentelėje pateikiami būdingi granuliozinės limfocitinės intersticinės plaučių ligos histologiniai požymiai, o jų vaizdai – 6 pav.



6 pav. Plaučių audinys su vidutiniškai išreikšta limfocitine infiltracija (idiopatinė limfoidinė intersticinė pneumonija)

Plaučių komplikacijoms, sergant pirminiu humoraliniu imunodeficitu, gydyti reikalingos įvairios priemonės. Žvelgiant į ligos prigimtį, limfocitų kiekio arba funkcijos pažeidimus, sisteminio uždegimo savitumus, teigiama, jog imunomoduliacinis ir (arba) imunosupresinis gydymas yra naudingas. Gydymo galimybes pateikiamos 6 lentelėje.

Pulmonologija ir alergologija

APIBENDRINIMAS

Pirminio humoralinio imunodeficitu patogenezė yra daugialypė. Ligai išsivystyti svarbūs genetiniai pokyčiai ir aplinkos veiksniai. Imunodeficitui būdingos ne tik dažnai pasikartojančios arba sunkios kvėpavimo organų infekcijos, tačiau ir neinfekcinės komplikacijos, tokios kaip bronhektazės, intersticinė plaučių liga, limfoproliferacinės, navikinės bei autoimuninės ligos. Komplikacijos lemia neįgalumą ir yra pagrindinės mirštamumo priežastys. Informacija apie pirminį humoralinį imunodeficitą ir supratimas apie šios ligos vystymosi mechanizmus padeda įvairių specialybių gydytojams anksti atpažinti klinikinius imunodeficitu simptomus, laiku diagnozuoti ligą ir skirti tinkamą gydymą. Pakeičiamoji terapija žmogaus normaliuoju Ig, priešbakterinis infekcijų gydymas, skiriamas laiku, yra būtinas, sergantiesiems pirminiu humoraliniu imunodeficitu nustčius plaučių komplikacijas. Stebima, kad šis gydymas padeda koreguoti sutrikusius procesus, kurie ilgainiui gali negrįžtamai pažeisti plaučius ir sukelti kvėpavimo nepakankamumą. Ekspertai pabrėžia, jog plaučių ligų atrankos tyrimai yra rekomenduojami kiekvienam segančiajam humoraliniu imunodeficitu, o nustčius pokyčius – būtina laiku atliekama plaučių komplikacijų diferencinė diagnostika, gydymas bei ilgalaikė stebėseną. Tai gali padėti atitolinti neigiamas ligos baigtis. Daugiadalykis konsultavimas yra būtinas, įtarus arba nustčius tokias neinfekcines komplikacijas, kaip limfoproliferacija, granuliozinė limfocitinė intersticinė plaučių liga, autoimuninės kraujodaros organų ligos ir t. t., nes tik tai leis priimti palankius terapinius sprendimus ligos keliamai naštai sumažinti.

LITERATŪRA

- Boyle JM, Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *J Clin Immunol.* 2007;27(5):497–502.
- Baumann U, Routes JM, Soler-Palacín P, Jolles S. The Lung in Primary immunodeficiencies: new concepts in infection and inflammation. *Front Immunol.* 2018;9:1837.
- Chen Y, Stirling RG, Paul E, Hore-Lacy F, Thompson BR, Douglass JA. Longitudinal decline in lung function in patients with primary immunoglobulin deficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(6):1414–7.
- Casal A, Riveiro V, Suárez-Antelo J, Ferreira L, Rodríguez-Núñez N, Lama A, et al. Pulmonary manifestations of primary humoral deficiencies. *Can Respir J.* 2022;2022:7140919.
- Jesenak M, Banovcin P, Jesenakova B, Babusikova E. Pulmonary manifestations of primary immunodeficiency disorders in children. *Front Pediatr.* 2014;2:77.
- Patel SY, Carbone J, Jolles S. The expanding field of secondary antibody deficiency: causes, diagnosis, and management. *Front Immunol.* 2019;10:33.
- Ghafoor A, Joseph SM. Making a diagnosis of common variable immunodeficiency: a review. *Cureus.* 2020;12(1):e6711.
- Bogaert DJ, Dullaers M, Lambrecht BN, Vermaelen KY, De

6 lentelė. Plaučių komplikacijų, sergant pirminiu humoraliniu imunodeficitu, gydymo galimybės [17]

Komplikacija	Gydymas
Hipogamaglobulinemija	Pakeičiamoji terapija imunoglobulinais (po oda, į veną) Vakcinacija
Infekcijos	Priešmikrobinis gydymas ir profilaktika
Bronhektazės	Įkvepiamieji gliukokortikoidai ir ilgo veikimo bronchus plečiamieji vaistai Imunoglobulino dozės padidinimas (IgG ≥ 10 g/l kiekis serume) Priešbakterinis gydymas, pvz., azitromicinas 250–500 mg/p 3 k./sav. Plaučių fizioterapija
Astma	Įkvepiamieji gliukokortikoidai ir ilgo veikimo bronchus plečiamieji vaistai
Folikulinis bronchiolitas	Įkvepiamieji gliukokortikoidai ir ilgo veikimo bronchus plečiamieji vaistai
Intersticinė plaučių liga Granuliozinė limfocitinė intersticinė plaučių liga	Imunoglobulino dozės padidinimas (IgG ≥ 10 g/l kiekis serume) Sisteminiai gliukokortikoidai Rituksimabas su azatioprinu arba mofetilio mikofenolatu Ciklosporinas, metotretsatas, ciklofosfamidai arba hidroksochlorokvinas
Granuliozinė liga	Prednizolonas ir (arba) infliksimabas
Limfoma arba navikas	Chemoterapija, taikinių arba spindulių terapija
Specifinė monogeninė	Abataceptas, esant LRBA deficitui
Ekspirimentinis gydymas	Plaučių arba kamieninių ląstelių transplantacija

IgG – imunoglobulinas G, LRBA – genas, koduojantis kovalentiškai su lipidais besijungiantį ląstelės paviršiaus baltymą (angl. *lipopolisaccharide responsive beige-like anchor protein*).

Baere E, Haerynck F. Genes associated with common variable immunodeficiency: one diagnosis to rule them all? *J Med Genet.* 2016;53(9):575–90.

- Sathkumara HD, De Silva NR, Handunnetti S, De Silva AD. Genetics of common variable immunodeficiency: role of transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor. *Int J Immunogenet.* 2015;42(4):239–53.
- Fekrvand S, Khanmohammadi S, Abolhassani H, Yazdani R. B- and T-cell subset abnormalities in monogenic common variable immunodeficiency. *Front Immunol.* 2022;13:912826.
- Izawa K, Martin E, Soudais C, Bruneau J, Boutboul D, Rodriguez R, et al. Inherited CD70 deficiency in humans reveals a critical role for the CD70-CD27 pathway in immunity to Epstein-Barr virus infection. *J Exp Med.* 2017;214(1):73–89.
- Gupta S, Pattanaik D, Krishnaswamy G. Common variable immune deficiency and associated complications. *Chest.* 2019;156(3):579–93.
- Lindgren ML, Kobrynski L, Rasmussen SA, Moore CA, Grosse SD, Vanderford ML, et al. Applying public health strategies to primary immunodeficiency diseases: a potential approach to genetic disorders. *MMWR Recomm Rep.* 2004;53(RR-1):1–29.
- Hurst JR, Verma N, Lowe D, Baxendale HE, Jolles S, Kelleher P, et al. British lung foundation/United Kingdom primary immunodeficiency network consensus statement on the definition, diagnosis, and management of granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease in common variable immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:938–45.
- Bouvier D, Mouthon L, Brillet PY, Kambouchner M, Ducroix JP, Cottin V, et al. Granulomatosis-associated common variable immunodeficiency disorder: a case-control study versus sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2013;41(1):115–22.
- Urm SH, Yun HD, Fenta YA, Yoo KH, Abraham RS, Hagan J, Juhn YJ. Asthma and risk of selective IgA deficiency or common variable immunodeficiency: a population-based case-control study. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(8):813–21.
- Fevang B. Treatment of inflammatory complications in common variable immunodeficiency (CVID): current concepts and future perspectives. *Expert Rev Clin Immunol.* 2023;19(6):627–38.