

Katariina Huhtala

YLEINEN VAIHTELEVA IMMUUNIPUUTOSTAUTI (CVID) JA SEN LIITÄNNÄISSAIRAUDET

Syventävien opintojen kirjallinen työ
Kevätlukukausi 2023

Katariina Huhtala

YLEINEN VAIHTELEVA IMMUUNIPUUTOSTAUTI (CVID) JA SEN LIITÄNNÄISSAIRAUDET

Turun yliopisto
Sisätaudit
Kevätlukukausi 2023
Ohjaaja: Hannu Järveläinen

Infektiot ovat osa normaalia ihmisen elämää. On kuitenkin tapauksia, joissa yksilö sairastuu normaalia useammin infektioihin tai joissa infektiot ovat epätyypillisiä, jolloin tulisi epäillä immuunipuutostautia. Immuunipuutostaudit ovat ryhmä sairauksia, joissa elimistön kyky torjua infektioita on heikentynyt. Ne luokitellaan aiheuttajan perusteella primaarisiin ja sekundaarisiin ryhmiin. Primaarisista immuunipuutostaudeista yleisin on yleinen vaihteleva immuunipuutostauti eli CVI-tauti (common variable immunodeficiency, CVID). Tässä kirjallisuuskatsauksessa käsitellään ensin primaareja immuunipuutostauteja yleisellä tasolla, minkä jälkeen keskitytään CVI-tautiin. Katsauksessa selvitetään, miten yleinen CVI-tauti on, mitä sen patogeneesistä tiedetään, miten se diagnosoidaan, miten sitä hoidetaan ja millainen ennuste sitä sairastavilla potilailla on. Lopuksi käydään läpi CVI-tautiin liittyviä liitännäissairauksia.

Tutkimusaineistona on käytetty CVI-tautia koskevia tutkimusartikkeleita, jotka on haettu PubMed-tietokannasta. Lisäksi tietoa on hankittu Suomen Lääkärilehdessä ja Aikakauskirja Duodecimissa julkaistuista katsausartikkeleista, UpToDate.com- ja Terveysportti.fi-tietokannoista sekä eurooppalaisen immuunipuutosten järjestön (ESID) rekisteristä.

CVI-tauti on heterogeeninen sairaus, jonka geneettinen kuva ja ilmiasu vaihtelevat. Tämän vuoksi taudin tunnistaminen on haastavaa ja diagnoosi viivästyy yleensä useilla vuosilla. CVI-tautiin liittyy myös useita vakavia liitännäissairauksia, kuten eri keuhkosairauksia ja syöpiä, jotka ovat potilaiden yleisimpiä kuolinsyitä. Taudin esiintyvyys on Suomessa yleisempää kuin keskimäärin muualla maailmassa, mutta aiheeseen liittyvää suomenkielistä kirjallisuutta on kuitenkin julkaistu rajallisesti. Parantamalla kliinikoiden tietoisuutta CVI-taudista sitä voitaisiin tunnistaa paremmin, jolloin diagnoosi- ja hoitoviive lyhenisivät ja potilaiden ennuste paranisi.

Avainsanat: yleinen vaihteleva immuunipuutostauti, CVI-tauti, CVID

SISÄLLYS

1. JOHDANTO	1
2. PRIMAARINEN IMMUUNIVAJAVUUS	2
2.1 Yleisyys	2
2.2 Oireet, diagnostiikka ja hoito	2
3. YLEINEN VAIHTELEVA IMMUUNIPUUTOSTAUTI (CVID)	3
3.1 Yleisyys	3
3.2 Genetiikka	4
3.3 Diagnostiikka	4
3.4 Hoito	5
3.5 Ennuste	5
4. CVID:N LIITÄNNÄISSAIRAUDET	5
4.1 Infektiot	5
4.2 Keuhkosairaudet	6
4.3 Autoimmuunisairaudet	6
4.3.1 Hematologiset autoimmuunisairaudet	7
4.3.2 Ruoansulatuskanavan autoimmuunisairaudet	7
4.3.3 Reumasairaudet	7
4.3.4 Ihotaudit	7
4.4 Ruoansulatuskanavan sairaudet	7
4.5 Syöpä	8
5. POHDINTA	8
LÄHTEET	10

1. Johdanto

Infektiot kuuluvat ihmisen normaaliin elämään. Aikuisille on normaalia sairastaa useita ylähengitystieinfektioita vuodessa ja päivähoidossa olevat lapset voivat normaalisti sairastaa jopa 10 infektiota vuodessa (Helminen ja Viskari 2022). Yksilön normaaliin infektiotilanteeseen vaikuttavat monet hänen ominaisuutensa kuten ikä, anatomia, perussairaudet, elämäntavat ja ympäristö. Mikäli potilas on sairastanut poikkeuksellisen paljon tai poikkeuksellisen vakavia infektioita, tulisi epäillä poikkeavaa infektiotilannetta ja immuunipuutostautia. (Hautala ja Seppänen 2021.) Immuunipuutostaudit ovat joukko sairauksia, joissa elimistön kyky puolustautua infektioita vastaan on heikentynyt. Ne jaetaan aiheuttajan perusteella primaarisiin ja sekundaarisiin immuunipuutostautteihin. (Kainulainen ja Seppänen 2011.)

Yleinen vaihteleva immuunipuutostauti (common variable immunodeficiency, CVID) on yleisin primaarinen immuunipuutostauti (Kainulainen ja Seppänen 2011, Gathmann ym. 2014). Se käsittää heterogeenisen joukon sairauksia, joissa elimistön kyky tuottaa vasta-aineita eli immunoglobuliineja on häiriintynyt ja puolustautuminen taudinaiheuttajia vastaan on täten heikentynyt (Resnick ym. 2012). Tämä voi johtaa toistuviin tai vakaviin infektioihin ellei tautia tunnusteta ajoissa (Chapel 2012). CVI-tautia hoidetaan immunoglobuliinikorvaushoidolla (Kainulainen ja Seppänen 2011). Lisäksi tautiin liittyy useita liitännäissairauksia, jotka vaativat immunoglobuliinihoidon lisäksi kohdennettua hoitoa (Gathmann ym. 2014). CVI-tauti on ilmiänsuhtaan ja genetiikaltaan monimuotoinen, minkä vuoksi potilaiden tunnistaminen on haastavaa ja diagnoosi viivästyy keskimäärin noin 6–7 vuotta (Resnick ym. 2012).

CVI-taudista on julkaistu rajallisesti suomenkielistä kirjallisuutta, vaikka taudin esiintyvyys on Suomessa yleisempää kuin keskimäärin muualla maailmassa (Selenius ym. 2017). Tämän tutkielman tavoitteena on koota yhteen, mitä CVI-taudista tiedetään, milloin sitä tulisi epäillä ja mitä liitännäissairauksia siihen liittyy. Kliinikoiden CVI-tautia koskevien tietojen lisääntyessä nämä potilaat tunnustetaan aikaisemmin, jolloin diagnoosi- ja hoitoviive lyhenevät ja potilaiden eliniän ennuste paranee (Helminen ja Viskari 2022).

2. Primaarinen immuunivajavuus

Immuunivajavuustilat ovat joukko sairauksia, joissa elimistön kyky torjua infektioita on heikentynyt. Ne voidaan jakaa aiheuttajansa perusteella kahteen ryhmään, primaarisiin ja sekundaarisiin tautimuotoihin, joista sekundaariset eli ulkoisista tekijöistä johtuvat ovat yleisempiä. (Kainulainen ja Seppänen 2011). Sekundaarisia aiheuttajia ovat muun muassa HIV-infektio, maligniteetit ja autoimmuunisairaudet (Hautala ja Seppänen 2021).

Primaarinen immuunivajavuus (primary immunodeficiency, PI) johtuu immuunijärjestelmän synnynnäisestä eli geneettisestä häiriöstä. Tämän seurauksena immuunivasteen toiminta tai säätely häiriintyvät saaden aikaan immuunijärjestelmän puutoksen ja edelleen infektioalttiuden lisääntymisen. Infektioalttiuden lisäksi primaarisiin immuunivajavuuksiin liittyy usein liitännäissairauksia, kuten autoimmuunitauteja, tai kohonnut syöpäriski. (Kainulainen ja Seppänen 2011.)

Primaarisiksi immuunivajavuudeksi luokitellaan useita eri sairauksia, joita yhdistää synnynnäinen immuunipuutoksen häiriö, mutta geenivariantit ja sairauksien kliininen kuva voivat erota toisistaan merkittävästi. Toisaalta sairauksien ilmiäisy voi olla myös yhteneväinen, vaikka geenimutaatiot eroaisivat merkittävästi (Grönholm ja Seppänen 2020). Monimuotoinen kliininen kuva vaikeuttaa sairauksien diagnostiikkaa, ja diagnostiikan apuvälineiksi määritellyistä varoitusmerkeistä huolimatta osa potilaista jää tunnistamatta tai heidän diagnoosinsa viivästyy merkittävästi (MacGinnitie ym. 2011).

Ihmisen genomissa on noin 1800–2000 geeniä, joiden tiedetään liittyvän immuunipuolustukseen. Vuoteen 2019 mennessä on löydetty 430 geeniä, joissa tapahtuneiden mutaatioiden vuoksi on syntynyt primaariseen immuunivajavuuteen luokiteltavaksi sopiva sairaus. (Tangye ym. 2020). Suurin osa PI-taudeista johtuu perityistä puutoksista immuunijärjestelmässä, mutta nämä tekijät voivat olla myös hankittuja (McCusker ym. 2018). Primaariset immuunivajavuudet luokitellaan lisäksi yhdeksään eri alakategoriaan immuunijärjestelmän häiriöiden ja oireiden perusteella (Tangye ym. 2020). Yleisin näistä luokista on vasta-ainepuutokset eli B-solujen toiminnalliset tai määrälliset puutokset, joita sairastaa 50,2 % eurooppalaisista PI-potilaista. Myös CVI-tauti luokitellaan osaksi vasta-ainepuutoksia. (ESID reporting website. www.esid.org).

2.1 Yleisyys

Eurooppalaisen immuunipuutosten järjestön (ESID:n) rekisterissä varmistettua primaarista immuunivajavuutta sairasti 29517 potilasta joulukuussa 2022. Esiintyvyys eri maissa vaihtelee suuresti. Euroopan korkein esiintyvyys on Slovakiassa (13,13 : 100 000 asukasta). Ranskassa esiintyvyys on 9,42 : 100 000 asukasta, Saksassa 4,41 ja Espanjassa 1,61. (ESID reporting website. www.esid.org). Suomen tilastoja ei ole saatavilla, sillä meillä ei ole koko maan kattavaa rekisteriä kyseisistä potilaista, mutta esiintyvyydeksi on arvioitu noin 12 : 100 000 (Hautala ja Seppänen 2021). Samansuuntaisia lukuja saadaan myös Pirkanmaan infektio- ja tartuntatauti- ja immunologian yksikön primaarista immuunivajavuutta sairastavien potilaiden esiintyvyydestä, jonka arvioidaan olevan noin 14 : 100 000. Esiintyvyys kasvaa jatkuvasti, sillä potilaita osataan tunnistaa entistä paremmin sairauden tietoisuuden lisääntymisen myötä. (Helminen ja Viskari 2022).

2.2 Oireet, diagnostiikka ja hoito

Primaarinen immuunivajavuus on monimuotoinen tautiryhmä, mutta näitä sairauksia yhdistää alentuneen immuunipuutoksen vuoksi lisääntynyt infektiotalttius (McCusker ym. 2018). ESID:n rekisteristä tehdystä tutkimuksessa ilmenee, että 77 %:lla potilaista taudin ensioire on infektio ja 68 %:lla potilaista tauti oireilee vain alentuneena infektiokerkkytenä (Thalhammer ym. 2021). Tauti voi puhjeta missä iässä tahansa (McCusker ym. 2018), mutta yleisimmin oireet alkavat alle 16-vuotiaana (75 % potilaista) ja alle 10 %:lla yli 40-vuotiaana (Thalhammer ym. 2021).

Epäily primaarisesta immuunivajavuudesta tulisi herätä, mikäli potilaalla on toistuvia vaikeasteisia, kroonisia tai märkäisiä infektioita (esim. keuhkokuume), huono hoitovaste infektiin tai epätyypillisiä taudinaiheuttajia (Kainulainen ja Seppänen 2011). Lisäksi primaarinen immuunivajavuus on pidettävä mielessä, mikäli potilaalla on autoimmuuni- tai autoinflammatorisia oireita infektion lisäksi tai mikäli suvussa on poikkeavaa infektiot historiaa tai jo todettu immuunivajavuus (Helminen ja Viskari 2022).

Primaareihin immuunivajavuuksiin on liitetty merkittävästi lisääntynyt kuolleisuus, ja ne ovat hoitamattomina tappavia, minkä vuoksi niiden tunnistaminen ja hoito ovat tärkeitä (Lankisch ym. 2015). Diagnostiset kokeet ja hoito ovat monitahoisia ja riippuvat hoidettavasta taudista (McCusker ym. 2018). Suomessa PI-tautien diagnostiikka ja hoito toteutetaan yliopisto- ja keskussairaaloilla (Hautala ja Seppänen 2021).

3. Yleinen vaihteleva immuunipuutostauti (CVID)

Yleinen vaihteleva immuunipuutostauti (common variable immunodeficiency eli CVID) on yleisin primaarinen immuunivajavuustauti. Se on heterogeeninen sairaus, jossa potilaalla on normaalia matalampi seerumin immunoglobuliinien pitoisuus eli hypogammaglobulinemia (Yazdani ym. 2020). Heterogeeninen tauti viittaa siihen, että CVID koostuu useista sairauksista, jotka poikkeavat toisistaan geneettisesti ja oirekuvaltaan (Kainulainen ja Seppänen 2011). Puhuttaessa CVID-taudista voitaisiinkin puhua tautiryhmästä. Tauti on yhtä yleinen miehillä ja naisilla (Cunningham-Rundles 2019).

Taudin aiheuttajia ovat muun muassa erilaiset geneettiset tekijät ja ympäristö, minkä vuoksi myös taudin kliininen ja laboratoriotulokset osoittavat vaihtelevaa ilmiäisyä (Tangye ym. 2020). Alentuneen veren immunoglobuliinipitoisuuden vuoksi puolustautuminen taudinaiheuttajia vastaan on heikentynyt ja potilailla on useimmiten toistuvia infektioita (Kainulainen ja Seppänen 2011). CVID:tä tulisikin epäillä, mikäli potilaalla on toistuvia bakteeriperäisiä ylähengitystieinfektioita (Uzzan ym. 2016). Toistuvien infektioiden lisäksi potilailla on kohonnut riski sairastua vaikeita infektioita (Chapel ym. 2012). Lisäksi potilailla on usein muita immunologisia puutoksia, kuten autoimmuuniperäisiä sytopenioita, T-lymfosyyttien epänormaalia toimintaa sekä polyklonaalista lymfoproliferaatiota (Pikkarainen ym. 2019).

3.1 Yleisyys

Taudin esiintyvyys vaihtelee suuresti eri maiden välillä. Tätä selittänee muun muassa se, että diagnostiset kriteerit eivät ole yhteneviä eri maissa (Selenius ym. 2017). Kokonaisprevalenssi

maailmalla on arvioitu olevan 2–4 : 100 000 (Gathmann ym. 2014). Suuren esiintyvyyden vuoksi CVID voidaan laskea kliinisesti merkittäväksi immuunipuutostaudiksi (Resnick ym. 2012). Suomessa ei ole koko maan kattavaa CVID-rekisteriä, mutta on arvioitu, että CVID:n esiintyvyys on 6,9 : 100 000 asukasta, eli huomattavasti korkeampi kuin keskimäärin maailmassa. Taustalla lienee lähinnä maantieteellisistä syistä aiheutuva suomalaisen väestön geneettinen eristäytyminen ja perustajavaikutus. (Selenius ym. 2017.)

3.2 Genetiikka

Yleinen vaihteleva immuunipuutostauti koostuu useammasta eri sairaudesta, joita yhdistää samankaltaiset seerumin vasta-ainepuutokset, mutta jotka ovat etiologialtaan erilaisia (Gereige ja Maglione 2019). Synnyntäisen immuunipuutoksen häiriön vuoksi CVID-potilaat eivät kykene tuottamaan immunoglobuliineja normaalisti. Taustalla on joko normaali tai poikkeavan alhainen määrä B-lymfosyyttejä veressä. (Kainulainen ja Seppänen 2011).

CVID on tunnistettu ensimmäisen kerran vuonna 1953, mutta tutkimuksista huolimatta taudin geneettiset ja muut aiheuttajat ovat edelleen epäselviä suurimmalla osalla potilaista (Resnick ym. 2012). Noin 90 %:lla CVID-potilaista ei ole suvussa muita sairastuneita, mutta puolestaan noin 10 %:lla on suvussa ainakin yksi henkilö, joka sairastaa joko CVI-tautia, selektiivistä IgA puutosta, IgG:n alaluokan puutosta, vasta-ainepuutosta tai relatiivista hypogammaglobulinemiaa, ja periytyvyys on ollut sekä autosomaalisesti dominoivaa että resessiivistä (Cunningham-Rundles 2022). CVI-tautia aiheuttavia geenejä on löydetty useita, mutta nämä on pystytty yhdistämään vain muutamiin CVID-tapauksiin (Gathmann ym. 2014). Näissä muutamissa harvoissa tapauksissa CVID on liitetty autosomaalisiin resessiivisiin mutaatioihin muun muassa B-lymfosyyttien CD19 ja CD20 antigeeneissä, sekä ICOS, BAFF ja CD81 soluissa (Resnick ym. 2012).

3.3 Diagnostiikka

CVID:n diagnoosia varten on olemassa ESID/PAGID tekemät kriteerit, joiden perusteella voidaan arvioida, onko diagnoosi mahdollinen tai todennäköinen (Pikkarainen ym. 2019). CVID on todennäköinen, jos seerumin IgG-, IgA- ja/tai IgM-luokan immunoglobuliinien pitoisuudet ovat alentuneet. CVID on puolestaan mahdollinen, jos ainoastaan IgG-luokan immunoglobuliinin pitoisuus on alentunut. Lisäksi molemmissa tapauksissa oireiden on alettava aikaisintaan kahden vuoden iässä, rokotevasteen on oltava puutteellinen ja sekundaariset syyt hypogammaglobulinemialle ovat poissuljettu. (ESID reporting website www.esid.org.)

CVID voi puhjeta missä iässä tahansa, mutta yleensä sen aiheuttamat oireet alkavat nuoruusiässä (Kainulainen ja Seppänen 2011). Diagnoosi tehdään keskimäärin 20–40 ikävuoden välillä (Cunningham-Rundles 2010). Miehillä diagnoosiin päästään nuorempana, keskimäärin 30-vuotiaana, kun taas naisilla keskimäärin 33.5-vuotiaana. Alle 20 % tehdyistä diagnooseista saadaan ennen potilaan 20 ikävuotta. (Resnick ym. 2012.) Yläikärajaa diagnoosille ei ole ja Suomessa Pirkanmaalla vanhin diagnoosin saanut potilas on ollut yli 80-vuotias (Helminen ja Viskari 2022). Taudin laajakirjoisen kliinisen kuvan vuoksi diagnoosin asettaminen viivästyy yleensä noin 6–7 vuotta (Resnick ym. 2012).

Erotusdiagnostiikassa on huomioitava viivästynyt B-solujen kypsyminen sekä ohimenevä hypogammaglobulinemia, minkä vuoksi CVID-diagnoosi voidaankin asettaa vasta aikaisintaan

toisen ikävuoden jälkeen. Lisäksi sekundaarisesta syystä johtuva hypogammaglobulinemia sekä muut B-soluvajavuudet on poissuljettava ennen diagnoosia (Kainulainen ja Seppänen 2011). Suomessa tautia epäillessä seerumin vasta-ainepitoisuudet voidaan mitata jo perusterveydenhuollossa, mutta diagnoosin asettaminen ja hoito on keskitetty ensisijaisesti yliopistosairaaloihin (Kainulainen ja Seppänen 2011).

3.4 Hoito

CVID-potilaiden hoito perustuu immunoglobuliinikorvaushoitoon, jonka avulla pyritään pitämään seerumin IgG-pitoisuus normaalilla tasolla. Suomessa korvaushoito toteutetaan joko kerran viikossa ihon alle annosteltuna tai 3–4 viikon välein suonensisäisesti annettuna (Kainulainen ja Seppänen 2011).

Immunoglobuliinikorvaushoito vähentää infektioiden määrää, mutta se ei suojaa ei-infektiivisiltä liitännäissairauksilta kuten keuhkosairauksilta tai autoimmuunisairauksilta. Seurannassa erityisen tärkeää on IgG-tasojen lisäksi seurata mahdollisten liitännäissairauksien ilmaantumista. Tämä toteutetaan esimerkiksi keuhkojen toimintakokeilla ja ohutleikekuvantamisella. (Kainulainen ja Seppänen 2011.)

3.5 Ennuste

Quinti ym. 2012 tekemässä tutkimuksessa miespuoliset CVID-potilaat menehtyivät keskimäärin 53-vuotiaina ja naispuoliset 54-vuotiaina. Potilaiden ennusteen kannalta immunoglobuliinikorvaushoidon nopea aloitus on edullista, sillä matala seerumin IgG-pitoisuus on liitetty korkeaan kuolleisuuteen. Potilaiden eliniänodote on kuitenkin parantunut vuosien aikana immunoglobuliinikorvaushoidon ja tehokkaampien antibioottihoitojen ansiosta ja suuri osa potilaista elää normaalia elämää immunoglobuliinikorvaushoidon turvin. (Resnick ym. 2012.)

4. CVID:n liitännäissairaudet

4.1 Infektiot

Immuunipuutostaudeille ominaiseen tapaan CVID-potilaan immuunipuolustus on normaalia heikompi, mikä altistaa infektiolle. Infektiot ovatkin merkittävin ja yleisin CVID:n liitännäissairaus ja noin 30 %:lla potilaista infektiot ovat CVID:n ainoa ilmenemismuoto (Resnick ym. 2012). Ylähengitysteitä affisioivat keuhko- ja poskiontelotulehdukset ovat yleisimpiä CVID-potilaiden infektiota (Kainulainen ja Seppänen 2011). Nämä ovat yleensä toistuvia ja useimmiten myös CVID:n ensimmäisiä oireita (Oksenhendler ym. 2008).

CVID-potilailla esiintyy myös ruoansulatuskanavan infektiota, muun muassa giardiaasi-, campylobakteeri- ja salmonellainfektiota (Oksenhendler ym. 2008). Hiljattain norovirus on myös yhdistetty CVID:iin ja siihen liittyviin infektioiden. Helikobakteeri-infektiot ovat puolestaan yhtä yleisiä CVID-potilailla ja normaaliväestössä. Tätä selittänee CVID-potilaiden toistuvat antibioottikuurit muihin infektioiden. (Uzzan ym. 2016.) Osalla CVID-potilaista tavataan opportunisti-infektioita, jotka todennäköisesti liittyvät potilaiden alentuneeseen T-solujen

määrään (Oksenhendler ym. 2008). Potilailla esiintyy myös pinnallisia ja syviä paiseita (Kainulainen ja Seppänen 2011), sekä septistä artriittia yleensä nivelreumaan liittyen (Azizi ym. 2018). Muita CVID:iin liittyviä infektioita ovat muun muassa meningiitti ja sepsis, mutta nämä ovat huomattavasti harvinaisempia ja esiintyvät lähinnä potilailla, jotka eivät ole immunoglobuliinikorvaushoidossa (Quinti ym. 2007).

CVID:iin käytetty immunoglobuliinikorvaushoito on tärkeä infektioiden ehkäisyn kannalta. Matalampiin IgG-tasoihin liittyy enemmän vakavia bakteeritulehduksia kuten pneumoniamia. Lievempiä infektioita ja ei-infektiivisiä komplikaatioita kuitenkin esiintyy IgG-tasoista riippumatta. (Gathmann ym. 2014). Kliinisessä työssä on hyvä muistaa potilaiden infektiokerkyys ja tarvittaessa konsultoida infektiolääkärinä hoitolinjoista.

4.2 Keuhkosairaudet

Keuhkosairaudet ovat yleisimpiä CVID:n liitännäissairauksia. Niitä tavataan noin 70 %:lla potilaista (Kainulainen ja Seppänen 2011) ja noin joka kolmannella potilaalla keuhkosairaus havaitaan jo diagnoosivaiheessa (Cunningham-Rundles 2022). Keuhkosairaudet ovat yleisin CVID-potilaiden kuolinsyy (Resnick ym. 2012).

Liitännäiskeuhkosairauksia on useita eri tyyppisiä ja vaikeusasteita. Yleisimpänä on keuhkoputkien ärsyyntyvyys ja tulehdus, joka voi olla ilmiänsä astman kaltainen (Kainulainen ja Seppänen 2011). Muita yleisiä CVID-potilailla tavattavia keuhkosairauksia ovat esimerkiksi bronkiektasiat ja interstitiaaliset keuhkosairaudet (Weinberger ym. 2019).

Bronkiektasioiden synnylle altistavat toistuvat infektiot (Kainulainen ja Seppänen 2011). Tämän vuoksi immuunijärjestelmän häiriöt ja näin myös CVID ovat yksi bronkiektasioiden eli keuhkoputkien seinämien kroonisen tulehduksen aiheuttajia. Hoitona on perussairauden eli CVID:n hoito sekä keuhkojen toiminnan ylläpitäminen hengitysfysioterapialla. Tarvittaessa pahenemisvaiheet hoidetaan mahdollisimman aikaisin aloitetulla mikrobilääkehoidolla. (Purokivi ym. 2021.)

Interstitiaalisia keuhkosairauksia (puhutaan myös difuuseista keuhkoparenkyymsairauksista) tavataan CVID-potilailla normaaliväestöstä enemmän. Tautiryhmä on monimuotoinen, mutta CVID-potilailla esiintyy erityisesti lymfosyyttien kertymistä keuhkokudokseen ja joskus granuloomien muodostumista. Mikäli keuhkobiopsiassa on sekä lymfosyyttinen interstitiaalinen keuhkosairaus sekä granuloomia, kyseessä on granulomatoottinen keuhkosairaus. Granuloomia voidaan löytää myös keuhkojen ulkopuolelta, kuten silmistä, iholta tai sydämestä. (Cunningham-Rundles 2022.) On arvioitu, että noin 10–20 % CVID-potilaista sairastavat jotakin granulomatoottista sairautta (Gathmann ym. 2014).

4.3 Autoimmuunisairaudet

CVID-potilailla tavataan suhteellisen usein autoimmuunisairauksia ja ne on liitetty alentuneisiin CD27+ B-lymfosyyttien pitoisuuksiin (Kainulainen ja Seppänen 2011). On arvioitu, että n. 25–30 %:lla CVID-potilaista on liitännäissairautena autoimmuunisairaus (Cunningham-Rundles 2022). Autoimmuunisairauksien ilmaantumisaikakohta, eteneminen ja vaikeusaste vaihtelevat (Agarwal ja Cunningham-Rundles 2019), ja ne ovat yhtä yleisiä miehillä ja naisilla (Resnick ym. 2012). On havaittu, että autoimmuunitautia sairastavat CVID-potilaat saavat muita CVID-potilaita harvemmin

toistuvia infektoita. Autoimmuunitauti voi olla myös ensimmäinen viite immuunipuutoksesta potilailla, jotka eivät ole sairastaneet vakavaa infektiota. (Resnick ym. 2012.) CVID:iin on liitetty useita eri autoimmuunisairauksia, mutta yleisimmät niistä ovat idiopaattinen trombosytopenia ja autoimmuunihemolyyttinen anemia (Abolhassani ym. 2013). Suurimmassa osassa tapauksia CVID:iin käytetty immunoglobuliinikorvaushoito ei hoida liitännäisiä autoimmuunisairauksia, joten kohdennettuja immunomoduloivia hoitoja tarvitaan CVID:n muun hoidon rinnalle (Agarwal ja Cunningham-Rundles 2019).

4.3.1 Hematologiset autoimmuunisairaudet

Sytopeniat, muun muassa idiopaattinen trombosytopenia (ITP) ja autoimmuunihemolyyttinen anemia (AIHA), ovat yleisimpiä CVID-potilaiden autoimmuunisairauksia (Agarwal ja Cunningham-Rundles 2019). Resnick ym. 2012 tekemässä tutkimuksessa 473:sta CVID-potilaasta 28.6 %:lla oli diagnosoitu jokin autoimmuunitauti. Yleisin näistä oli ITP, joka oli todettu 14.2 %:lla potilaista ja toiseksi yleisin oli AIHA, joka oli todettu 7 %:lla. Lisäksi potilailla esiintyi harvinaisempina sairauksina muun muassa Evansin syndroomaa. CVID:iin liittyvien sytopenioiden hoitolinjaukset ovat samanlaisia kuin normaalin immuunipuolustuksen omaavilla potilailla (Agarwal ja Cunningham-Rundles 2019).

4.3.2 Ruoansulatuskanavan autoimmuunisairaudet

CVID:iin liitettyjä autoimmuunisairauksia esiintyy useassa paikassa ruoansulatuskanavaa. Vatsalaukussa tavataan atrofista gastriittia, joka voi johtaa B12-vitamiinin puutteeseen ja perniosisoiin anemiaan tai mahasyöpään (Agarwal ja Mayer 2013). Tulehduksellisia suolistosairauksia (IBD) tavataan myös CVID-potilailla. Nämä voidaan tunnistaa parhaiten niihin liittyvistä painonlaskusta, vatsakivuista ja imeytymishäiriöistä. Yleensä IBD-sairaudet puhkeavat vasta CVID-diagnoosin jälkeen. Osalla potilaista tavataan maksaan liittyviä autoimmuunisairauksia, kuten primaaria biliaaria kirroosia, primaaria sklerosoivaa kolangiittia sekä autoimmuunihepatiittia. (Agarwal ja Cunningham-Rundles 2019.)

4.3.3 Reumasairaudet

Reumasairauksista CVID-potilailla esiintyy useimmiten nivelreumaa. Muita reumasairauksia ovat muun muassa systeeminen lupus erythematosus (SLE) ja Sjögrenin syndrooma. (Resnick ym. 2012.) Harvinainen yhteys SLE:n ja CVID:n välille löydettiin Fernández-Castro ym. (2007) tutkimuksessa, jossa havaittiin, että SLE:tä sairastaville potilaille kehittyi seurannassa CVID. Taustalla on mahdollisesti SLE:n hoidossa käytetty immunosuppressiivinen kortisonihoito. Yleisesti CVID-potilaiden reumatauteja hoidetaan samaan tapaan kuin muulla väestöllä (Agarwal ja Cunningham-Rundles 2019.)

4.3.4 Ihotaudit

Autoimmuunipohjaiset ihotaudit ovat harvinaisempi liitännäissairaus, mutta CVID:iin on liitetty muun muassa alopecia totalis, punajäkälä, psoriaasi ja vitiligo (Agarwal ja Cunningham-Rundles 2019).

4.4 Ruoansulatuskanavan sairaudet

Ruoansulatuskanavan sairauksia on arvioitu esiintyvän noin. 9–20 %:lla CVID-potilaista. Yleisimpiä näistä ovat ruoansulatuskanavan infektiot ja inflammaatiot. (Pikkarainen ym. 2019.) Yleisin ruoansulatuskanavan oire on ripuli, lisäksi potilailla voi esiintyä imeytymishäiriöitä ja painonlaskua (Cunningham-Rundles 2022). Potilailla havaitaan myös koholla olevaa ulosteen kalprotektiinia ja alfa1-antityrpsiiniä (Pikkarainen ym. 2019). Osa CVID-potilaan ruoansulatuskanavan oireista voi muistuttaa muun muassa Crohnin tautia, haavaista paksusuolentulehdusta tai keliakiaa (Uzzan ym. 2016). Imeytymishäiriöiden vuoksi osalla potilaista on vitamiini- ja elektrolyyttipuutoksia, kuten alentunutta veren B12-vitamiinin pitoisuutta. Tämä voi puolestaan johtaa pernisiösiin anemiaan. Arvioidaan, että CVID-potilailla, joilla on liitännäissairauksina ruoansulatuskanavan sairauksia, on 2.7–4-kertainen kuolleisuusriski normaaliväestöön verrattuna. (Pikkarainen ym. 2019.)

CVID-potilailla tavataan myös maksan toiminnan häiriöitä ja maksasairauksia, joista yleisin on nodulaarinen regeneratiivinen hyperplasia (NRH). Tämä voi komplisoituessaan aiheuttaa potilaille portaalihypertensiota. (Ward ym. 2008.) Lisäksi CVID-potilailla on raportoitu muun muassa hepatiitti B- ja C-infektioita, primaaria biliaarikolangiittia sekä granulomatoottista maksasairautta (Resnick ym. 2012). CVID-potilailla tavataan usein myös splenomegaliaa, joka on yhdistetty muun muassa maksasairauksiin ja portahypertensioon (Oksenhendler ym. 2008).

4.5 Syöpä

CVID:iin on liitetty suurentunut riski syöville, erityisesti lymfoomille, maha- ja rintasyöville (Kainulainen ja Seppänen 2011). Non-Hodgkin lymfooma on CVID:iin liitetyistä syövästä yleisin (Cunningham-Rundles 2022), ja sen esiintyvyys on noin 8 % CVID-potilailla (Resnick ym. 2012). Lymfooma on keuhkosairauksien jälkeen CVID-potilaiden toiseksi yleisin kuolinsyy (Resnick ym. 2012). Mahasyöpä lasketaan myös yhdeksi CVID:n liitännäissairaudeksi. Alttius mahasyöväälle on liitetty muun muassa pernisiösiin anemian lisääntyneeseen ilmaantuvuuteen ja helikobakteeri-infektioihin (Cunningham-Rundles 2022). Mahasyöpä on kuitenkin huomattavasti harvinaisempi liitännäissyöpäsairaus kuin leukemia (Resnick ym. 2012). Kliinisessä työssä CVID-potilaita hoitaessa lisääntynyt syöpäriski ja erityisesti lisääntynyt leukemiariski on hyvä pitää mielessä.

5. Pohdinta

Yleinen vaihteleva immuunipuutostauti (common variable immunodeficiency, CVID) on yleisin primaarinen immuunipuutostauti (Kainulainen ja Seppänen 2011, Gathmann ym. 2014). Suomessa sen esiintyvyys on yleisempää kuin keskimäärin maailmalla, noin 6,9 : 100 000 asukasta (Selenius ym. 2017). CVID koostuu useista eri sairauksista, jotka poikkeavat toisistaan geneettisesti ja oirekvaltaan (Kainulainen ja Seppänen 2011). Tauti on siis ilmiasultaan ja genetiikaltaan monimuotoinen, minkä vuoksi taudin tunnistaminen on haastavaa. Diagnostiikan avuksi on käytössä ESID/PAGID-kriteerit, joiden perusteella voidaan arvioida, onko CVID-diagnoosi mahdollinen tai todennäköinen (Pikkarainen ym. 2019). Tästä huolimatta potilaiden diagnoosi viivästyy keskimäärin 6–7 vuotta (Resnick ym. 2012).

Monimuotisen taudin luokittelu useampiin alakategorioihin ilmiasun tai genetiikan perusteella voisi olla yksi ratkaisu CVID:n parempaan tunnistamiseen ja nopeampaan diagnoosin

asettamiseen. Uusien geenimutaatioiden tutkiminen ja löytäminen on entistä helpompaa sekvensointimenetelmien kehittymisen ja kustannusten pienentymisen myötä (Grönholm ja Seppänen 2020). Tähän päivään mennessä CVID:a aiheuttavia geenejä on löydetty jo useita, mutta nämä on pystytty yhdistämään vain muutamiiin kliinisiin tapauksiin (Gathmann ym. 2014). Lisätutkimusta siis tarvitaan.

Wher ym. (2008) tekemässä tutkimuksessa CVID-potilaiden luokittelua pystyttiin tarkentamaan spesifisten B-solujen fenotyyppien avulla. Luokittelun avulla pystyttiin myös ennakoimaan kliinisten oireiden kuten splenomegalian syntyä. Tämänkaltaiset tutkimukset voisivat auttaa esimerkiksi taudin geneetiikan selvittämisessä ja edelleen CVID:n tarkemmassa luokittelussa. Toistaiseksi on kuitenkin tyydyttävä nykyiseen luokitteluun.

Lisäksi liitännäissairauksien synnyn ennakoiminen tarkemman luokittelun kautta voisi parantaa potilaiden ennustetta. CVID-potilaiden yleisin kuolinsyy on liitännäissairauksiksi luokiteltavat keuhkosairaudet (Resnick ym. 2012). Jos tiedettäisiin, että esimerkiksi tiettyyn CVID-alaluokkaan liittyisi todennäköinen keuhkosairauksien puhkeaminen, voitaisiin liitännäissairautta ennakoida paremmin tehokkaalla seulonnalla. Tällöin tauti tunnistettaisiin aikaisemmin ja tarvittava hoito päästäisiin aloittamaan jo varhaisessa vaiheessa.

CVID:n ja yleisesti primaaristen immuunipuutostautien kanssa on siis merkittävä tarve tutkimukselle erityisesti sen patogeneesin ja täten taudin luokittelun tarkentamisen osalta. Tutkimus on kuitenkin valitettavan hidasta. Suurimmalla osalla potilaista ei vielääkään tiedetä taudin geneettisiä tai mahdollisia muita aiheuttajia, vaikka CVID tunnistettiin ensimmäisen kerran jo vuonna 1953 (Resnick ym. 2012). Tutkimusten ollessa kesken olisikin tärkeintä kliinistä työtä tekevien lääkäreiden oppia epäilemään mahdollista immuunipuutostautia sen monimuotoisten oireiden perusteella. Tällöin potilas saataisiin mahdollisimman nopeasti lisätutkimuksiin, päästäisiin asettamaan diagnoosi ja aloittamaan hoito, jolla on selvä parantava vaikutus potilaan ennusteeseen (Helminen ja Viskari 2022).

LÄHTEET

Abolhassani H, Amirkashani D, Parvaneh N, Mohammadinejad P, Gharib B, Shahinpour S, Hirbod-Mobarakeh A, Mirghorbani M, Movahedi M, Gharagozlou M, Rezaei N, Aghamohammadi A. Autoimmune phenotype in patients with common variable immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(5):323-9.

Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019 Nov;123(5):454-460.

Agarwal S, Mayer L. Diagnosis and treatment of gastrointestinal disorders in patients with primary immunodeficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11: 1050–1063.

Azizi G, Kiaee F, Hedayat E, Yazdani R, Dolatshahi E, Alinia T, Sharifi L, Mohammadi H, Kavosi H, Jadidi-Niaragh F, Ziaee V, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Rheumatologic complications in a cohort of 227 patients with common variable immunodeficiency. *Scand J Immunol*. 2018 May;87(5):e12663.

Chapel H, Lucas M, Patel S, Lee M, Cunningham-Rundles C, Resnick E, Gerard L, Oksenhendler E. Confirmation and improvement of criteria for clinical phenotyping in common variable immunodeficiency disorders in replicate cohorts. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Nov;130(5):1197-1198.e9.

Cunningham-Rundles C. 2022. Clinical manifestations, epidemiology, and diagnosis of common variable immunodeficiency in adults. www.uptodate.com

Cunningham-Rundles C. 2022. Pathogenesis of common variable immunodeficiency. www.uptodate.com

Cunningham-Rundles C. Common variable immune deficiency: case studies. *Blood*. 2019 Nov 21;134(21):1787-1795.

Cunningham-Rundles C. How I treat common variable immune deficiency. *Blood*. 2010 Jul 8;116(1):7-15.

Fernández-Castro M, Mellor-Pita S, Citores MJ, Muñoz P, Tutor-Ureta P, Silva L, Vargas JA, Yebra-Bango M, Andreu JL. Common variable immunodeficiency in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2007 Feb;36(4):238-45.

Gathmann B, Mahlaoui N; CEREDIH; Gérard L, Oksenhendler E, Warnatz K, Schulze I, Kindle G, Kuijpers TW; Dutch WID; van Beem RT, Guzman D, Workman S, Soler-Palacín P, De Gracia J, Witte T, Schmidt RE, Litzman J, Hlavackova E, Thon V, Borte M, Borte S, Kumararatne D, Feighery C, Longhurst H, Helbert M, Szaflarska A, Sediva A, Belohradsky BH, Jones A, Baumann U, Meyts I, Kutukculer N, Wågström P, Galal NM, Roesler J, Farmaki E, Zinovieva N, Ciznar P, Papadopoulou-Alataki E, Bienemann K, Velbri S, Panahloo Z, Grimbacher B; European Society for Immunodeficiencies Registry Working Party. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Jul;134(1):116-26.

Gereige JD, Maglione PJ. Current Understanding and Recent Developments in Common Variable Immunodeficiency Associated Autoimmunity. *Front Immunol.* 2019 Dec 10;10:2753.

Grönholm J, Seppänen M 2020: Immuunivajeiden mekanismit – uuden äärellä. *Lääketieteellinen Aikakausikirja Duodecim.* 2020;136(23):2591-600

ESID reporting website (www.esid.org)

Hautala Timo, Seppänen Mikko 2021: Aikuisen infektioalttius. Lääkärin käsikirja. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki. www.terveysportti.fi

Helminen Merja, Viskari Hanna 2022: Primaarinen immuunivaje: harvinaisia sairauksia, joiden tunnistaminen on tärkeää. *Lääkärilehti* 35-36/2022 vsk 77 s. 1419-1422

Kainulainen L, Seppänen M. Primaariset immuunivajavuustilat. Kirjassa: Hedman Klaus, Heikkinen Terho, Huovinen Pentti, Järvinen Asko, Meri Seppo, Vaara Martti (toim.) 2011: Immunologia. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.

Lankisch P, Schiffner J, Ghosh S, Babor F, Borkhardt A, Laws HJ. The Duesseldorf warning signs for primary immunodeficiency: is it time to change the rules? *J Clin Immunol.* 2015 Apr;35(3):273-9

MacGinnitie A, Aloï F, Mishra S. Clinical characteristics of pediatric patients evaluated for primary immunodeficiency. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011 Nov;22(7):671-5.

McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018 Sep 12;14(Suppl 2):61.

Oksenhendler E, Gérard L, Fieschi C, Malphettes M, Mouillot G, Jaussaud R, Viallard JF, Gardembas M, Galicier L, Schleinitz N, Suarez F, Soulas-Sprauel P, Hachulla E, Jaccard A, Gardeur A, Théodorou I, Rabian C, Debré P; DEFI Study Group. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clin Infect Dis.* 2008 May 15;46(10):1547-54.

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):648-655.

Purokivi M, Kauppi P, Kaarteenaho R. Bronkiektasiat. Kirjassa: Kaartenaho Riitta, Halme Maija, Koskela Heikki, Saaresranta Tarja (toim.) 2013: Keuhkotaudit, Kustannus Oy Duodecim, Helsinki.

Quinti I, Agostini C, Tabolli S, Brunetti G, Cinetto F, Pecoraro A, Spadaro G. Malignancies are the major cause of death in patients with adult onset common variable immunodeficiency. *Blood.* 2012 Aug 30;120(9):1953-4.

Quinti I, Soresina A, Spadaro G, Martino S, Donnanno S, Agostini C, Claudio P, Franco D, Maria Pesce A, Borghese F, Guerra A, Rondelli R, Plebani A; Italian Primary Immunodeficiency Network.

- Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2007 May;27(3):308-16.
- 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.
- Selenius JS, Martelius T, Pikkarainen S, Siitonen S, Mattila E, Pietikäinen R, Suomalainen P, Aalto AH, Saarela J, Einarsdottir E, Järvinen A, Färkkilä M, Kere J, Seppänen M. Unexpectedly High Prevalence of Common Variable Immunodeficiency in Finland. *Front Immunol*. 2017 Sep 28;8:1190.
- Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Ochs HD, Oksenhendler E, Picard C, Puck J, Torgerson TR, Casanova JL, Sullivan KE. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020 Jan;40(1):24-64.
- Thalhammer J, Kindle G, Nieters A, Rusch S, Seppänen MRJ, Fischer A, Grimbacher B, Edgar D, Buckland M, Mahlaoui N, Ehl S; European Society for Immunodeficiencies Registry Working Party. Initial presenting manifestations in 16,486 patients with inborn errors of immunity include infections and noninfectious manifestations. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Nov;148(5):1332-1341.e5.
- 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.
- Yazdani R, Habibi S, Sharifi L, Azizi G, Abolhassani H, Olbrich P, Aghamohammadi A. Common Variable Immunodeficiency: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, Classification, and Management. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2020;30(1):14-34.
- Ward C, Lucas M, Piris J, Collier J, Chapel H. Abnormal liver function in common variable immunodeficiency disorders due to nodular regenerative hyperplasia. *Clin Exp Immunol*. 2008 Sep;153(3):331-7.
- Weinberger T, Fuleihan R, Cunningham-Rundles C, Maglione PJ. Factors Beyond Lack of Antibody Govern Pulmonary Complications in Primary Antibody Deficiency. *J Clin Immunol*. 2019 May;39(4):440-447.
- Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, Ferry B, Witte T, Eren E, Vlkova M, Hernandez M, Detkova D, Bos PR, Poerksen G, von Bernuth H, Baumann U, Goldacker S, Gutenberger S, Schlesier M, Bergeron-van der Cruyssen F, Le Garff M, Debré P, Jacobs R, Jones J, Bateman E, Litzman J, van Hagen PM, Plebani A, Schmidt RE, Thon V, Quinti I, Espanol T, Webster AD, Chapel H, Vihinen M, Oksenhendler E, Peter HH, Warnatz K. The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood*. 2008 Jan 1;111(1):77-85.