

**Universidade Federal de Minas Gerais**

**Faculdade de Medicina**

**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde**

**Análise dos perfis fenotípicos dos pacientes portadores de imunodeficiência comum variável acompanhados no serviço de imunologia do Hospital das Clínicas / UFMG**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais - Área de Concentração: Saúde da Criança e do Adolescente, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Jorge Andrade Pinto

**Juliana Beatriz dos Santos Nunes**

**Belo Horizonte**

**2012**

Nunes, Juliana Beatriz dos Santos.  
N972a Análise dos perfis fenotípicos dos pacientes portadores de imunodeficiência comum variável acompanhados no serviço de imunologia do Hospital das Clínicas / UFMG [manuscrito]. / Juliana Beatriz dos Santos Nunes. -- Belo Horizonte: 2012.  
83f.: il.  
Orientador: Jorge Andrade Pinto.  
Área de concentração: Saúde da criança e do adolescente.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.  
1. Imunidade. 2. Imunodeficiência de Variável Comum. 3. Infecção. 4. Dissertações Acadêmicas. I. Pinto, Jorge Andrade da. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título

NLM : QW 540

**Universidade Federal de Minas Gerais**

Reitor: Prof. Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitora: Prof<sup>a</sup>. Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Ricardo Santiago Gomes

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Renato de Lima dos Santos

**Faculdade de Medicina**

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração:  
Saúde da Criança e do Adolescente**

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof<sup>a</sup> Ana Cristina Simões e Silva

Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Eduardo Araújo Oliveira

**Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de  
Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente**

Prof<sup>a</sup>. Ana Cristina Simões e Silva

Prof. Cássio da Cunha Ibiapina

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Prof. Francisco José Pena

Prof. Jorge Andrade Pinto

Prof<sup>a</sup>. Ivani Nonato Silva

Prof. Marcos José Burle de Aguiar

Prof<sup>a</sup>. Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana

Michelle Ralil da Costa (Representante Discente)

Dedico este trabalho aos meus pais, por todo carinho, dedicação e pela formação que me deram;

Ao Emílio, meu amor, com quem eu tenho a alegria de compartilhar a minha vida;

Aos meus irmãos, que torcem por mim e tanto me ajudam e ensinam;

A Deus, que sinto tão presente iluminando sempre meu caminho e minhas escolhas, agradeço pela minha existência e, principalmente, por ter colocado estas pessoas na minha vida.

## Agradecimentos

Ao Prof. Jorge Andrade Pinto, pelo exemplo profissional e por todas as oportunidades que tem me oferecido, minha gratidão por sua confiança e gentileza;

A Luciana Cunha, pelo apoio, sugestões e conselhos e pela sua impressionante capacidade de estimular as pessoas ao seu redor;

A todos da equipe de imunologia do HC/UFMG, com quem é tão prazeroso trabalhar;

Aos colaboradores intelectuais que nos ajudam a decifrar vários enigmas, Cristian Condack e José Marcos Telles da Cunha, que tão generosamente compartilham conosco sua experiência e seus conhecimentos;

Aos funcionários do CTR, que participam diariamente dos cuidados com os pacientes com zelo e dedicação e que tanto me ajudam nesta tarefa, em especial, Lílian, Madu, Marta, Eni, Irleyse e Lívia.

Aos funcionários da DIP, imprescindíveis em todos os momentos, Maria Luiza, Manoel e, em especial, Jeferson e Jerry, que presenciaram várias etapas da elaboração deste trabalho e se disponibilizaram sempre a ajudar a resolver os problemas que surgiam;

A todos os professores e preceptores que marcaram meu aprendizado e que, com seu exemplo, me ensinaram a amar mais a medicina, Eugênio Goulart, Mirtes Beirão, Joaquim Antônio César Mota, José Sabino de Oliveira, Marcos Vasconcelos, Benigna Oliveira, Aniella Peixoto Abbas, Fabiana Kakehasi, José Augusto Rubim de Moura, Ana Paula Beltran Moschione.

Agradeço em especial aos pacientes, que se disponibilizaram a ajudar no que fosse preciso para a realização deste trabalho, que me estimulam todos os dias a aprender, que tanto questionam, mas que compreendem as limitações da medicina. Admiro profundamente a história de cada um e sua vontade de viver.

“O correr da vida embrulha tudo, a vida é assim: esquenta e esfria, aperta e daí afrouxa, sossega e depois desinquieta. O que ela quer da gente é coragem.”

João Guimarães Rosa

## Sumário

Lista de tabelas -----	vii
Lista de gráficos e figuras -----	viii
Lista de siglas, símbolos e abreviaturas -----	ix
1- Introdução -----	11
2- Revisão da literatura -----	19
3- Artigo Original: Caracterização dos perfis fenotípicos dos pacientes portadores de imunodeficiência comum variável acompanhados no serviço de imunologia do HC/UFGM -----	42
3.1 Objetivos -----	46
3.2 Pacientes e métodos -----	46
3.3 População estudada, critérios de inclusão -----	46
3.4 Delineamento e local de realização -----	48
3.5 Aspectos estatísticos -----	48
3.6 Aspectos éticos -----	48
3.7 Resultados -----	48
3.8 Discussão -----	56
3.9 Conclusões -----	61
4 – Anexos -----	69

## Lista de tabelas

Tabela 1 - Deficiências predominantemente de anticorpos -----	12
Tabela 2 - Prevalências de deficiência de anticorpos em países do mundo -----	14
Tabela 3 - Causas de infecções recorrentes por faixa etária -----	23
Tabela 4 - Medicamentos que alteram o sistema imunológico -----	23
Tabela 5 - Doenças autoimunes associadas à imunodeficiência comum variável ----	26
Tabela 6 - Casuísticas de Imunodeficiência Comum Variável -----	32
Tabela 7 - Características clínicas e laboratoriais de 58 pacientes com ICV em acompanhamento no HC/UFMG -----	50
Tabela 8 - Prevalência de infecções ao diagnóstico e durante o seguimento dos pacientes portadores de ICV – HC/UFMG -----	51
Tabela 9 - Manifestações autoimunes dos pacientes portadores de ICV- HC/UFMG -	53
Tabela 10 - Manifestações gastrointestinais nos pacientes portadores de ICV do HC/UFMG -----	54

## Lista de gráficos e figuras

Gráfico 1 - Idade de início dos sintomas em pacientes portadores de ICV do Serviço de Imunologia - HC/UFMG -----	49
Gráfico 2 - Atraso no diagnóstico de ICV nos pacientes encaminhados ao Serviço de Imunologia - HC/UFMG -----	49
Gráfico 3 - Incidência de infecções respiratórias antes e após reposição de IgEV no pacientes portadores de ICV do HC/UFMG -----	52
Figura 1 - Superposição de fenótipos clínicos nos pacientes portadores de ICV do HC/UFMG -----	55

## Lista de siglas e abreviaturas

Sigla	Nomenclatura
AHAI	Anemia hemolítica autoimune
APRIL	A proliferation inducing ligand
BAFF	B-cell activation factor of TNF family
BAFF-R	B-cell activation factor of TNF family receptor
BTK	Tirosina Bruton Kinase
CD	Cluster of differentiation. Nomenclatura utilizada para diferenciar moléculas de superfície celular.
CD4	Glicoproteína expressa na superfície de células T, com afinidade pelo complexo MHC de classe II.
CD8	Glicoproteína expressa na superfície de algumas células T, com afinidade pelo complexo MHC de classe I. Também pode ser encontrado em células citotóxicas naturais ( células NK, natural killer).
CD19	Molécula expressa em células dendríticas foliculares e em linfócitos B, atua como receptor de células B.
CTR- DIP	Centro de treinamento e referência em doenças infecto-parasitárias.
DSIgA	Deficiência seletiva de imunoglobulina A
DII	Doença inflamatória intestinal
ESID	European Society for Immunodeficiencies
HC/UFGM Gerais	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas
ICOS	Inducible Costimulator
ICV	Imunodeficiência Comum Variável
IDP	Imunodeficiência Primária
Ig	Imunoglobulina
IgA	Imunoglobulina A

Sigla	Nomenclatura
IgM	Imunoglobulina M, expressa na superfície de células B <i>naive</i> .
IgEV	Imunoglobulina para uso por via endovenosa
IgG	Imunoglobulina G
IL-2	Interleucina 2
IL-4	Interleucina-4
LASID	Sociedad Latinoamericana de Immunodeficiencias
LES	Lupus eritematoso sistêmico
NK	Natural killer cells (células citotóxicas naturais)
PAGID	Pan-American Group for Immunodeficiency
PTI	Púrpura trombocitopênica imune
TACI	Transmembrane activator and calcium-modulating and cyclophilin ligand interactor.
TH1	Linfócitos T helper 1
TH2	Linfócitos T helper 2
TGI	Trato gastrointestinal
TNF alfa	Tumor necrosis factor
UTI	Unidade de terapia intensiva

### Lista de símbolos

dl	decilitro
g	grama
kg	kilograma
l	litro
mg	miligrama

## 1. Introdução

Imunodeficiências primárias (IDP) são disfunções do sistema imunológico, com diferentes mecanismos fisiopatológicos celulares e moleculares envolvidos, que resultam na elaboração de uma resposta imune ineficaz e, conseqüentemente, no aumento à susceptibilidade a infecções<sup>1</sup>. O sistema imunológico é bastante complexo e constituído por componentes interdependentes responsáveis pelos mecanismos de defesa contra os agentes infecciosos. Ele é dividido em sistema imune inato e sistema imune adaptativo.

A imunidade inata compreende principalmente as barreiras epiteliais, as células fagocitárias, as proteínas do complemento, as citocinas e as células citotóxicas NK (*natural killer*). Esse tipo de imunidade é inicialmente mobilizado na ocorrência de uma exposição antigênica, resultando em respostas rápidas, porém com especificidade limitada e sem formação de memória imunológica.

A imunidade adaptativa é constituída pelos linfócitos T e B, por citocinas e por proteínas secretadas pelos linfócitos B após estímulo adequado: as imunoglobulinas (ou anticorpos). Os linfócitos T e B são responsáveis pelo reconhecimento específico de uma ampla diversidade de agentes patogênicos, com formação de memória imunológica.

Os defeitos do sistema imune podem envolver tanto os componentes da imunidade inata e adaptativa quanto os mecanismos de interação entre eles. Até o momento foram descritos mais de 120 defeitos genéticos que compõem o grupo das imunodeficiências primárias<sup>2</sup>. As doenças imunológicas já descritas podem ser decorrentes de alterações na resposta mediada por fagócitos, células NK, linfócitos T e/ou B ou podem ainda ser resultado de disfunção em mecanismos moleculares que envolvem a interação entre estas células, citocinas ou proteínas do complemento. Dependendo do componente afetado as imunodeficiências são atualmente classificadas em: imunodeficiências combinadas de linfócitos T e B, deficiências de anticorpos, síndromes bem definidas associadas a imunodeficiências, doenças de desregulação imune, defeitos congênitos de fagócitos, defeitos da imunidade inata, distúrbios autoinflamatórios e deficiências de complemento<sup>3</sup>.

As imunodeficiências primárias são descritas originalmente como doenças raras, sendo que sua verdadeira prevalência nas diferentes populações ainda não é completamente conhecida. Em muitos países os métodos diagnósticos não são adequados e ainda não há um processo de triagem apropriado para os indivíduos afetados<sup>4</sup>. Entretanto, sabe-se que algumas imunodeficiências apresentam prevalência considerável, sobretudo as imunodeficiências com defeito de anticorpos. Além disso, grande parte das imunodeficiências resulta em alta morbidade e mortalidade, o que implica em relevância clínica e justifica a necessidade de mais pesquisas nesta área. As imunodeficiências humorais ou de anticorpos são as mais prevalentes dentre as IDP e apresentam rica

sintomatologia. Há descrição na literatura de mais de 20 defeitos genéticos envolvendo a produção e maturação de linfócitos B ( tabela 1) e, conseqüentemente, a produção de anticorpos<sup>3</sup>.

**Tabela 1 – Deficiências predominantemente de anticorpos**

<p><b>Redução de todos os isotipos de imunoglobulinas diminuição significativa ou ausência de células B</b></p> <p>Deficiência de Btk ( Agamaglobulinemia Congênita)</p> <p>Deficiência da cadeia pesada <math>\mu</math></p> <p>Deficiência de <math>\lambda 5</math></p> <p>Deficiência de <math>Ig\alpha</math> ( CD 79a)</p> <p>Deficiência de <math>Ig\beta</math> (CD79b)</p> <p>Deficiência de BLNK</p> <p>Timoma com imunodeficiência</p>
<p><b>Redução de pelo menos dois isotipos de imunoglob linas com número normal ou reduzido de células B</b></p> <p>Imunodeficiência Comum Variável</p> <p>Deficiência de ICOS</p> <p>Deficiência de CD19</p> <p>Deficiência de TACI</p> <p>Deficiência do receptor de BAFF</p>
<p><b>Redução significativa de IgA e IgG com IgM normal ou elevada e número normal de células B</b></p> <p>Deficiência de CD40</p> <p>Deficiência de CD40L</p> <p>Deficiência de AID</p> <p>Deficiência de UNG</p>

### **Deficiências de isótipos com número normal de células B**

Mutações e deleções na cadeia pesada de Ig

Deficiência da cadeia  $\kappa$

Deficiência seletiva de IgA

Deficiência isolada de subclasses de IgG

Deficiência de subclasse de IgG com deficiência de IgA

### **Deficiência específica de anticorpos com concentrações normais de imunoglobulinas e número normal de linfócitos B**

### **Hipogamaglobulinemia transitória da infância com número normal de linfócitos B**

AID: activation-induction cytidine deaminase; BAFF-R: B-cell activation factor of the TNF family receptor; BLNK: B-cell linker protein; BTK: Bruton tyrosine kinase; CD40L: receptor da molécula coestimuladora CD40 presente em células apresentadoras de antígenos; ICOS: inducible costimulator; Ig( $\kappa$ ): imunoglobulina do tipo cadeia leve  $\kappa$ ; TACI: transmembrane activator and calcium-modulating and cyclophilin ligand interactor; TNF: tumor necrosis factor; UNG: uracil-DNA glycosylase.

Adaptado de: Notarangelo L, Fischer A, Geha R, et al. Primary Immunodeficiencies: 2009 update.<sup>3</sup>

Dentre as IDPs, é descrita uma maior prevalência de imunodeficiências humorais em casuísticas de vários países<sup>5</sup>. Os registros da Sociedad Latinoamericana de Immunodeficiencias (LASID) mostram que aproximadamente 66% dos 431 pacientes registrados são portadores de imunodeficiências humorais, sendo que dentre estes quase 50% têm o diagnóstico de ICV<sup>6</sup>. Os registros do ESID, que contém informações principalmente de países da Europa, inclusive Rússia e Irã, mas também do Egito, conta com mais de 7.500 pacientes registrados, sendo 54% portadores de imunodeficiências humorais, dos quais 37% foram diagnosticados com imunodeficiência comum variável<sup>7</sup>. A tabela 2 mostra as prevalências de imunodeficiências humorais registradas em vários países, no ano de 2000. Em alguns deles há também o registro do número de pacientes portadores de ICV.

**Tabela 2 – Prevalências de deficiência de anticorpos em países do mundo**

País/Autor/Ano	Número de pacientes *	População ( em 2000)	Prevalência
Suécia/ Fasth/ 1982	100	5 [ x10 <sup>6</sup> ]	1:50.000
Brasil(SP)/Grumach/1997	101	157 [ x10 <sup>6</sup> ]	1:79.000
Espanha/MetamorosFlori/1997	300(213)	35[ x10 <sup>6</sup> ]	1:117.000
Noruega/Stray-Pedersen/2000	303(150)	4,45[ x10 <sup>6</sup> ]	1:15.000
Irã/Rezaei/2006	242(195)	22 [ x10 <sup>6</sup> ]	1:91.000
Austrália e Nova Zelândia/ Kirkpatrick/2007	930	23 [ x10 <sup>6</sup> ]	1:25.000

\*O número de pacientes portadores de ICV, quando disponível, encontra-se entre parênteses

Fonte: Chapel H, Cunningham-Rundles C. Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions, 2009.<sup>5</sup>

A imunodeficiência comum variável é, dentre as IDP mais prevalentes, a de maior relevância clínica. A imunodeficiência seletiva de IgA é mais prevalente do que a ICV, mas cursa, na maioria das vezes, com manifestações clínicas discretas. A ICV apresenta amplo espectro de manifestações clínicas, cursando não apenas com infecções recorrentes, mas também com alto índice de autoimunidades e doenças linfoproliferativas que podem evoluir para neoplasias, sobretudo linfoma. O início dos sintomas pode ocorrer tanto em crianças quanto em adultos, inclusive em adultos acima de 60 anos. Sua imunopatogênese, entretanto, permanece um desafio, apesar de numerosos estudos já realizados. O defeito imunológico básico responsável por esta doença é ainda desconhecido e muitos aspectos funcionais precisam ser elucidados.

A prevalência relativamente comum da ICV, sua sintomatologia exuberante, que resulta em considerável morbimortalidade, a ampla faixa etária afetada e a necessidade de descobertas em relação à sua imunopatogênese têm impulsionado inúmeras pesquisas em relação a esta patologia. Grande parte dos esforços têm sido direcionados à classificação dos pacientes portadores de ICV a partir de suas manifestações clínicas e laboratoriais. De acordo com a sintomatologia apresentada, os pacientes são divididos em subgrupos, caracterizados como fenótipos clínicos da ICV. Além dos fenótipos clínicos, são descritos também fenótipos imunológicos, relacionados com as alterações detectadas em células B destes pacientes à citometria de fluxo.

Os principais fenótipos clínicos da ICV têm sido descritos considerando-se a ocorrência das principais complicações da doença: doença pulmonar crônica, autoimunidade, linfoproliferação, enteropatia e desenvolvimento de neoplasias. A classificação imunológica tem sido realizada de acordo com a capacidade das células B de produzir

anticorpos, pois tem sido sugerido que o defeito imunológico da ICV pode ocorrer em qualquer etapa da maturação de células B. Algumas alterações imunológicas de células B detectadas em cada grupo de pacientes podem estar associadas com manifestações clínicas específicas e isso tem sido demonstrado em vários estudos<sup>8-12</sup>. Alguns trabalhos sugerem também que anormalidades em células T, que já foram previamente descritas na ICV<sup>13,14,15</sup>, podem estar relacionadas com diferentes manifestações clínicas da doença, interferindo no seu prognóstico.

Para que seja realizada a categorização dos pacientes portadores de ICV em diferentes fenótipos clínicos e imunológicos, deve-se, inicialmente, ser elaborada uma casuística com o registro dos pacientes portadores da doença, revisando, durante toda sua evolução, quais as sintomatologias apresentadas por cada um. Vários centros de referência para IDP têm apresentado suas casuísticas de ICV, muitas vezes já tendo sido realizada a classificação clínica e/ou imunológica de seus pacientes<sup>16-21</sup>.

O serviço de imunologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais conta com um ambulatório de imunodeficiências primárias, que é referência no estado de Minas Gerais para diagnóstico e tratamento das IDP. Em 2003 a casuística do serviço foi apresentada sob a forma de dissertação de mestrado e na ocasião contava com 85 pacientes em acompanhamento regular<sup>22</sup>. Atualmente, o serviço conta com mais de 200 pacientes diagnosticados como portadores de IDP, com diferentes defeitos imunes envolvidos. Confirmando a predominância das deficiências de anticorpos demonstrada em casuísticas de outros países, como já foi citado, as imunodeficiências humorais são também as mais prevalentes no serviço de imunologia do HC/UFMG, sendo a ICV a mais frequente dentre elas.

Oportunamente, idealizamos a elaboração da casuística de ICV do serviço de imunologia do HC/UFMG, já realizando a categorização dos pacientes em diferentes fenótipos clínicos a partir da revisão das manifestações clínicas apresentadas por cada um desde o início dos sintomas da doença. A classificação dos pacientes portadores de ICV em fenótipos clínicos pode ser de grande utilidade na identificação da incidência de cada complicação da doença na nossa população, na melhoria em relação ao seguimento destes pacientes e em maiores conhecimentos em relação ao prognóstico. Em um trabalho posterior, pretendemos classificar os pacientes também em fenótipos imunológicos através da realização de citometria de fluxo, identificando possíveis associações com os fenótipos clínicos que serão apresentados nos resultados do presente estudo.

Este trabalho é fruto da história do serviço de imunologia do HC/UFMG, que há 20 anos iniciou o atendimento dos pacientes portadores de imunodeficiências primárias no Centro de Treinamento e Referência em doenças infectoparasitárias (CTR - DIP) Orestes Diniz. Neste período, o serviço vem evoluindo, principalmente em relação à disponibilidade de métodos diagnósticos, buscando sempre a realização de um diagnóstico precoce e pronta instituição do tratamento, tendo em vista que o atraso no

diagnóstico das IDP ainda é significativo em todos os países e pode ser determinante no prognóstico dos pacientes.

Esta dissertação será apresentada sob a formatação regulamentada pelo Colegiado do Programa de Pós graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da UFMG, sendo composta da presente introdução, seguindo-se uma revisão da literatura referente à imunodeficiência comum variável e um artigo original apresentando os resultados da casuística e categorização em fenótipos clínicos dos pacientes portadores de ICV do serviço de imunologia do HC/ UFMG, com conclusões e anexos. As referências bibliográficas estão listadas ao final de cada sessão, dispostas em ordem de citação e seguem as normas de Vancouver.

## Referências Bibliográficas

1. Ballou M, Notarangelo L, Grimbacher B, et al. Immunodeficiencies. *Clin Exp Immunol.* 2009; 158 (suppl.1): 14-22.
2. Park MA, Li JT, Hagan JB, et al. Common variable immunodeficiency: a new look at an old disease. *Lancet.* 2008; 372: 489-502.
3. Notarangelo L, Fischer A, Geha R, et al. Primary Immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124 (6): 1161-78.
4. Boyle JM, Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *J Clin Immunol.* 2007; 27(5): 497-502.
5. Chapel H, Cunningham-Rundles C. Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions. *Br J Haematol.* 2009; 145(6): 709-27.
6. Sociedad Latinoamericana de Immunodeficiencias. Estadísticas/registro de IDPs. Disponível em: [http://www.bragid.org.br/download/estadisticas\\_LASID\\_PIDs\\_DrugGroup223\\_December.pdf](http://www.bragid.org.br/download/estadisticas_LASID_PIDs_DrugGroup223_December.pdf)
7. European Society for Immunodeficiencies Registry. Disponível em: <http://www.esid.org/workingparty.php?party=2>
8. Piqueras B, Lavenu-Bombled C, Galicier, et al. Common variable immunodeficiency patient classification based on impaired B cell memory differentiation correlates with clinical aspects. *J Clin Immunol.* 2003; 23:385-400.
9. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, et al. The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood.* 2008; 111 (11): 77-85.
10. Chapel H, Lucas M, Lee M, et al. Common Variable immunodeficiency: division into distinct phenotypes. *Blood.* 2008; 112 (2): 277-86.
11. Sánchez-Ramón S, Radigan L, Yu JE, et al. Memory B cells in common variable immunodeficiency: clinical associations and sex differences. *Clin Immunol.* 2008; 128 (3): 314-21.
12. Mouillot G, Carmagnat M, Gérard L, et al. B-cel and T-cel phenotypes in CVID patients correlate with clinical phenotype of the disease. *J Clin Immunol.* 2010; 30(5): 746-55.

13. Giovannetti A, Pierdomicini M, Mazzetta F, et al. Unravelling the complexity of T cell abnormalities in common variable immunodeficiency. *J Immunol.* 2007; 178: 3932-43.
14. Sneller MC, Strober W. Abnormalities of lymphokine gene expression in patients with common variable immunodeficiency. *J Immunol.* 1990; 144: 3762-69.
15. Stagg AJ, Funachi M, Knight SC, et al. Failure in antigen responses by T cells from patients with common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol.* 1994; 96:48-53.
16. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol.* 1999; 92 (1): 34-48.
17. Llobet MP, Soler-Palacin P, Detkova D, et al. Common variable immunodeficiency: 20-yr experience at a single center. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009; 20: 113-18.
18. Kainulainen L, Nikoskelainen J, Ruuskanen O. Diagnostic findings in 95 Finnish patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2001; (21) 2: 145-49
19. Quinti I, Soresina A, Spadaro G, et al. Long term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2007; 27: 308-16.
20. Amoras ALB. Caracterização clínica e imunológica de pacientes com imunodeficiência comum variável. [dissertação]. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente; 2001. Disponível em: <http://cutter.unicamp.br/document/?code=vtls000235859>.
21. Kokron CM, Errante PR, Barros MT, et al. Clinical and laboratory aspects of common variable immunodeficiency. *An Acad Bras Cienc.* 2004; 76 (4): 707-26.
22. Cunha LAO. Perfil dos portadores de imunodeficiências primárias acompanhados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. [Dissertação]. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina; 2003.

## **2 - REVISÃO DA LITERATURA**

### **Imunodeficiência Comum Variável**

## Introdução

A Imunodeficiência Comum Variável (ICV) é uma imunodeficiência primária cuja característica principal é um defeito na diferenciação dos linfócitos B, com consequente prejuízo na síntese de imunoglobulinas. A hipogamaglobulinemia característica desta condição a classifica como uma imunodeficiência predominantemente humoral e, consequentemente, seus sintomas mais comuns são as infecções, sobretudo dos tratos respiratório e gastrointestinal<sup>1</sup>. Entretanto, a ICV está associada também a uma alta incidência de distúrbios inflamatórios e autoimunes, além de neoplasias<sup>1,2</sup>. Esta heterogeneidade clínica da ICV sugere que múltiplos distúrbios imunoregulatórios podem estar envolvidos na sua imunopatogênese<sup>2,3</sup> e, com efeito, várias anormalidades no número e na função de linfócitos T e na produção de citocinas têm sido identificados em pacientes portadores de ICV<sup>4-6</sup>.

A primeira descrição de ICV tem sido creditada a Janeway e cols, que em 1953 publicaram o relato de caso de uma mulher de 39 anos com infecções recorrentes, incluindo sinusites, otites e pneumonias, com bronquiectasias e um episódio de meningite. Não havia expressão de isohemaglutininas no soro e houve melhora da incidência de infecções após instituída a reposição de imunoglobulina humana<sup>7</sup>. Vários outros relatos de caso se seguiram a este, descrevendo pacientes com hipogamaglobulinemia, infecções bacterianas recorrentes, bronquiectasias e esplenomegalia<sup>8-10</sup>.

Em 1966 Rosen e Janeway começaram a agrupar as deficiências de anticorpos pelo seu modo de herança<sup>11</sup>, de modo que a agamaglobulinemia congênita ligada ao X (ALX) destacava-se por ser restrita ao sexo, embora posteriormente formas autossômicas recessivas tenham sido descritas. Em 1973, Cooper incluiu o curso clínico e os níveis séricos de imunoglobulinas na classificação, separando, desta forma, as síndromes de hiper IgM e a deficiência seletiva de IgA. O grupo remanescente era portador de uma deficiência de anticorpos altamente heterogênea, afetando homens e mulheres de diferentes faixas etárias, que foi denominada Imunodeficiência Comum Variável<sup>12</sup>.

Esta denominação é decorrente das características da doença: o termo “comum” refere-se à incidência em todas as faixas etárias, acometendo tanto crianças quanto adultos; homens e mulheres e o termo “variável” se deve à heterogeneidade de manifestações clínicas da ICV.

## Epidemiologia

A ICV é a segunda mais frequente imunodeficiência primária, estando atrás apenas da deficiência seletiva de IgA, mas é clinicamente mais relevante do que esta. Estima-se que sua incidência seja de 1 para cada 25.000 indivíduos<sup>13</sup>, mas diferentes estudos demonstram variações de 1 para cada 10.000 a 1 para cada 200.000 pessoas,

dependendo do local do estudo, pois há desigualdade de recursos e da habilidade de diagnóstico<sup>14-16</sup>. Há evidências de maior prevalência em indivíduos do norte da Europa e seus descendentes<sup>17</sup>.

A idade de apresentação da ICV tem distribuição bimodal, demonstrando picos na primeira década de vida e no início da terceira década de vida. Poucos pacientes apresentam sintomas na infância e a maioria inicia as manifestações no início da vida adulta, mas alguns pacientes podem ter manifestações mais tardias, após a quinta década de vida<sup>18</sup>. Ambos os sexos são afetados igualmente.

A maioria dos pacientes têm doença esporádica, mas um padrão de herança familiar tem sido demonstrado em aproximadamente 10% dos pacientes. Além disso, tem sido observado que casos de DSIgA ocorrem em membros da família de pacientes portadores de ICV<sup>19</sup>. A relação entre ICV e DSIgA sugere que estas duas desordens podem representar uma condição alélica refletindo a expressão variável de um defeito comum. Isto é consistente com a observação de que a deficiência de IgA pode progredir para ICV<sup>20</sup>.

## **Genética**

Embora a ICV tenha sido reconhecida desde 1953, sua fisiopatologia permanece incompletamente compreendida apesar dos grandes avanços alcançados na investigação de defeitos moleculares de muitas outras imunodeficiências primárias.

A ICV parece ser o resultado de uma variedade de defeitos genéticos que prejudicam os processos de maturação e de diferenciação dos linfócitos B. Juntos, estes defeitos são encontrados em 10 a 15% dos casos de ICV, embora não tenha sido concluído que eles causem a doença diretamente.

Defeitos em cinco moléculas foram identificados, e, não surpreendentemente, todas são moléculas envolvidas em algum elemento da biologia dos linfócitos B<sup>21</sup>.

ICOS (inducible costimulator) é expresso em linfócitos T ativados. A sinalização gerada pela interação de ICOS e seu ligante é importante na ativação de linfócitos T helper TH1 e TH2 e permite a colaboração entre linfócitos T e linfócitos B. Um de seus principais papéis é a indução de IL-10, que é necessária para a diferenciação de linfócitos B em células de memória. Pacientes que têm deficiência de ICOS têm níveis reduzidos de imunoglobulinas e número reduzido de linfócitos B, principalmente de linfócitos B de memória, sugerindo anormalidades na maturação de linfócitos B dependente de de linfócitos T<sup>21</sup>.

TACI (transmembrane activator and calcium- modulator and cyclophilin ligand) é expresso em linfócitos B e em linfócitos T CD4+ ativados. TACI media o switching de isotipos (mudança de classe de imunoglobulinas) através da interação com seu ligante

APRIL ( a proliferation inducing ligand). Mutações no TACI podem resultar em Imunodeficiência Comum Variável ou deficiência seletiva de IgA<sup>22</sup>. Estudos têm demonstrado que mutações no TACI estão presentes em 8 a 10% dos pacientes com ICV<sup>23</sup>.

BAFF ( B cell activating factor of the tumor necrosis factor family) e seu receptor BAFF-R têm também papel importante no switching de isotipos. Camundongos com deficiência de BAFF apresentam bloqueio no desenvolvimento dos linfócitos B<sup>24,25</sup>, baixos níveis de imunoglobulinas e prejuízo na resposta a antígenos dependente de células T<sup>26</sup>. BAFF é expresso em monócitos-macrófagos, neutrófilos e células dendríticas. BAFF-R é expresso em linfócitos B e linfócitos T . BAFF-R também se liga ao TACI e o switching de IgA em linfócitos B já ativados pelo BAFF é extritamente dependente de TACI<sup>27</sup>.

## **Diagnóstico**

### **Avaliação laboratorial**

Os pacientes com ICV têm os níveis séricos de IgG significativamente reduzidos, acompanhados por diminuição dos níveis séricos de IgA e/ou de IgM. Um nível reduzido de imunoglobulinas é definido como menos de 2 desvios-padrão abaixo da média ajustada de acordo com a idade. Os níveis de imunoglobulinas devem ser repetidos uma vez para que seja confirmado que os valores são persistentemente baixos ou que não houve erro laboratorial. Reduções nos níveis de IgG em adolescentes e adultos podem ser classificadas como moderadas ( 300-600 mg/dl), significativas ( 100-299 mg/dl) ou graves ( < 100 mg/dl). Se os níveis de IgG estiverem menores que 200 mg/dl é pouco provável que sejam produzidas quantidades adequadas de anticorpos<sup>28</sup>. Como ainda não foi identificado um defeito molecular específico na ICV, seu diagnóstico pode ser considerado de exclusão. Devem ser excluídas causas secundárias de hipogamaglobulinemia, como síndrome nefrótica ou enteropatia perdedora de proteínas ou uso de medicamentos que alteram a resposta imune. Outras imunodeficiências primárias também devem ser excluídas. A tabela 3 mostra os possíveis diagnósticos diferenciais de predisposição a infecções recorrentes, de acordo com a faixa etária. A tabela 4 mostra alguns dos principais medicamentos que prejudicam o sistema imunológico.

**Tabela 3 – Predisposição a infecções recorrentes por faixa etária**

<ul style="list-style-type: none"> <li>· Menores de 4 anos – hipogamaglobulinemia transitória da infância, Imunodeficiência combinada grave, síndrome linfoproliferativa ligada ao X, agamaglobulinemia ligada ao X, síndromes de hiper IgM, síndromes mielodisplásicas, síndrome de Wiskott-Aldrich, fibrose cística, infecção pelo HIV</li> <li>· 5 a 55 anos – perda de imunoglobulinas devido a doença renal ou intestinal, efeitos colaterais de medicamentos</li> <li>· &gt; 56 anos – malignidades linfóides, timoma, perda de imunoglobulinas devido a doença renal ou intestinal, efeitos colaterais de medicamentos</li> </ul>
--

**Tabela 4 – Medicamentos que prejudicam o sistema imunológico**

Anticonvulsivantes (principalmente fenitoína e carbamazepina), glicocorticóides, captopril, penicilamina, fenclofenaco, agentes antimaláricos, sais de ouro, sulfasalazina
--

Tendo em vista o exposto acima, os grupos pan americano e europeu de estudos em imunodeficiências (ESID e PAGID) determinaram que o diagnóstico de ICV deve ser considerado em pacientes acima de 2 anos de idade com as seguintes características<sup>29</sup>:

- infecções bacterianas recorrentes e/ou autoimunidade e/ou doença linfoproliferativa
- níveis séricos reduzidos de IgG e IgA e/ou IgM
- resposta pobre ou ausente a imunização
- ausência de qualquer outra imunodeficiência primária bem definida

O mínimo de idade usado para definir ICV tem mudado, com consenso geral de que uma idade mínima de 4 anos é necessária para excluir crianças com outros defeitos imunes, sobretudo a hipogamaglobulinemia transitória da infância<sup>30</sup>.

A avaliação da resposta à imunização através da produção de anticorpos pode ser dispensável em pacientes com níveis muito reduzidos de IgG (< 150 mg/dl), pois considera-se que tais níveis de imunoglobulinas já não são suficientes para produzir quantidades adequadas de anticorpos<sup>31</sup>.

Os níveis reduzidos de imunoglobulinas que ocorrem na ICV são decorrentes de defeitos na maturação de linfócitos B, sendo que estas podem se apresentar em valores normais ou reduzidos na doença<sup>29</sup>. Alguns pacientes podem apresentar número de linfócitos B < 2%, confundindo o diagnóstico com Agamaglobulinemia ligada ao X (ALX) e, nestes casos, é necessária a quantificação de BTK por Western-Blot ou pesquisa de BTK em plaquetas e monócitos pela citometria de fluxo. Quando o início dos sintomas ocorre mais tardiamente, sobretudo em pacientes acima de 10 anos de

idade, a suspeita de ALX é praticamente afastada, já que nesta doença os sintomas tipicamente iniciam-se já nos primeiros anos de vida.

Embora seja classificada como uma imunodeficiência predominantemente humoral, anormalidades em número e função de linfócitos T são comuns na ICV. Tais alterações incluem: variação em número nas populações de linfócitos T periféricos, sendo que o número de linfócitos T CD4+ pode estar diminuído e o número de linfócitos TCD8+ pode estar aumentado ou diminuído. Podem ocorrer ainda defeitos funcionais, como redução das respostas proliferativas *in vitro*, defeitos na produção de citocinas, anormalidades na sinalização de linfócitos T e diminuição na da expressão da molécula coestimulatória CD40L<sup>29</sup>.

### **Manifestações clínicas**

A ICV deve ser considerada clinicamente em pacientes com infecções recorrentes e/ou uma ou mais condições não infecciosas associadas a ela associadas<sup>28,29,32</sup>. Essas condições incluem:

- Doença pulmonar – As infecções recorrentes representam a manifestação clínica mais comum nos pacientes portadores de ICV. O trato respiratório é o mais comumente envolvido, com pneumonias ocorrendo em mais de 73% dos pacientes, sendo atribuídas principalmente a *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ou a espécies de micoplasma<sup>2,14,33</sup>. As pneumonias recorrentes podem resultar em sequelas pulmonares, sobretudo em bronquiectasias. Embora os episódios de pneumonia sejam muito menos comuns após início do tratamento com adequada reposição de imunoglobulina humana (IgEV)<sup>34</sup>, as alterações estruturais no trato respiratório podem evoluir com processo inflamatório descontrolado, resultando em alterações restritivas e obstrutivas em alguns casos<sup>33</sup>. Alterações intersticiais e no parênquima pulmonar que podem ser evidenciadas à tomografia computadorizada de alta resolução incluem linfadenopatia mediastinal, nódulos em parênquima pulmonar, fibrose, bronquiectasias e opacidades com aspecto de vidro fosco. Os nódulos podem ser decorrentes de linfoproliferação granulomatosa ou maligna. Desta forma, há, nestes pacientes, aumento da prevalência de doença granulomatosa pulmonar, bronquiolite folicular, hiperplasia linfóide e pneumonia intersticial linfóide<sup>35,36</sup>.

- Doença Gastrointestinal – É identificada em aproximadamente 20% dos pacientes com ICV e pode ser a manifestação clínica de apresentação da doença<sup>2,33,37</sup>. Distúrbios específicos que caracterizam doença gastrointestinal em pacientes com ICV são: doença inflamatória intestinal ( colite ulcerativa, doença de Crohn), doença celíaca-like, hiperplasia nodular linfóide, anemia perniciosa, giardíase crônica e enteropatia perdedora de proteínas. A fisiopatologia da maioria destes distúrbios gastrointestinais não é completamente compreendida, mas defeitos na imunidade celular e não apenas a deficiência de anticorpos parece predispor os pacientes portadores de ICV a estas

alterações<sup>38</sup>. A principal manifestação gastrointestinal da ICV é a diarreia, que pode ser transitória ou persistente, podendo cursar com má absorção e perda de peso. Causas infecciosas, incluem *Giardia lamblia*, citomegalovírus e *Cryptosporidium parvum*, espécies de *Salmonella*, *Clostridium difficile* e *Campylobacter jejuni*, mas na maioria dos pacientes com diarreia não é comprovada infecção<sup>39,40</sup>. Em muitos pacientes a diarreia é decorrente da própria doença inflamatória intestinal, com hiperplasia nodular linfóide podendo causar diarreia crônica grave, perda de peso e, nos casos mais graves, perda de nutrientes essenciais, como cálcio, zinco e vitaminas A, E e D<sup>30</sup>.

As deficiências de vitaminas e eletrólitos podem ocorrer em decorrência de diarreia, mas nem sempre estão associadas a má absorção. Um amplo estudo de coorte demonstrou associação entre enteropatia e deficiência de ferro ( $p < 0,001$ )<sup>41</sup>. Baixos níveis de vitamina A e D são encontrados com relativa frequência em pacientes com ICV, incluindo aqueles sem enteropatia ou má absorção<sup>32</sup>.

Infecção por *Helicobacter pylori* é comumente diagnosticada em portadores de ICV e está associada com a alta frequência de gastrite atrófica encontrada em quase um terço destes pacientes<sup>33</sup>. Este achado é de grande importância devido à já conhecida associação de infecção por *H. pylori* com carcinoma gástrico.

Aproximadamente 10% dos pacientes com ICV apresentam disfunção hepática significativa, com elevação de fosfatase alcalina sendo comum nestes pacientes<sup>42</sup>. Hepatites por vírus B e C, cirrose biliar primária e doença granulomatosa hepática têm sido relatadas<sup>2</sup>.

- Doenças autoimunes – Distúrbios autoimunes são diagnosticados em cerca de 20% a 25% dos pacientes portadores de ICV<sup>18,30,43</sup>. As manifestações hematológicas são as condições de autoimunidade mais frequentes nestes pacientes. As citopenias ocorrem em cerca de 8% dos pacientes<sup>18,43</sup>, principalmente a trombocitopenia imune e a anemia hemolítica e, mais raramente, a neutropenia autoimune. Estas manifestações podem ocorrer antes que a deficiência de anticorpos seja suspeitada e alguns pacientes podem ter vários episódios de trombocitopenia ou anemia hemolítica em diferentes ocasiões. Em ampla coorte de pacientes portadores de ICV, autoimunidade foi detectada antes que o diagnóstico de ICV fosse confirmado em 17,4% dos 224 pacientes<sup>33</sup>. Em outra série de casos foi notado que a trombocitopenia autoimune precedeu o desenvolvimento da hipogamaglobulinemia em 62% dos pacientes<sup>44</sup>, sugerindo que ICV deve ser considerada no diagnóstico diferencial de todos os pacientes que apresentam trombocitopenia autoimune.

Manifestações articulares, incluindo artrite reumatóide e artrite reumatóide juvenil ocorrem em 1% a 10% dos pacientes com ICV<sup>2,33</sup>. Há o envolvimento geralmente múltiplo e simétrico de articulações- principalmente joelhos, tornozelos e mãos, podendo resultar em destruição da articulação. Anticorpos antinucleares ou fator reumatóide são tipicamente ausentes, devido ao prejuízo da produção de anticorpos na ICV. A artrite monoarticular na ICV é geralmente resultante de infecções por

*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ou *Staphylococcus aureus*. Podem ocorrer também infecções por microorganismos atípicos, que são mais difíceis de diagnosticar, tais como *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Ureaplasma Urealyticum*<sup>45</sup>.

Lupus eritematoso sistêmico parece ser pouco comum em ICV, mas tem sido descrito. Em uma revisão de 18 pacientes com ICV e LES, 5% dos pacientes desenvolveu ICV dentro dos primeiros 5 anos após o diagnóstico de LES<sup>46</sup>.

Outras condições autoimunes que têm sido relatadas na ICV incluem psoríase, vitiligo, síndrome de Sjogren, síndrome de Reiter, uveíte, anemia perniciosa, tireoidite autoimune, hepatite autoimune e diabetes mellitus insulino-dependente<sup>47,48</sup> (tabela 5).

**Tabela 5 - Doenças autoimunes associadas à imunodeficiência comum variável**

Dermatológicas: psoríase, vitiligo, alopecia
Hematológicas: anemia hemolítica autoimune, púrpura trombocitopênica autoimune, neutropenia autoimune
Endocrinológicas: hipotireoidismo, hipertireoidismo, Diabetes mellitus
Reumatológicas: artrite reumatóide, artrite reumatóide juvenil, lúpus eritematoso sistêmico, vasculite, síndrome Sicca
Gastrointestinais: doença inflamatória intestinal, cirrose biliar primária, hepatite autoimune, anemia perniciosa, gastrite atrófica

- Infiltração granulomatosa – pacientes portadores de ICV podem desenvolver granulomas não caseosos no tecido linfóide ou em órgãos sólidos, incluindo pulmões, fígado, baço cérebro ou pele<sup>49,50</sup>. É estimado que entre 8 e 20% dos pacientes com ICV tenham alguma forma de doença granulomatosa, mas esta prevalência é provavelmente subestimada, uma vez que o diagnóstico definitivo é feito através de biópsia e a maioria dos pacientes não é submetida à biópsia<sup>2,51,52</sup>. Histologicamente, o padrão dos granuloma na ICV é semelhante ao da sarcoidose, devendo-se atentar para este diagnóstico diferencial.

A doença pulmonar com padrão granulomatoso pode ser sugerida à tomografia computadorizada de alta resolução ao evidenciar linfadenopatia mediastinal e nódulos em parênquima pulmonar<sup>53</sup>. A presença de testes de função pulmonar normais não exclui o diagnóstico de doença granulomatosa pulmonar<sup>54</sup>.

A patogênese da doença granulomatosa na ICV não é bem definida. A desregulação imune de células T tem sido proposta<sup>50</sup> e níveis elevados de TNF alfa têm sido demonstrados nos pacientes com granulomas<sup>54</sup>.

- Infiltração linfóide (hepatoesplenomegalia/ linfadenomegalia) – Hiperplasia linfóide cervical, mediastinal ou abdominal é encontrada em pelo menos 20 % dos pacientes com ICV<sup>30</sup>. Infiltrado linfóide pode ocorrer nos pulmões, baço e outros órgãos, como fígado e rins. As biópsias de linfonodos geralmente mostram hiperplasia linfóide atípica, hiperplasia linfóide reativa ou inflamação granulomatosa ( já descrita separadamente acima). Esplenomegalia é comum em pacientes com ICV, chegando a ocorrer em cerca de 30% dos casos<sup>32</sup>. Uma ampla casuística de ICV mostrou que 26% de um total de 224 pacientes apresentavam esplenomegalia, detectada por ultrassonografia abdominal<sup>33</sup>. Uma variedade de causas podem ser estabelecidas, dentre elas infiltração, expansão devido às citopenias, ou ainda atividade excessiva de macrófagos devido às infecções persistentes. Hepatomegalia também tem uma variedade de causas, incluindo infecções, doenças hepáticas autoimunes ( hepatite crônica ativa ou cirrose biliar primária) e ainda condições infiltrativas<sup>29</sup>. A presença de linfadenomegalia torna as investigações para a presença de linfoma inevitáveis. Na maioria dos casos, hiperplasia linfóide benigna é encontrada nas biópsias<sup>45</sup>, embora a incidência de linfoma seja de fato muito mais frequente em pacientes com ICV quando comparados com a população geral.

- Malignidades - Risco aumentado de malignidades é relatado em pacientes com ICV, sendo as mais frequentes os linfomas e o carcinoma gástrico. Dentre os linfomas, os mais comuns na ICV são os linfomas não-Hodgkin de células B. Cerca de 2 a 8% dos pacientes portadores de ICV são diagnosticados com linfoma não-Hodgkin<sup>32</sup>. O aumento da incidência de neoplasias nos portadores de ICV atinge taxas que variam de 10 a 16 vezes maiores que a população geral em relação ao carcinoma gástrico e chegam a 18 vezes mais que a população geral no caso do linfoma não Hodgkin. Geralmente, a doença linfoproliferativa é diagnosticada por volta da quinta década de vida, mas há ampla variação na faixa etária, com relatos que variam de 13 a 88 anos<sup>30</sup>. Os linfomas na ICV são quase sempre extra nodais e têm tendência a localizar-se em regiões de mucosa<sup>55</sup>.

O carcinoma gástrico está associado com anemia perniciosa pré-existente e e gastrite atrófica, sendo assim a realização de endoscopia periodicamente pode auxiliar no diagnóstico desta neoplasia em estágios mais precoces<sup>56</sup>.

### **Monitoramento dos pacientes com ICV**

Os dados mais recentes de casuísticas de ICV têm mostrado que a sobrevida dos pacientes aumentou . A mortalidade era mais alta nos relatos de séries de casos das décadas passadas<sup>2</sup>, mas atualmente as casuísticas têm mostrado que os pacientes estão vivendo mais, provavelmente devido à otimização do tratamento com IGEV e ao uso mais liberal de antibióticos, que diminuem a incidência de infecções e sua morbimortalidade<sup>57</sup>. Esta sobrevida maior resulta, conseqüentemente, na maior

incidência de outras complicações da ICV não relacionadas diretamente a infecções, como autoimunidade, enteropatias e malignidades.

O conhecimento destas outras complicações da ICV tem alertado os imunologistas para a necessidade de um monitoramento cuidadoso a fim de detectar condições autoimunes, realização de testes para avaliar a função pulmonar, realização periódica de endoscopia com pesquisa de *H. pilory* em pacientes com sintomas gastrointestinais, monitoramento da função hepática e screening para neoplasias. A necessidade de exames laboratoriais ou de imagem, assim como procedimentos mais invasivos, como biópsias são sempre guiados pelos sintomas ou alterações detectadas ao exame clínico. Desta forma, todos os pacientes devem ter um exame clínico minucioso, pelo menos anualmente. Os pacientes com complicações já detectadas à época do diagnóstico ou em visitas subsequentes deve ser avaliados em intervalos menores, a cada 3 a 6 meses<sup>30</sup>.

A maioria dos pacientes com ICV podem desenvolver suas atividades normalmente, podem praticar esportes recreativos e viajar, porém tendo sempre aconselhamento médico e seguimento periódico.

## **Tratamento**

### **Prevenção de infecções**

O principal objetivo do tratamento da ICV é diminuir a morbidade e a mortalidade decorrentes de infecções. Para tanto, a reposição com imunoglobulina humana é a base do tratamento da ICV<sup>32, 56</sup>.

Embora não existam estudos placebo-controlados de reposição de imunoglobulina em pacientes com ICV, dados disponíveis de seu uso em várias outras deficiências de anticorpos sugerem seu benefício<sup>58,59</sup>. A imunoglobulina humana reduz a incidência de infecções e suas complicações a longo prazo em pacientes com agamaglobulinemia congênita<sup>60</sup>, ICV<sup>61,62</sup> e hiper IgM<sup>63</sup>. A dose recomendada de imunoglobulina humana para deficiência de anticorpos é de 400 a 600 mg/kg a cada 3 a 4 semanas<sup>32,56</sup>, mas a dose administrada deve ser individualizada, pois sua farmacocinética pode ser variável em diferentes pacientes<sup>65</sup> e um nível basal ótimo a ser mantido ainda não foi estabelecido<sup>56</sup>. A imunoglobulina humana pode ser administrada por via endovenosa ou subcutânea e sua eficácia em ambas as vias de administração tem demonstrado ser eficaz<sup>64</sup>. A via subcutânea tem a vantagem de ser mais facilmente disponível e a infusão pode ser mais rápida. Esta via é indicada principalmente para os pacientes com dificuldade de acesso venoso. Quando é utilizada a via subcutânea, a dose mensal deve ser ajustada para administração semanal<sup>64</sup>.

Profilaxia antimicrobiana tem sido prescrita amplamente em ICV, mas não existem evidências de eficácia baseadas em estudos controlados. Na prática, alguns imunologistas têm considerado o uso de antibióticos profiláticos em pacientes com

infecções frequentes ( mais de 3 episódios ao ano) ou com infecções sistêmicas graves<sup>56</sup>.

### **Tratamento de infecções agudas**

O objetivo de menor incidência possível de infecções do trato respiratório é almejado para prevenir danos estruturais. Sempre que possível, secreções do trato respiratório devem ser coletadas para realização de exame microbiológico antes de começar o tratamento, mas antibioticoterapia empírica não deve ser postergada até que os resultados de cultura estejam disponíveis. A antibioticoterapia empírica deve ser direcionada para cobrir os patógenos mais frequentemente responsáveis por infecções respiratórias na ICV: *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis*. Tem sido preconizada a antibioticoterapia de acordo com protocolos locais, e, embora não existam evidências, sugere-se um curso de tratamento mais prolongado, podendo ser necessário até 21 dias de uso de antibióticos para prevenir recaídas<sup>56</sup>.

### **Abordagem das bronquiectasias**

Existem poucos dados referentes à abordagem das bronquiectasias na ICV , sendo utilizados com frequência protocolos de tratamento de fibrose cística. Alguns imunologistas sugerem o uso de doses mais altas de imunoglobulina humana, o que poderia controlar danos estruturais<sup>66,67</sup>. Pacientes que apresentam infecções recorrentes e/ou dano pulmonar progressivo a despeito da reposição adequada de IGEV podem se beneficiar com o uso regular de antibióticos. Há evidências de que macrolídeos, que apresentam tanto propriedades antimicrobianas quanto antiinflamatórias, pode reduzir a frequência das exacerbações pulmonares e preservar a função pulmonar<sup>68-71</sup>. Tentativas de fisioterapia respiratória ( incluindo drenagem postural, treinamento da musculatura inspiratória e programas de reabilitação pulmonar) têm mostrado eficácia em várias doenças respiratórias que cursam com bronquiectasias<sup>72</sup>. Corticóides inalados podem melhorar a função pulmonar em pacientes com bronquiectasias<sup>73</sup>. A abordagem cirúrgica para pacientes selecionados apresentando dano estrutural localizado permanece como opção, embora pacientes com ICV geralmente apresentem comprometimento pulmonar mais extenso<sup>74</sup>. Reposição de imunoglobulina não tem demonstrado eficácia na doença pulmonar intersticial. O comprometimento ventilatório restritivo decorrente de doença pulmonar intersticial na ICV pode responder à corticoterapia, mas são necessárias altas doses, de forma que os efeitos colaterais são um fator limitante para esta terapêutica<sup>56</sup>. Alguns imunossupressores, como metotrexate, azatioprina e micofenolato mofetil têm sido recomendados em casos de doença granulomatosa pulmonar<sup>75</sup>.

### **Doenças gastrointestinais**

Em pacientes com diarreia crônica ou recorrente, deve ser realizada coprocultura com pesquisa de ovos e parasitas. Giardíase crônica geralmente responde bem ao tratamento com metronidazol. Não há antibióticos profiláticos específicos para prevenir infecções

gastrointestinais na ICV e o impacto da reposição de IGEV no trato gastrointestinal parece ser mínimo.

Pacientes que desenvolvem doença inflamatória intestinal requerem terapia antiinflamatória, como mesalazina ou terapia imunossupressora, como cursos de corticóide ou azatioprina.

### **Doenças autoimunes**

Tanto para PTI quanto para AHAI, os corticóides têm sido a primeira linha de tratamento. Há relatos de que altas doses de IGEV ( 1 a 2 g/kg) podem ser administradas isoladamente ou em adição ao corticóide EV, com boa resposta<sup>47</sup>. Esplenectomia pode ser indicada como tratamento da PTI e da AHAI refratárias em pacientes com ICV, mas este procedimento deve ser considerado apenas se todas as outras medidas falharem, pois a esplenectomia pode aumentar o risco de infecções graves nestes pacientes<sup>76</sup>.

Para as outras doenças autoimunes não hematológicas é utilizado terapia antiinflamatória e/ou imunossupressora, sendo que a escolha do agente a ser utilizado depende da patologia a ser abordada.

### **Infiltração granulomatosa**

Terapia antiinflamatória ou imunomoduladora pode ser necessária para doença granulomatosa associada à ICV, no entanto, não existem protocolos padronizados. As evidências de que os granulomas na ICV estão associados à elevada produção de TNF-alfa<sup>77</sup> tem servido como base para a utilização de inibidores do TNF em alguns pacientes com condições granulomatosas. Dessa forma, há relatos de tratamento de granulomas cutâneos refratários a outras terapêuticas que responderam bem ao etanercepte<sup>78</sup> e relatos de pacientes com doença granulomatosa pulmonar ou ainda com doença granulomatosa sistêmica que responderam ao infliximabe<sup>79</sup>.

### **Malignidades**

O tratamento das neoplasias nos pacientes com ICV não difere dos protocolos instituídos para pacientes imunocompetentes, mas é importante adequar a reposição de imunoglobulina através do monitoramento dos níveis de IgG sérica, pois pode ser necessário aumento da dose durante a quimioterapia<sup>32</sup>.

## **Fenótipos clínicos da ICV**

Uma abordagem fenotípica para categorizar os pacientes portadores de ICV tem sido proposta, baseada na diversidade de manifestações clínicas descritas anteriormente e que podem ocorrer no curso da doença<sup>41</sup>. Cada grupo de pacientes com manifestações

clínicas diferentes é considerado como um fenótipo clínico. Cinco categorias clínicas têm sido propostas:

- Pacientes sem complicações ( infecções apenas)
- Pacientes com doenças autoimunes
- Pacientes com infiltração linfocítica de órgãos ( linfadenomegalia persistente, hepatomegalia, esplenomegalia, enteropatia linfocítica, granulomas)
- Pacientes com doença gastrointestinal
- Pacientes com malignidade linfóide

Estas várias características clínicas têm sido associadas a diferentes características imunológicas já dentificadas como parte da patogênese da doença<sup>52</sup>, principalmente relacionadas a alterações em linfócitos B e T<sup>6</sup>. A tentativa é de que seja estabelecida uma associação entre os diferentes sintomas da ICV e suas alterações celulares a fim de orientar seu diagnóstico e prognóstico.

Baseando-se nesta categorização proposta para os portadores de ICV, vários serviços têm divulgado seus registros de pacientes já apresentando-os organizados em subgrupos, de acordo com as diferentes manifestações clínicas e/ou de acordo com as alterações detectadas em linfócitos B e T destes pacientes.

## **Registros de pacientes**

Nos últimos anos, vários serviços de referência têm organizado e apresentado seus registros estabelecendo a prevalência, complicações, tratamento e resultados no seguimento de pacientes portadores de IDP<sup>80-85</sup>. O impacto desses recursos nos avanços em relação às IDP tem sido enorme. Estes registros são necessários para aumentar o conhecimento destas doenças, facilitando as investigações na sua patogênese e buscando a possibilidade de novos tratamentos.

Registros de diferentes IDP, como ALX, doença granulomatosa crônica e síndrome de hiper IgM têm sido apresentados<sup>86-88</sup> e contribuído para melhorias no seu diagnóstico e tratamento. Em relação à ICV, que ainda necessita de esclarecimentos quanto à sua fisiopatologia, os registros de pacientes, principalmente com divulgação de dados de seguimento longitudinal, fornecem informações significativas para a melhor compreensão de sua história natural. Desta forma, estes registros contribuem para avanços no conhecimento da patogênese da doença.

O primeiro registro de uma série de casos de ICV já relatava a sua variedade de manifestações clínicas<sup>89</sup>. Desde então, várias instituições médicas que são referência em IDP em diferentes países, apresentam suas casuísticas de ICV, sempre enfatizando o

amplo espectro de sintomas e complicações da doença. A tabela 6 mostra as casuísticas de ICV mais recentes, o local onde cada uma foi realizada, o número de pacientes estudados e as características de cada estudo.

**Tabela 6 – Casuísticas de Imunodeficiência Comum Variável**

Autor/Local/Ano	Amostra	Tipo de estudo	Características do estudo
Cunningham-Rundles and Bodian, New York (EUA), 1998. <sup>2</sup>	248 pacientes	Coorte histórica	Caracterização clínica e imunológica
Kainulainen L et al, Finlândia, 2000. <sup>14</sup>	95 pacientes	Coorte histórica	Descrição clínica e epidemiológica
Amoras ALB e Vilela MM, Campinas, Brasil, 2001. <sup>90</sup>	17 pacientes	Estudo descritivo	Caracterização clínica e imunológica
Warnatz et al, Freiburg, 2002. <sup>91</sup>	30 pacientes	Estudo descritivo	Classificação através de linfócitos B de memória
Piqueras et al, França, 2003 <sup>92</sup>	57 pacientes	Estudo descritivo	Correlação entre achados clínicos e alterações em células B de memória
Quinti I et al, Itália, 2006. <sup>33</sup>	224 pacientes	Coorte histórica	Classificação baseada em fenótipos clínicos
Wehr C et al, 8 países da Europa, 2007. <sup>52</sup>	303 pacientes	Coorte histórica	Correlação entre fenótipos clínicos e células B de memória
Chapel H et al, 5 países da União Européia, 2008. <sup>41</sup>	334 pacientes	Coorte histórica	Divisão em fenótipos clínicos de acordo com a heterogeneidade sintomas
Sánchez-Ramón S et al, New York (USA), 2008. <sup>1</sup>	105 pacientes	Estudo descritivo	Correlação entre alterações em células B de memória e sintomas

Llobet MP et al, Barcelona, Espanha, 2009. <sup>93</sup>	22 pacientes	Coorte histórica	Descrição clínica e epidemiológica
Lawrence T e Costa-Carvalho B, São Paulo, Brasil, 2009. <sup>94</sup>	17 pacientes	Coorte histórica	Descrição de alterações em linfócitos B de memória
Mouillot G et al, França, 2010 <sup>6</sup> .	313 pacientes	Coorte histórica	Correlação entre aspectos clínicos e alterações em células B
Pedreschi M e Kokron C, São Paulo, Brasil, 2011. <sup>95</sup>	70 pacientes	Estudo prospectivo	Descrição de alterações em células B de memória

A tabela 6 mostra que as casuísticas mais recentes de ICV apresentaram a divisão dos pacientes em fenótipos clínicos e foi feita, em muitas delas, a correlação com alterações imunológicas detectadas em linfócitos B e T através de fenotipagem de linfócitos por citometria de fluxo. A partir destes dados laboratoriais correlacionados às manifestações clínicas, em três estudos foram sugeridos modelos de classificação para a ICV: classificação de Freiburg, proposta em 2002, classificação de Paris, proposta em 2003 e classificação EUROclass, proposta em 2008. Estas classificações analisam características das subpopulações de linfócitos B de memória classificando os pacientes em diferentes subgrupos correlacionados a suas diferentes complicações, principalmente autoimunidade, proliferação linfóide, enteropatia e presença de malignidades.

O trabalho que será descrito a seguir apresenta a coorte histórica de ICV do HC-UFMG, utilizando as diferentes complicações sintomatológicas da ICV como forma de classificação dos pacientes em fenótipos clínicos. A heterogeneidade clínica da ICV e as várias casuísticas já apresentadas têm mostrado que a classificação dos pacientes pode ser uma forma de melhor entendimento da patogênese desta doença e de otimizar seu diagnóstico e tratamento.

## Referências Bibliográficas

1. Sánchez-Ramón S, Radigan L, Yu JE, et al. Memory B cells in common variable immunodeficiency: clinical associations and sex differences. *Clin Immunol.* 2008; 128 (3): 314-21.
2. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol.* 1999; 92 (1): 34-48.
3. Cunningham-Rundles C, Radigan L. Deficient IL-12 and dendritic cell function in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol.* 2005;115:147-53.
4. Cunningham-Rundles S, Cunningham-Rundles C, Siegal FP, et al. Defective cellular immune response in vitro in common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 1981; 1:65-72.
5. Horn J, Manguiat A, Berglund LJ, et al. Decrease in phenotypic regulatory T cells in subset of patients with common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol.* 2009; 156:446-54.
6. Mouillot G, Carmagnat M, Gérard L, et al. B-cell and T-cell phenotypes in CVID patients correlate with the clinical phenotype of the disease. *J Clin Immunol.* 2010; 30 (5):746-55.
7. Janeway CA, Apt L, Gitlin D. Agammaglobulinemia. *Trans Assoc Am Physicians.* 1953; 66:200-202.
8. Wall RL, Sasla WS. Adult agammaglobulinaemia. *Arch Intern Med.* 1955; 95: 33-66.
9. Wollheim FA. Inherited "acquired" hypogammaglobulinaemia. *Lancet.* 1961; 1:316-17.
10. Kirkpatrick CH, Shimke RN. Paternal immunoglobulin abnormalities in congenital hypogammaglobulinemia. *J Am Med Assoc.* 1967; 200: 105-10.
11. Rosen FS, Janeway CA. The gamma globulins. The antibody deficiency syndromes. *N Engl J Med.* 1966; 275: 769-75.
12. Cooper MD, Faulk WP, Fundenberg HH, et al. Classification of primary immunodeficiencies. *N Engl J Med.* 1973; 288:966-67.
13. Cunningham-Rundles C, Knight AK. Common variable immune deficiency: reviews, continued puzzles and a new registry. *Immunol Res.* 2007; 38:78-86.

14. Kainulainen L, Nikoskelainen J, Ruuskanen O. Diagnostic findings in 95 Finnish patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2000; 21 (2): 145-49.
15. Ballou M, Notarangelo L, Grimbacher B, et al. Immunodeficiencies. *Clin Exp Immunol.* 2009; 158( suppl.1): 12-22.
16. Fasth A. Primary immunodeficiency disorders in Sweden: cases among children, 1974-1979. *J Clin Immunol.* 1982; 2: 86-92.
17. Oksenhendler E, Gerard L, Fieschi C, et al. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clin Infect Dis.* 2008; 46:1547-54.
18. Park MA, Li JT, Hagan JB, et al. Common variable immunodeficiency: a new look at an old disease. *Lancet.* 2008; 372: 489-502.
19. Hammarström L, Vorechovsky I, Webster D. Selective IgA deficiency ( SigAD) and common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol.* 2000; 120 (2): 225-31.
20. Vorechovsky I, Cullen M, Carrington M, et al. Fine mapping of IGAD1 in IgA deficiency and common variable immunodeficiency: identification and characterization of haplotypes shared by affected members of 101 multiple-case families. *J Immunol.* 2000; 164:4408-16.
21. Grimbacher B, Hutloff A, Schlesier M, et al. Homozygous loss of ICOS is associated with adult-onset common variable immunodeficiency. *Nat Immunol.* 2003; 4(3):261-68.
22. Castigli E, Wilson SA, Garibyan L, et al. TACI is mutant in common variable immunodeficiency and IgA deficiency. *Nat Genet.* 2005; 37(8): 829-34.
23. Bacchelli C, Buckridge S, Thrasher AJ, Gaspar HB. Translational mini-review series on immunodeficiency: molecular defects in common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol.* 2007; 149:401-409.
24. Schiemann B, Gommerman JL, Vora K, et al. An essential role for BAFF in the normal development of B cells through a BCMA- independent pathway. *Science.* 2001; 293: 2111-14.
25. Gross JA, Dillon SR, Mudri S, et al. TACI-Ig neutralizes molecules critical for B cell development and autoimmune disease impaired B cell maturation in mice lacking BLyS. *Immunity.* 2001; 15:289-302.
26. Castigli E, Geha RS. Molecular basis of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117(4):740-46.

27. Castigli E, Wilson SA, Scott S, et al. TACI and BAFF-R mediate isotype switching in B cells. *J Exp Med*. 2005; 201: 35-39.
28. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Assessment and clinical interpretation of reduced IgG values. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007; 99(3): 281-83.
29. Bonnilla FA, Bernstein IL, Khan DA, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005; 94 (5 suppl.1): S1-63.
30. Notarangelo L, Fischer A, Geha RS, et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124(6): 1161-78.
31. Cunningham-Rundles C. How I treat common variable immunodeficiency. *Blood*. 2010; 116: 7-15.
32. Chapel H, Cunningham-Rundles C. Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions. *Br J Haematol*. 2009; 145(6): 709-27.
33. Quinti I, Soresina A, Spadaro G, et al. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2007; 27(3): 308-16.
34. Busse PJ, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109(6):1001-04.
35. Kainulainen L, Varpula M, Liippo K, et al. Pulmonary abnormalities in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 104:1031-36.
36. Park JH, Levinson AI. Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol*. 2009; 133(2):198-207.
37. Kalha I, Sellin JH. Common variable immunodeficiency and the gastrointestinal tract. *Curr Gastroenterol Rep*. 2004; 6:377-83.
38. Agarwal S, Mayer L. Pathogenesis and treatment of gastrointestinal disease in antibody deficiency syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124:658-64.
39. Agarwal S, Smereka P, Harpaz N, et al. Characterization of immunologic defects in patients with common variable immunodeficiency (CVID) with intestinal disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17:251-59.
40. Khodadad A, Aghamohammadi A, Parvaneh N, et al. Gastrointestinal manifestations in patients with common variable immunodeficiency. *Dig Dis Sci*. 2007; 52:2977-83.

41. Chapel H, Lucas M, Lee M, et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood*. 2008; 112(2):277-86.
42. Ward C, Lucas M, Piris J, et al. Abnormal liver function in common variable immunodeficiency disorders due to nodular regenerative hyperplasia. *Clin Exp Immunol*. 2008; 153 (3):331-37.
43. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2009; 9(5):347-52.
44. Michel M, Chanet V, Galicier L, et al. Autoimmune thrombocytopenic purpura and common variable immunodeficiency: analysis of 21 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2004; 83(4):254-63.
45. Bloom KA, Chung D, Cunningham-Rundles C. Osteoarticular infectious complications in patients with primary immunodeficiencies. *Curr Opin Rheumatol*. 2008; 20:480-85.
46. Fernandez-Castro M, Mellor-Pitta S, Citores MJ, et al. Common variable immunodeficiency in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2007; 36: 238-45.
47. Wang J, Cunningham-Rundles C. Treatment and outcome of autoimmune hematologic disease in common variable immunodeficiency (CVID). *J Autoimmun*. 2005; 25:57-62.
48. Cunningham-Rundles. Autoimmune manifestations in common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2008; 28 (suppl.1):S42-45.
49. Ardeniz O, Cunningham-Rundles C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol*. 2009; 133 (2):198-207.
50. Mechanic LJ, Dikman S, Cunningham-Rundles C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Ann Intern Med*. 1997; 127(8 Pt1):613-17.
51. Morimoto Y, Routes JM. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2005; 5(5): 370-75.
52. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, et al. The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood*. 2008; 111:77-85.
53. Park JE, Beal I, Dilworth JP, et al. The HRCT appearances of granulomatous pulmonary disease in common variable immune deficiency. *Eur J Radiol*. 2005; 54(3):359-64.

54. Mullighan CG, Fanning GC, Chapel HM, Welsh KI. TNF and lymphotoxin-alpha polymorphisms associated with common variable immunodeficiency: role in the pathogenesis of granulomatous disease. *J Immunol.* 1997; 159 (12):6236-41.
55. Cunningham-Rundles C. Hematologic complications of primary immune deficiencies. *Blood Rev.* 2002; 16:61-64.
56. Yong PFK, Tarzi M, Chua I, Grimbacher B, Chee R. Common variable immunodeficiency: an update on etiology and management. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2008; 28: 367-86.
57. Wood P, Stanworth S, Burton J, et al. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibodies deficiencies: a systematic review. *Clin Exp Immunol.* 2007; 149 (3):410-23.
58. Ammann AJ, Ashman RF, Buckley RH, et al. Use of intravenous gamma-globulin in a antibody immunodeficiency: results of a multicenter controlled trial. *Clin Immunol Immunopathol.* 1982; 22(1):60-67.
59. Cunningham-Rundles C, Siegal FP, Smithwick EM, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin in primary humoral immunodeficiency disease. *Ann Intern Med.* 1984; 101(4): 435-39.
60. Quartier P, Debre M, De Blic J, et al. Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: a retrospective survey of 31 patients. *J Pediatr.* 1999; 134(5):589-96.
61. Roifman CM, Lederman HM, Lavi S, et al. Benefit of intravenous IgG replacement in hypogammaglobulinemic patients with chronic sinopulmonary disease. *Am J Med.* 1985; 72(2):171-74.
62. de Gracia J, Vendrell M, Alvarez A, et al. Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. *Int Immunopharmacol.* 2004; 4(6): 745-53.
63. Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H, et al. The X-linked hyper-IgM syndrome: clinical and immunological features of 79 patients. *Medicine ( Baltimore).* 2003; 82(6): 373-84.
64. Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, et al. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol.* 2000; 20(2): 94-100.
65. Koleba T, Ensom MH. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin: a systematic review. *Pharmacotherapy* 2006; 26(6): 813-27.

66. Roifman CM, Levison H, Gelfand EW. High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinaemia and chronic lung disease. *Lancet*. 1987; 1(8541):1075-77.
67. Roifman CM, Gelfand EW. Replacement therapy with high dose intravenous gammaglobulin improves chronic synopulmonary disease in patients with hypogammaglobulinemia. *Pediatr Infect Dis J*. 1988; 7:S92-S96.
68. Tsang KW, Ho PI, Chan KN, et al. A pilot study of low-dose erythromycin in bronchiectasis. *Eur Respir J*. 1999; 13(2): 361-64.
69. Davies G, Wilson R. Prophylactic antibiotic treatment of bronchiectasis with azithromycin. *Thorax*. 2004; 59(6): 540-41.
70. Cymbala AA, Edmonds LC, Bauer MA, et al. The disease-modifying effects of twice-weekly oral azithromycin in patients with bronchiectasis. *Treat Respir Med*. 2005; 4(2): 117-22.
71. Yalcin E, Kiper N, Ozcelik U, et al. Effects of claritromycin on inflammatory parameters and clinical conditions in children with bronchiectasis. *J Clin Pharm Ther*. 2006; 31(1): 49-55.
72. Garrod R, Lasserson T. Role of physiotherapy in the management of chronic lung diseases: an overview of systematic reviews. *Resp Med*. 2007; 101(12): 2429-36.
73. Kolbe J, Wells A, Ram FS. Inhaled steroids for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; 2:CD000996.
74. Corless JA, Warburton CJ. Surgery vs non-surgical treatment for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; 4:CD002180.
75. Paramothayan S, Lasserson TJ, Walters EH. Immunosuppressive and cytotoxic therapy for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 3:CD003536.
76. Seve P, Bourdillon L, Sarrot-Reynauld F, et al. Autoimmune hemolytic anemia and common variable immunodeficiency: a case-control study of 18 patients. *Medicine ( Baltimore)*. 2008; 87:177-81.
77. Aukrust P, Lien E, Kristoffersen AK, et al. Persisten activation of the tumor necrosis factor system in a subgroup of patients with common variable immunodeficiency: possible immunologic and clinical consequences. *Blood*. 1996; 87:674-81.

78. Lin JH, Liebhaber M, Roberts RL, et al. Etanercept treatment of cutaneous granulomas in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117: 878-82.
79. Thatayatikom A, Thatayatikom S, White AJ. Infliximab treatment for severe granulomatous disease in common variable immunodeficiency: a case report and review of literature. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005; 95:293-300.
80. Leiva LE, Zelasco M, Oleastro M, et al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: the second report of the LAGID registry. *J Clin Immunol*. 2007; 27: 101-108.
81. Eades-Perner AM, Gathmann B, Knerr V, et al. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2004-06. *Clin Exp Immunol*. 2007; 147:306-12.
82. Knerr V, Grimbacher B. Primary immunodeficiencies registries. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007; 7:475-80.
83. Kirkpatrick P, Riminton S. Primary immunodeficiency diseases in Australia and New Zealand. *J Clin Immunol*. 2007; 27:517-24.
84. Al-Herz W. Primary immunodeficiency disorders in Kuwait: first report from Kuwait national primary immunodeficiency registry (2004-2006). *J Clin Immunol*. 2008; 28:186-93.
85. Reda SM, Afifi HM, Amine MM. Primary immunodeficiency diseases in Egyptian children: a single-center study. *J Clin Immunol*. 2009; 29: 343-51.
86. Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, et al. X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients. *Medicine*. 2006; 65:193-202.
87. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB Jr, et al. Chronic Granulomatous Disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine*. 2000; 79: 155-69.
88. Levy J, Espanol-Boren T, Thoma C, et al. Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome. *J Pediatr*. 1997; 131: 47-54.
89. Hermans PE, Diaz-Buxo JA, Stobo JD. Idiopathic late-onset immunoglobulin deficiency: clinical observations in 50 patients. *Am J Med*. 1976; 61: 221-37.

90. Amoras ALB. Caracterização clínica e imunológica de pacientes com imunodeficiência comum variável. [dissertação]. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente; 2001. Disponível em: <http://cutter.unicamp.br/document/?code=vtls000235859>.
91. Warnatz K, Denz A, Drager R, et al. Severe deficiency of switched memory B cells (CD27(+)IgM(-)IgD(-)) in subgroups of patients with common variable immunodeficiency: a new approach to classify a heterogeneous disease. *Blood*. 2002; 99:1544-51.
92. Piqueras B, Lavenu-Bombled C, Galicier, et al. Common variable immunodeficiency patient classification based on impaired B cell memory differentiation correlates with clinical aspects. *J Clin Immunol*. 2003; 23:385-400.
93. Llobet MP, Soler-Palacin P, Detkova D, et al. Common variable immunodeficiency: 20-yr experience at a single centre. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009; 20:113-18.
94. Lawrence T. Avaliação das subpopulações de linfócitos B em pacientes com imunodeficiência comum variável. [dissertação]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2009.
95. Pedreschi, Maíra. Classificação de pacientes com imunodeficiência comum variável através da identificação de subtipos de linfócitos B [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2011. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5146/tde-07102011-142727/>.

### **3. ARTIGO ORIGINAL**

**Análise dos fenótipos clínicos dos pacientes portadores de imunodeficiência comum variável acompanhados no serviço de imunologia dos Hospital das Clínicas – UFMG**

## Resumo

**Introdução:** Imunodeficiência comum variável (ICV) é a mais frequente imunodeficiência primária com relevância clínica. Ela cursa com ampla heterogeneidade de sintomas e, embora seja considerada uma deficiência predominante de anticorpos, sua patogênese ainda não foi completamente elucidada. Vários estudos têm demonstrado anormalidades em vários componentes do sistema imunológico, resultando em um cenário de desregulação imune que parece ser a causa da diversidade de manifestações clínicas da doença. A descrição de séries de casos de pacientes com ICV, com sua classificação em diferentes grupos de acordo com a sintomatologia apresentada, tem ajudado a elucidar algumas questões da evolução natural da doença e pode trazer avanços em relação ao tratamento e prognóstico destes pacientes.

**Objetivos:** Descrever o perfil clínico dos pacientes portadores de ICV em acompanhamento em serviço de referência para imunodeficiências primárias – HC/UFMG, caracterizar as diferentes expressões clínicas da doença nesta população e avaliar o impacto do tratamento.

**Métodos:** Trata-se de uma coorte histórica com descrição clínica e epidemiológica dos pacientes portadores de ICV que foram referenciados ao ambulatório de imunodeficiências primárias do HC/UFMG nos últimos 20 anos. Foram coletados dados dos prontuários dos pacientes incluídos no estudo e aplicado questionário para captura de dados prévios ao acompanhamento no serviço.

**Resultados:** Foram avaliados 58 pacientes com diagnóstico de ICV; 58,6% (34/58) do sexo feminino e 77,6% (45/58) adultos. O tempo médio de seguimento no serviço foi de 7,3 anos ( variação: 2 meses-22 anos). A mediana de idade de apresentação dos sintomas foi de 8 anos ( variação: 0,6-38 anos) e a mediana de idade ao diagnóstico foi de 25 anos ( variação: 2-50 anos). Isso implica em mediana de atraso no diagnóstico de 17 anos. A principal manifestação clínica foram infecções do trato respiratório. Entretanto, complicações não infecciosas foram descritas em frequências significativas na totalidade dos pacientes: autoimunidade (31%), enteropatia (10,3%), infiltração linfocítica (31%) e neoplasias (6,8%). O tratamento com imunoglobulina endovenosa (IgEV) reduziu significativamente a incidência de manifestações infecciosas.

**Conclusões:** O fenótipo clínico predominante na coorte de portadores de ICV em seguimento no HC/UFMG foi de infecções respiratórias recorrentes, porém outras manifestações surgiram com frequência significativa durante sua evolução. Ressalte-se o grande atraso no diagnóstico, indicando a necessidade de maior conhecimento sobre o amplo espectro clínico da doença, a fim de propiciar um diagnóstico mais precoce e instituição adequada de tratamento.

## Abstract

**Introduction:** Common variable immunodeficiency (CVID) is the most frequent primary immunodeficiency with clinical relevance. It runs with a wide heterogeneity of symptoms and, although considered a predominant antibody deficiency, its pathogenesis has not been fully elucidated. Several studies have shown abnormalities in several components of the immune system, resulting in a scenario of immune dysregulation that seems to be the cause of the diversity of clinical manifestations of disease. The description of case series of patients with CVID, with their classification into different groups according to symptoms, has helped to elucidate some questions of the natural evolution of the disease and may bring advances in relation to treatment and prognosis.

**Objectives:** To describe the clinical profile of CVID patients followed up at Immunology Division of Hospital das Clínicas / Federal University of Minas Gerais, to characterize the different clinical expressions of disease in this population and assess the impact of treatment.

**Methods:** This is a cohort with epidemiological and clinical description of CVID patients who were referred to Immunology Division of Hospital das Clínicas / Federal University of Minas Gerais in the last 20 years. Data were collected from the patient's charts included in this study and they answered a questionnaire to capture data prior to the monitoring service.

**Results:** We evaluated 58 CVID patients; 58,6% (34/58) were female and 77,6% (45/58) adults. The mean follow-up service was 7,3 years ( range: 2 months-22 years). The median age at onset of symptoms was 8 years (range: 0,6-38 years) and the median age at diagnosis was 25 years (range: 2-50 years). This implicates with a mean diagnostic delay of 17 years. The main clinical manifestations were respiratory tract infections, but were also described autoimmune diseases (31%), enteropathy (10,3%), lymphocytic infiltration (31%) and malignancies (6,8%). Treatment with IVIg decreased the incidence of infectious events.

**Conclusions:** The predominant clinical phenotype in this cohort of CVID patients followed up at HC/UFMG was recurrent respiratory infections, but other manifestations appeared with significant frequency during its evolution. It should be noted the great delay in diagnosis, indicating the need for more knowledge about the broad clinical spectrum of this disease in order to provide an earlier diagnosis and ensure appropriate treatment.

## Introdução

A imunodeficiência comum variável (ICV) é a mais frequente das hipogamaglobulinemias primárias e caracteriza-se por apresentar alterações imunológicas diversas com manifestações clínicas heterogêneas<sup>1</sup>. Pode ocorrer tanto na infância quanto na vida adulta, geralmente na terceira década de vida e afeta igualmente homens e mulheres.

O defeito imune principal da ICV é a alteração na diferenciação de linfócitos B com consequente diminuição na secreção de imunoglobulinas<sup>2</sup>. Desta forma, os pacientes portadores de ICV são mais susceptíveis a infecções recorrentes, sobretudo dos tratos respiratório e intestinal. Além deste prejuízo na produção de anticorpos, a ICV pode cursar também com um quadro de desregulação imune caracterizada por anormalidades tanto em linfócitos B<sup>3-5</sup> quanto em linfócitos T<sup>6-8</sup>. Tem sido demonstrado que alguns pacientes portadores de ICV apresentam uma redução na produção e/ou expressão de interleucinas, principalmente IL-2, IL-4 e interferon  $\gamma$ , indicando que o estímulo de linfócitos T sobre os linfócitos B é prejudicado nestes casos<sup>7</sup>. Várias outras anormalidades em quase todos os componentes do sistema imune têm sido descritas na ICV, como defeitos na sinalização do receptor Toll-like 9<sup>9</sup>, alterações em células dendríticas, prejudicando a ativação de linfócitos T<sup>10</sup> e expressão reduzida de moléculas de superfície, como CD40L<sup>11</sup>. Como consequência destas alterações imunológicas distintas, subgrupos de pacientes com ICV podem apresentar sintomatologia diversa, de modo que, além das infecções bacterianas recorrentes, alguns pacientes apresentam também maior susceptibilidade a doenças autoimunes, proliferação linfocítica, enteropatia e malignidades.

O tratamento preconizado para a ICV é a reposição de imunoglobulina humana, que é a terapia de escolha para pacientes com deficiência predominante de anticorpos. Como a reposição adequada de imunoglobulina humana reduz a frequência de infecções, os pacientes portadores de ICV têm apresentado maior sobrevida e, desta forma, a ocorrência de complicações não-infecciosas da doença tem se destacado. A maior percepção destas outras complicações levou a uma conscientização do amplo espectro clínico da doença.

Tendo em vista a heterogeneidade clínica e imunológica presente na ICV, vários esforços têm sido feitos na tentativa de desenvolver esquemas de classificação com base tanto nas manifestações clínicas da doença<sup>12,13</sup> quanto nas suas possíveis alterações imunológicas<sup>14-16</sup>. Inicialmente, as classificações imunológicas têm se baseado nas anormalidades de linfócitos B, embora já existam alguns trabalhos baseados também nas alterações de linfócitos T<sup>17,18</sup>.

Nos últimos anos, vários registros de pacientes portadores de ICV em todo o mundo têm sido apresentados, muitas vezes já organizados em sua categorização clínica e imunológica. Dentre estes registros encontram-se, inclusive, casuísticas brasileiras<sup>19-21</sup>. Estes registros podem ajudar a elucidar a história natural da doença, que, embora tenha sido descrita inicialmente há mais de 50 anos<sup>22</sup>, ainda não tem sua patogênese completamente elucidada.

No intuito de contribuir com dados referentes ao seguimento de pacientes portadores de ICV, este estudo apresenta a casuística do serviço de imunologia do Hospital das Clínicas – UFMG, referente a mais de 20 anos de acompanhamento destes pacientes. Serão descritas suas principais características clínicas e epidemiológicas e será

apresentada sua classificação em diferentes fenótipos clínicos baseada na diversidade dos sintomas encontrados nesta população.

## **Objetivos**

Os principais objetivos deste estudo foram a descrição do perfil clínico e epidemiológico dos pacientes portadores de imunodeficiência comum variável em acompanhamento no serviço de imunologia do Hospital das Clínicas – UFMG, desde sua criação, em 1989.

Além de descrever clínica e epidemiologicamente esta coorte, este trabalho visou a caracterização das diferentes expressões clínicas da ICV nesta população e a avaliação do impacto do tratamento ( reposição de IgEV) na evolução da doença.

O objetivo específico foi a organização dos pacientes portadores de ICV do serviço em diferentes fenótipos clínicos, de acordo com a variedade de sintomas apresentados. A partir desta categorização, que forneceu uma visão do amplo espectro da doença, pretendemos otimizar o acompanhamento e tratamento dos nossos pacientes. Teremos também dados clínicos que poderão, posteriormente, ser associados a alterações imunológicas que serão pesquisadas nesta população em estudos complementares a este.

## **Pacientes e Métodos**

### **População estudada, critérios de inclusão e exclusão**

O serviço de imunologia do HC-UFMG é referência no estado de Minas Gerais para adultos e crianças com suspeita de imunodeficiências primárias. Foram selecionados os pacientes encaminhados ao serviço que foram diagnosticados como portadores de ICV, tendo como base os critérios do ESID/PAGID<sup>23</sup>:

- infecções bacterianas recorrentes
- idade acima de 4 anos
- níveis reduzidos de IgG (pelo menos 2 desvios-padrão abaixo da média para a idade)
- diminuição de pelo menos um dos outros isotipos de imunoglobulinas ( IgA e/ou IgM)
- exclusão de outras causas bem definidas de hipogamaglobulinemia

A demonstração de incompetência na produção de anticorpos após exposição ou imunização é considerada uma característica importante da ICV na maioria dos protocolos<sup>23,24</sup>, mas já foi descrito na literatura que pacientes com redução significativa nos níveis de IgG ( < 200 mg/dl) provavelmente não são capazes de produzir anticorpos<sup>25</sup>. Desta forma, em muitos trabalhos, nem todos os pacientes portadores de ICV foram avaliados em relação à resposta vacinal<sup>13,16</sup>, assim como no presente estudo.

Duas pacientes apresentavam linfócitos B < 2%, mas foram incluídas na casuística por serem do sexo feminino e relatarem início dos sintomas na segunda década de vida, o que afasta a possibilidade de ALX.

Sete pacientes foram excluídos do estudo pelas seguintes razões: três pacientes, à época do diagnóstico de hipogamaglobulinemia, estavam em período pós-quimioterapia em decorrência de linfoma e não tinham dosagem de imunoglobulinas séricas previamente à neoplasia; um paciente apresentava níveis normais de IgG, apesar de ter níveis reduzidos de IgA e IgM; dois pacientes apresentavam níveis normais de IgA e IgM, apenas com IgG reduzida; e um paciente não tinha os resultados das dosagens de imunoglobulinas à época do diagnóstico disponíveis.

As manifestações clínicas selecionadas para caracterizar os diferentes fenótipos clínicos foram as seguintes:

- autoimunidade - foram incluídos neste grupo todos os pacientes que apresentavam pelo menos um dos seguintes fenômenos autoimunes: artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, artrite soronegativa, diabetes mellitus insulino-dependente, anemia perniciosa, gastrite atrófica (comprovada por biópsia gástrica), anemia hemolítica autoimune, trombocitopenia idiopática aguda ou crônica, eritema nodoso, psoríase.

- bronquiectasias – representam dano estrutural como consequência de infecções pulmonares recorrentes. Entretanto, este dano estrutural ocorre em alguns pacientes portadores de ICV com história de pneumonias de repetição e não em outros<sup>26</sup>, podendo ser decorrente de um processo inflamatório desregulado no local de infecção. Foram incluídos pacientes com confirmação de bronquiectasias à tomografia computadorizada de alta resolução.

- infiltração linfocítica policlonal – inclui pacientes apresentando hepatomegalia inexplicada, esplenomegalia (> 10 cm à palpação ou comprovada por ultrassonografia), linfadenopatia crônica (à palpação, ultrassonografia ou tomografia computadorizada) e granulomas inexplicados, que podem ocorrer em baço, fígado, pele, pulmões, linfonodos e cérebro. Foram incluídos apenas os pacientes que apresentavam granulomas comprovados por biópsia.

- enteropatia – pacientes com doença inflamatória intestinal, com biópsia mostrando infiltração em lâmina própria e mucosa intraepitelial com atrofia vilositária.

- malignidades – pacientes que durante a evolução da doença desenvolveram neoplasias linfóides ou outras formas de câncer.

- ausência de complicações – um grupo foi composto por pacientes que apresentaram apenas infecções desde a época do início dos sintomas, sem comprovação de complicações não infecciosas.

Os pacientes selecionados responderam a um questionário com perguntas referentes à sintomatologia, diagnóstico, tratamento e percepção da doença (anexo 1). Foram ainda obtidos dados dos prontuários, principalmente em relação a resultados de exames laboratoriais e de imagem (dosagem de imunoglobulinas, laudos de ultrassonografias, tomografias computadorizadas e biópsias). Sempre que possível os pacientes se dispuseram a mostrar exames de imagem e outros resultados de exames prévios à admissão no serviço e que não estavam disponíveis nos prontuários. Os dados dos pacientes foram pesquisados após assinatura do termo de consentimento de forma livre e esclarecida pelo próprio paciente e/ou pelos responsáveis legais (anexo 2).

## **Delineamento do estudo e local de realização**

Trata-se de uma coorte histórica, com o tempo de seguimento determinado entre a época do diagnóstico para cada paciente e a data da morte ou do último contato. A pesquisa foi realizada no CTR-Orestes Diniz, onde funciona o ambulatório de imunodeficiências primárias do serviço de imunologia do HC-UFG. Neste local os pacientes são acompanhados em consultas periódicas e recebem IgEV mensalmente. Todos os dados coletados nas consultas são registrados em prontuários do serviço. Os exames necessários para a confirmação diagnóstica foram realizados no laboratório de imunologia do HC-UFG. A pesquisa de prontuários foi realizada no serviço de arquivo médico e estatística (SAME).

### **Aspectos estatísticos**

Foi realizada análise descritiva e os dados relacionados às características clínicas e epidemiológicas para caracterização da população avaliada foram apresentados em tabelas. Na análise descritiva foram utilizados os valores de média, mediana e desvio-padrão para as variáveis contínuas e frequência absoluta para as variáveis discretas. Para a comparação de variáveis categóricas foram utilizados os testes de qui-quadrado e de Fisher.

### **Aspectos éticos**

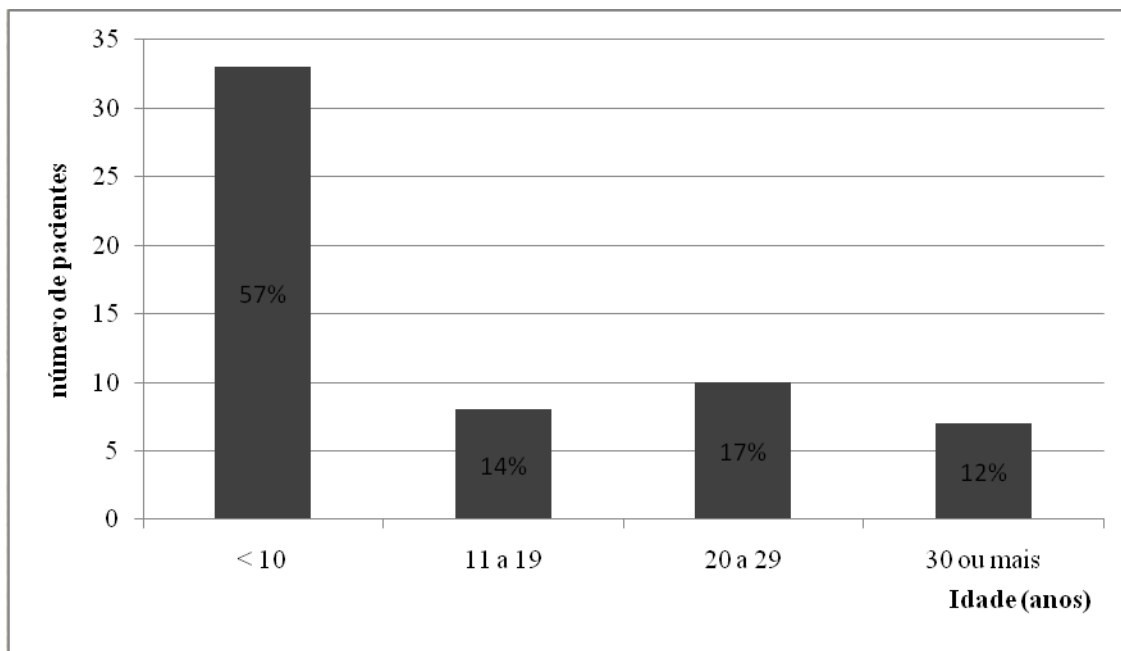
O protocolo de pesquisa e o termo de consentimento livre e esclarecido foram aprovados pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais. (anexo 3). Os participantes foram esclarecidos sobre o estudo e foram incluídos após concordância na participação através da assinatura do TCLE pelos pacientes e/ou responsáveis. Não foram instituídas modificações no tratamento ou realização de consultas ou exames além daqueles de rotina no acompanhamento dos pacientes.

## **Resultados**

### **Avaliação epidemiológica**

Foram analisados os dados de 58 pacientes que preencheram os critérios de diagnóstico para ICV, sendo 13 crianças e 45 adultos; 34 mulheres e 24 homens. A idade dos pacientes à época do estudo variou de 4 a 76 anos, com mediana de 34 anos. Dentre as mulheres a mediana de idade foi de 34,5 anos e para os homens foi de 32 anos. O início dos sintomas ocorreu na infância (menores de 10 anos) em 33 pacientes, na adolescência (10 a 19 anos) em 8 pacientes e na vida adulta (20 anos ou mais) em 17 pacientes. O gráfico 1 mostra a distribuição de início dos sintomas por grupos etários.

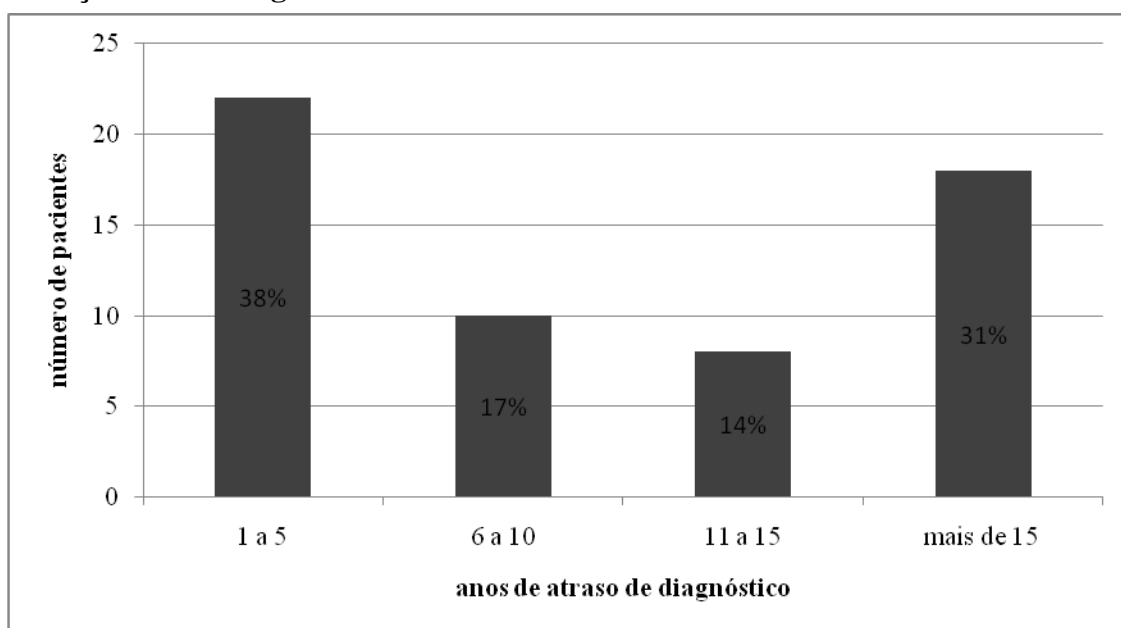
**Gráfico 1 – Idade de início dos sintomas em pacientes portadores de ICV do Serviço de Imunologia - HC/UFMG**



A média de idade de início dos sintomas foi de 12,8 anos ( mediana 8) e a média de idade ao diagnóstico foi de 23,6 anos ( mediana 25). Isso implica em uma média de atraso no diagnóstico de 10,8 anos ( mediana 17), mas 38% dos pacientes teve seu diagnóstico confirmado até 5 anos após o início dos sintomas, como mostra o gráfico 2.

Nas mulheres a mediana de idade ao diagnóstico foi de 28 anos com mediana de atraso no diagnóstico de 11 anos. Nos homens a mediana de idade ao diagnóstico foi de 17,5 anos com mediana de atraso no diagnóstico de 5,5 anos.

**Gráfico 2 – Atraso no diagnóstico de ICV nos pacientes encaminhados ao Serviço de Imunologia - HC/UFMG**



A média de acompanhamento dos pacientes até o final do estudo foi de 7,3 anos (variação de 2 meses a 22 anos de acompanhamento); este tempo de seguimento foi contado entre a data de diagnóstico e a data do óbito ou do último contato com o paciente.

### **Avaliação laboratorial e diagnóstico**

À época do diagnóstico, os níveis de imunoglobulinas estavam , de acordo com a definição de ICV, 2 desvios-padrão abaixo da média normal para a idade; a média de IgG ao diagnóstico para este grupo foi de 195,6. Os níveis de IgA estavam abaixo de 7 mg/dl em 83% dos pacientes e os níveis de IgM abaixo de 45 mg/dl em 86% dos pacientes. Estes dados são apresentados na tabela 7.

**Tabela 7 – Características clínicas e laboratoriais de 58 pacientes com ICV em acompanhamento no HC/UFMG**

	Início sint. (anos)	Idade diag. (anos)	Nível sérico de Igs ao diag. (mg/dl)		
			IgG ( 739-1390)*	IgA ( 84-354)	IgM ( 81-167)
Média	12,8	23,6	195,6	13	33
Mediana	8	25	153,5	11	20
desvio-padrão	10,6	14,8	158,9	13,3	48,6
Variação	0,6-38	2-50	23,3-529	< 7 – 33,6	4-300

\*Valores de referência dos níveis de imunoglobulinas para adultos entre parênteses

A recorrência das infecções foi o principal fator que norteou o diagnóstico de ICV. História familiar de IDPs foi relatada em 5% dos pacientes: houve dois pares de irmãos com ICV e a mãe de um paciente com DSIGa foi posteriormente diagnosticada com ICV, após início dos sintomas aos 36 anos. Três pacientes relataram óbito em parentes de primeiro grau devido a infecções graves, entretanto sem investigação para IDP na ocasião. Os pais de 10,3% (6/58) dos pacientes apresentavam algum grau de consanguinidade.

A suspeita diagnóstica foi feita, na maioria das vezes, devido a infecções recorrentes, o que orientou os médicos para solicitação da dosagem de imunoglobulinas. 48% dos pacientes relataram ter sido avaliados por vários médicos de diferentes especialidades até ser feito o diagnóstico. Os principais especialistas que concluíram o diagnóstico de IDP foram pediatras, pneumologistas e otorrinolaringologistas. Alguns pacientes foram encaminhados ao ambulatório de imunodeficiências primárias por infectologistas, hematologistas, reumatologistas e gastroenterologistas.

Em dois pacientes houve progressão de DSIGa para ICV: os pacientes evoluíram com maior frequência e gravidade de episódios infecciosos, sendo constatada redução dos níveis de IgG e IgM durante sua evolução.

### Avaliação dos episódios infecciosos

As manifestações infecciosas foram a principal manifestação inicial e mais de 90% dos pacientes apresentavam história de infecções recorrentes, principalmente bacterianas. Entretanto também ocorreram infecções virais e fúngicas, inclusive por germes oportunistas. As infecções do trato respiratório, principalmente pneumonia e sinusite foram as mais frequentes. A maioria dos pacientes teve pneumonia pelo menos uma vez antes do diagnóstico. Apenas um paciente relatou não apresentar infecções recorrentes, sendo sua única manifestação clínica um quadro de hepatite e colangite autoimunes.

A tabela 8 mostra as infecções apresentadas pelo pacientes avaliados e sua prevalência à época do diagnóstico e durante o seguimento.

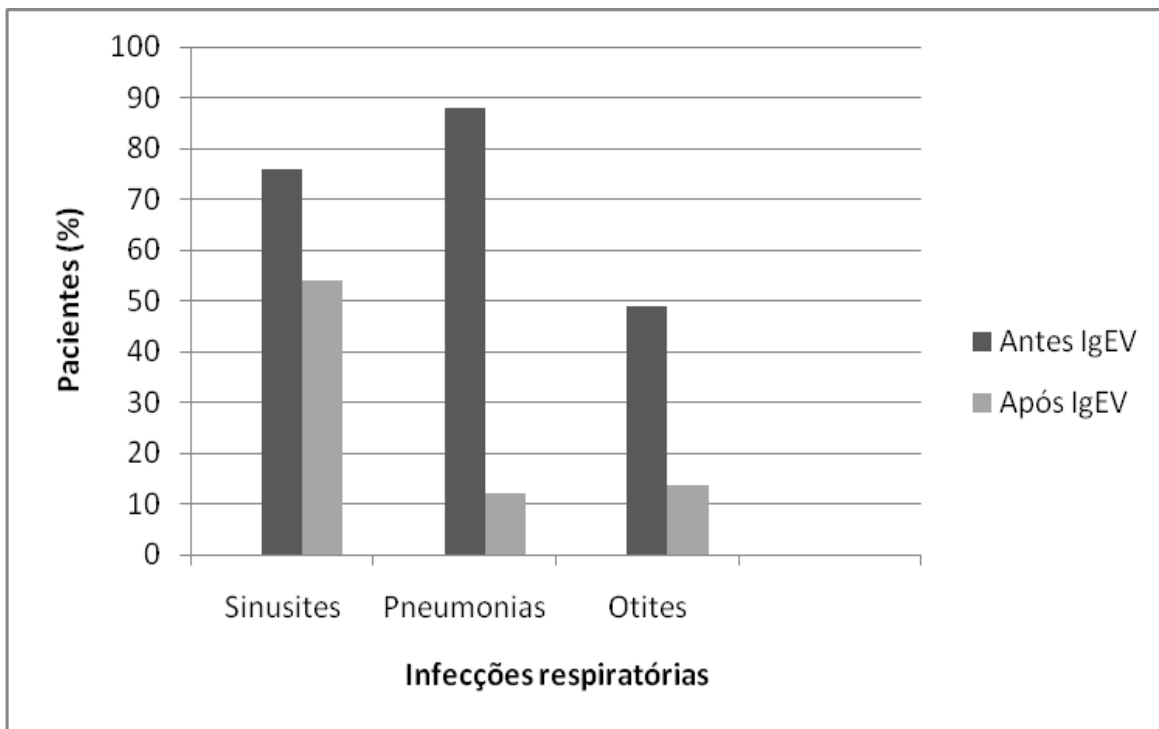
**Tabela 8 – Prevalência de infecções ao diagnóstico e durante o seguimento de 58 pacientes portadores de ICV – HV/UFMG**

Infecção	Prevalência ao diagnóstico (%)	Prevalência durante o seguimento (%)
Sinusite	76	54
Pneumonia	88	12
Otite	49	13,7
Meningite	6,8	0
Encefalite	3	1
Enterite por <i>Giardia</i>	17	12
Enterite por <i>Cryptosporidium</i>	6,8	6,8
Herpes zoster	6,8	1,7
Celulite	5	1,7
Varicela disseminada	3	0
Sepse	8,4	3,4
Tuberculose	3	0
Micobacteriose atípica	1,7	0
Conjuntivite	5	3,4
Candidíase	10	1,7
Onicomicose	8	5

Os resultados da tabela 8 mostram que as infecções do trato respiratório foram as mais prevalentes dentre os agravos infecciosos nesta população, mesmo após o diagnóstico e início do tratamento (reposição com IgEV e antibioticoterapia profilática).

O gráfico 3 mostra o efeito da reposição de IgEV na incidência de infecções do trato respiratório nestes pacientes.

**Gráfico 3 – Incidência de infecções respiratórias antes e após reposição de IgEV no pacientes portadores de ICV do HC/UFMG**



Hospitalização foi necessária em 76% dos pacientes, na grande maioria das vezes em decorrência de infecções graves que ocorreram antes do diagnóstico e da instituição do tratamento com reposição de IGEV; dentre os pacientes que foram hospitalizados, 24% necessitaram de cuidados em unidade de terapia intensiva. Após o diagnóstico e início do tratamento, a incidência de hospitalizações caiu para 22% e três pacientes necessitaram de UTI.

### **Divisão em fenótipos clínicos**

Grupo 1 – Infecções apenas: quase todos os pacientes avaliados, com exceção de 1 que apresentava exclusivamente hepatopatia, apresentaram infecções durante sua evolução; entretanto, a maioria deles apresentava outras condições não infecciosas associadas. A ocorrência de infecções como única manifestação de ICV foi constatada em 13 pacientes (22,4%). Destes, cinco apresentaram início dos sintomas na infância e oito iniciaram os sintomas na vida adulta, após 20 anos de idade. A maioria dos pacientes com manifestações exclusivamente infecciosas eram mulheres ( 9 pacientes).

Grupo 2 – Bronquiectasias: Mais de metade dos pacientes ( 31 pacientes, 53,4% do total) apresentaram bronquiectasias. Devido à gravidade do dano estrutural pulmonar, foi necessária realização de lobectomia em seis pacientes. 80% dos pacientes nos quais foram constatadas bronquiectasias estavam na idade adulta à época da realização do exame de imagem (tomografia computadorizada de alta resolução) que evidenciou o dano estrutural pulmonar. Entretanto, 13 deles relatavam início dos sintomas com

ocorrência de pneumonias desde a infância e como não haviam realizado TC tórax anteriormente, não foi possível saber se já na infância apresentavam dano pulmonar.

Além dos episódios infecciosos, os pacientes desta coorte apresentaram também manifestações autoimunes, enteropatia e malignidades.

Grupo 3 – Autoimunidade: 31% dos pacientes desenvolveram uma ou mais condições autoimunes ( 9 homens e 9 mulheres). Plaquetopenia e artrite não infecciosa ( segundo os critérios da Associação Americana de Reumatologia) foram os principais fenômenos autoimunes nestes pacientes. Não houve diferença significativa entre a ocorrência de doenças autoimunes em crianças e adultos (10 crianças e 8 adultos). A tabela 9 mostra a lista de manifestações de autoimunidade observadas nesta população.

**Tabela 9 – Manifestações autoimunes dos pacientes portadores de ICV - HC/UFMG**

Manifestação autoimune	número de pacientes	%
PTI crônica	8	13,8
PTI aguda	1	1,7
AHAI	3	5
Anemia perniciosa	5	8,4
Gastrite atrófica	6	10,3
Doença celíaca	4	6,8
Diabetes mellitus I	1	1,7
Artrite	7	12
Psoríase	1	1,7
Eritema nodoso	1	1,7
Hepatite autoimune	2	3,4

Grupo 4 – Enteropatia: manifestações gastrointestinais ocorreram em 39% dos pacientes, sendo a mais comum a diarreia crônica, decorrente tanto de infecções intestinais quanto de doença inflamatória intestinal. Hepatopatia ocorreu em dois pacientes e nestes casos foram excluídas causas infecciosas de hepatite, sendo considerado o diagnóstico de hepatite autoimune com colangite primária. Muitas destas manifestações do trato gastrointestinal foram classificadas em outro grupo de fenótipo clínico, devido à sua etiologia infecciosa, como no caso da diarreia crônica, ou autoimune, como no caso da doença celíaca “like”, hepatite e gastrite atrófica. A tabela 10 mostra as principais manifestações gastrointestinais nos pacientes estudados. O fenótipo clínico que caracteriza enteropatia inclui pacientes portadores de doença inflamatória intestinal comprovada por biópsia, excluindo-se doença celíaca. Estas características foram encontradas em 6 pacientes ( 10,3%); em um destes pacientes foi detectada hiperplasia nodular linfóide com infiltração gástrica.

**Tabela 10 – Manifestações gastrointestinais nos pacientes portadores de ICV do HC/UFG**

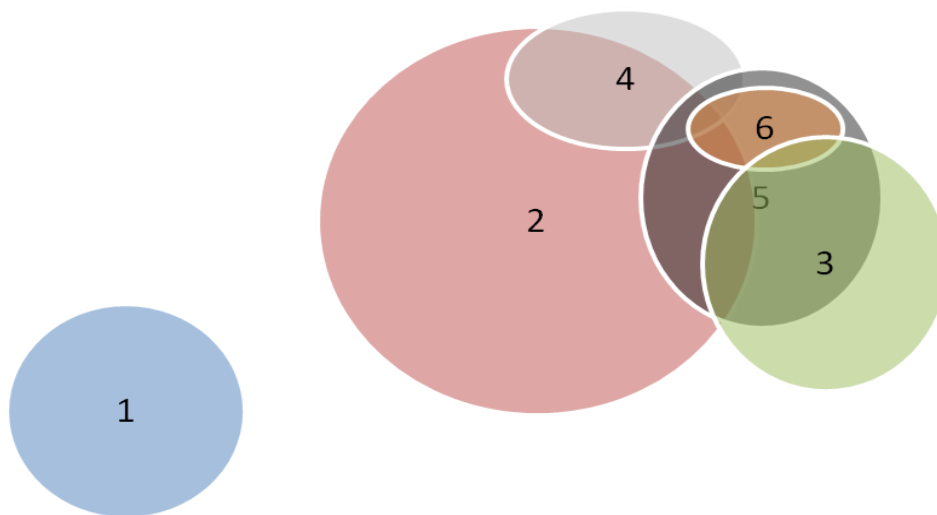
Manifestação gastrointestinal	Pacientes	%
Diarréia crônica	30	51,7
Giardíase	10	17,2
Infecção <i>Cryptosporidium</i>	4	6,9
Hepatite	2	3,4
Colangite	1	1,7
Cirrose biliar primária	1	1,7
Pancreatite	1	1,7
Doença celíaca “like”	4	6,9
Gastrite atrófica	6	10,3
Retocolite ulcerativa	2	3,4
Doença de Crohn	4	6,9

Grupo 5 - Infiltração linfocítica: foi detectada em 18 pacientes ( 31%), sendo que todos estes apresentavam esplenomegalia, onze apresentavam hepatomegalia associada e seis pacientes apresentavam linfadenopatia persistente. Em sete pacientes a esplenomegalia estava associada a plaquetopenia, mas nenhum dos pacientes foi esplenectomizado. Dois pacientes apresentavam granulomas que foram confirmados por biópsia: um paciente apresentou granulomas cutâneos e um segundo paciente apresentou doença granulomatosa em baço e fígado.

Grupo 6 – Malignidades: A incidência de neoplasias nesta população foi de 6,8% ( 4 pacientes). As neoplasias apresentadas foram linfoma de grandes células B, linfoma de células T não Hodgkin, linfoma gástrico e adenocarcinoma gástrico. Nos casos de malignidades linfóides, a neoplasia foi precedida por infiltração linfocítica e em dois destes pacientes o linfoma foi precedido por um quadro de anemia hemolítica autoimune.

A figura 1 mostra a distribuição dos fenótipos clínicos encontrados nestes pacientes. Em alguns casos houve simultaneidade de sintomas, com superposição de fenótipos clínicos.

**Figura 1 – Superposição de fenótipos clínicos nos pacientes portadores de ICV do HC/UFMG**



**Grupo 1- Infecções apenas      Grupo 2 – Bronquiectasias      Grupo 3 – Autoimunidade**  
**Grupo 4 – Enteropatia      Grupo 5 – Infiltração linfocítica      Grupo 6 – Malignidade**

### **Evolução e fenótipos clínicos**

Durante o seguimento ocorreram três óbitos, sendo dois por sepse e um em decorrência de linfoma. Um paciente abandonou o tratamento e dois pacientes mudaram-se para outro estado. Os três pacientes que evoluíram para óbito eram mulheres e todas apresentavam fenótipo de autoimunidade; duas delas apresentavam fenótipo de infiltração linfocítica.

Atualmente, os pacientes desta coorte que apresentam quadro clínico mais grave enquadram-se nos fenótipos de bronquiectasias, infiltração linfocítica e autoimunidade simultaneamente.

## Discussão

### Dados epidemiológicos

Esta coorte histórica de 58 pacientes portadores de ICV fornece uma visão do amplo espectro clínico da doença, do impacto da reposição de IgEV e nos permite avaliar os resultados comparando-os com outros estudos brasileiros e de outros países. É importante ressaltar que esta casuística abrange crianças e adultos, ao contrário de outras casuísticas brasileiras que estudaram separadamente pacientes pediátricos e adultos, de acordo com as características de cada instituição.

A média e a mediana de idade ao diagnóstico ( 23,6 anos e 25 anos, respectivamente) foram menores do que a de outras grandes coortes de ICV em crianças e adultos realizadas na Itália, em um estudo multicêntrico europeu, nos Estados Unidos e na Finlândia<sup>12,13,27,28</sup>. Em relação às casuísticas brasileiras, a média de idade ao diagnóstico foi maior do que a encontrada nos serviços pediátricos<sup>19,21</sup> e menor do que a mostrada nos serviços que atendem exclusivamente adultos<sup>20,29</sup>.

A média e a mediana de atraso no diagnóstico ( 10,8 anos e 13 anos, respectivamente) foram semelhantes a de outros serviços de imunologia no Brasil<sup>20,29,30</sup> e pouco maiores do que em outros países<sup>12,27,28</sup>. Esta média de atraso é maior do que a descrita na literatura, que refere um intervalo de 4 a 9 anos entre o início dos sintomas e o diagnóstico<sup>31</sup>. Nos serviços exclusivamente pediátricos do Brasil, o atraso no diagnóstico foi consideravelmente menor<sup>19,21</sup>.

Ao avaliar os fatores que podem influenciar na realização mais precoce do diagnóstico, destacamos o início dos sintomas na infância, pois os pediatras estão entre os especialistas que mais consideram a possibilidade de IDP; a necessidade de hospitalização, pois as infecções mais graves direcionam a suspeita diagnóstica e, de fato, 19% dos nossos pacientes teve o diagnóstico confirmado durante internação hospitalar; a história familiar de IDP ou de morte precoce em parente devido a infecções, que pode fazer com que o próprio paciente procure um especialista tão logo iniciem os sintomas, ou ainda que a família do paciente possa ser investigada antes do início dos sintomas.

Este estudo avaliou crianças e adultos e mostrou que a maioria dos pacientes ( mais de 70%) apresentaram início dos sintomas na infância e adolescência, com média de idade de 12,8 anos. Esta média de idade é significativamente menor do que a mostrada por outras coortes de ICV que avaliaram ambos adultos e crianças<sup>12,27,28</sup>. Os dados da literatura mostram que o início dos sintomas ocorrem geralmente na primeira ou terceira década de vida (entre 20 e 30 anos)<sup>32</sup>, mas pondera-se que os sintomas de ICV podem iniciar-se em qualquer idade<sup>27</sup>. Em relação ao gênero, os resultados desta coorte mostraram discreta prevalência de mulheres (58%) com ICV. A maioria das casuísticas

concorda com a literatura, apresentando proporção semelhante de homens e mulheres afetados<sup>12,20,30</sup>, mas há estudos mostrando maior prevalência de mulheres<sup>15,27</sup> e outros mostrando maioria prevalência de homens<sup>19,28</sup>.

### **Dados laboratoriais**

Em relação aos níveis de imunoglobulinas ao diagnóstico a média de dosagem de IgG foi de 195,6 mg/dl de IgA 13 mg/dl e de IgM 33 mg/dl. Estes valores são semelhantes aos da maioria das casuísticas de ICV, que mostram níveis médios de IgG próximos de 200 mg/dl e de IgA próximos de 10 mg/dl<sup>12,20,27,28</sup>. Os níveis de IgM são variáveis nas diferentes casuísticas, podendo estar dentro da normalidade ou até mesmo aumentados, o que é consistente com a literatura<sup>24</sup>. Os estudos que avaliaram apenas crianças mostraram média de níveis de IgG ao diagnóstico pouco mais elevadas, em torno de 350 mg/dl<sup>19,33</sup>, mas no nosso estudo não houve variação significativa entre os níveis de imunoglobulinas de crianças e adultos ao diagnóstico. Da mesma forma, não houve diferença significativa nos níveis de IgG entre homens e mulheres e os níveis de IgG ao diagnóstico não estavam diretamente relacionados com a gravidade dos sintomas ou com alguma forma específica de manifestação da doença. Um estudo multicêntrico demonstrou relação direta entre os níveis de IgM ao diagnóstico e o maior risco de desenvolvimento de infiltração linfocítica e malignidade linfóide<sup>13</sup>. Na nossa casuística não foi verificada esta relação; dos três pacientes que desenvolveram linfoma apenas um apresentava altos níveis de IgM ao diagnóstico. Um outro paciente com níveis persistentemente elevados de IgM não apresentou, após 9 anos de acompanhamento, infiltração linfocítica ou malignidade, cursando apenas com infecções respiratórias.

### **Impacto do tratamento com IgEV**

Todos os nossos pacientes portadores de ICV recebem IgEV mensalmente, com doses entre 400 a 600 mg/kg, em intervalos de 3 a 4 semanas. O objetivo é manter níveis de IgG entre 500/dl mg e 750/dl MG, o que pode reduzir significativamente a incidência de infecções bacterianas<sup>34</sup>. Não há atraso no início do tratamento e a maioria dos pacientes mantém uma dose mensal estável durante o seguimento. O aumento da dose, quando necessário, é feito de acordo com o ganho de peso dos pacientes (principalmente em crianças) ou devido a manutenção dos episódios infecciosos. Nos casos de pacientes com bronquiectasias, também têm sido administradas doses mais elevadas de IgEV (de pelo menos 600 mg/kg), baseado em dados da literatura que mostram que doses maiores de IgG em pacientes com doença pulmonar crônica podem prevenir infecções pulmonares<sup>35,36</sup>. Em pacientes com doença pulmonar crônica, tentamos também otimizar o tratamento com a instituição de antibioticoterapia profilática, principalmente com uso de macrolídeos que podem ter potenciais efeitos anti-inflamatórios<sup>37</sup>. A reposição de IgEV reduz significativamente os episódios infecciosos e isso foi demonstrado na nossa casuística, principalmente em relação às infecções respiratórias, como foi mostrado no gráfico 3. Entretanto, em relação à sinusite, existe uma dificuldade de controle da recorrência dos episódios infecciosos e tem sido demonstrado

que doses maiores de IgEV não são eficazes nos pacientes com sinusites recorrentes<sup>38</sup>. Ainda não foi completamente explicada a razão para a permanência de sinusite crônica com exacerbações em pacientes portadores de IDP apesar da reposição de IgEV, mas tem sido sugerido que este fato pode estar relacionado à não restauração da concentração de anticorpos IgA e IgM na superfície da mucosa nasal<sup>39</sup>.

### **Manifestações clínicas**

As infecções, principalmente do trato respiratório, foram as manifestações mais comuns neste estudo e em todas as outras casuísticas pesquisadas. Em todas as coortes de ICV avaliadas, os episódios infecciosos ocorrem em mais de 90% dos pacientes e esta manifestação é um dos fatores que pode levar ao diagnóstico. Neste estudo, apenas um paciente não relatava infecções recorrentes como manifestação da doença e, de fato, este paciente teve um atraso de 26 anos na confirmação do diagnóstico de ICV. As infecções bacterianas do trato respiratório são as mais prevalentes, mas em todas as casuísticas há relatos de infecções por germes atípicos e infecções oportunistas tanto por vírus quanto por fungos. Algumas infecções por germes oportunistas foram diagnosticadas em nossos pacientes, a saber herpes zoster, HPV, candidíase, tuberculose e micobacteriose atípica. A ocorrência de infecções oportunistas na ICV é um indício das alterações em número e função de células T que podem ocorrer nesta doença<sup>40,41</sup>. As infecções por enterovírus em pacientes com ICV também são descritas na literatura<sup>42,43</sup>, inclusive apresentando-se com sintomas clássicos de meningoencefalite; nossa casuística conta com dois pacientes que abriram o quadro de ICV com esta manifestação clínica. O exato defeito imune que causa particular susceptibilidade aos enterovírus é desconhecido, mas estudos têm mostrado uma possível alteração em mecanismos da imunidade inata em pacientes com ICV que podem predispor-los a enterovirose<sup>44</sup>.

As infecções intestinais são uma das principais causas de diarreia em pacientes com ICV. Patógenos como *Giardia lamblia*, citomegalovirus, *Cryptosporidium parvum*, *Campylobacter jejunii* e espécies de *Salmonella* são ocasionalmente encontrados, embora seja difícil identificar infecção na maioria dos pacientes<sup>45</sup>. Muitas vezes, a diarreia é crônica e leva a quadros de má absorção e perda de peso. Diferentes casuísticas de ICV relatam incidência de diarreia em 20% a 40% de seus pacientes<sup>12,27,46,47</sup>, mas além das causas infecciosas de diarreia podem estar presentes condições autoimunes ou inflamatórias, que também são manifestações frequentes de ICV. No nosso estudo 44% dos pacientes relataram diarreia em algum momento de sua doença e na maioria das vezes a diarreia é recorrente, com persistência dos episódios mesmo após o início do tratamento com IgEV. Um estudo recente mostrou que infecções gastrointestinais são mais frequentes em pacientes com nível sérico de IgA indetectável quando comparados com pacientes com produção residual de IgA<sup>48</sup>, o que explica a pouca eficácia da IgEV na melhora da diarreia em pacientes com IDP já que a IgEV não repõe IgA e IgM.

Além das infecções, a ICV é associada com um amplo espectro de desordens, como doenças autoimunes, distúrbios gastrointestinais, infiltração granulomatosa e risco aumentado de malignidades<sup>49,50</sup>. Estas manifestações não infecciosas estão se tornando mais evidentes como consequência do tratamento com IgEV que tem aumentado a sobrevivência dos pacientes. Embora a incidência destas complicações seja variável em diferentes países<sup>13</sup>, elas aparecem em todas as coortes pesquisadas.

### **Fenótipos clínicos**

**Infecções apenas:** Este fenótipo é marcado pela ausência de complicações, de forma que pode estar relacionado a um melhor prognóstico, principalmente com o impacto do tratamento com IgEV, que diminuiu significativamente a frequência de infecções. Um estudo multicêntrico europeu mostrou que a prevalência de pacientes com ICV apresentando apenas manifestações infecciosas diverge em diferentes países, com variações entre 14% a 79%<sup>13</sup>. Na nossa casuística constatamos que 22,4 % dos pacientes não apresentavam outras manifestações clínicas além das infecções. As principais infecções nestes pacientes foram sinusites e pneumonias, mas também apresentaram meningite, herpes zoster e infecções fúngicas antes da confirmação diagnóstica. Após o tratamento com IgEV apenas um deles apresentou pneumonia, não houve episódio de meningite e a maioria mantém quadros de sinusites recorrentes. Apesar da ocorrência de pneumonias graves em alguns dos pacientes com este fenótipo, inclusive com derrame pleural e necessidade de hospitalização em UTI, este grupo de pacientes não desenvolveu bronquiectasias.

**Bronquiectasias:** Dano estrutural pulmonar em geral decorre de insultos infecciosos recorrentes, mas pode também ser causado por um processo inflamatório desregulado, mesmo após combatido o agente infeccioso. Isso é confirmado pela observação de que, embora as pneumonias sejam controladas após adequada reposição de IgEV<sup>51</sup>, em alguns pacientes o acometimento pulmonar é mantido, podendo causar alterações obstrutivas e restritivas mesmo após o início do tratamento com IgEV<sup>12</sup>. Esta continuidade do processo inflamatório pulmonar na evolução da doença pode explicar a alta prevalência de pacientes com bronquiectasias nas várias coortes pesquisadas. Uma revisão de 26 trabalhos revelou uma prevalência de bronquiectasias em pacientes com ICV entre 29% e 79%<sup>52</sup>. No Brasil, uma casuística de adultos com ICV apresentou uma prevalência de bronquiectasias de 63%<sup>20</sup>. Isto mostra que os resultados do presente estudo, que mostrou prevalência de bronquiectasias de 53%, estão de acordo com as demais coortes realizadas.

**Autoimunidade:** Vários estudos têm mostrado incidência de manifestações autoimunes em ICV em torno de 20%<sup>12,27,28, 53,54</sup>. Nossa casuística mostra uma prevalência mais elevada, com cerca de 30% de pacientes apresentando manifestações autoimunes durante seu seguimento. Este valor, entretanto, é ainda menor do que outras casuísticas brasileiras, que mostram prevalência de autoimunidade de 40%<sup>19,20</sup>. Há relatos de que os fenômenos autoimunes podem ser a primeira manifestação de ICV<sup>55</sup>,

mas no nosso estudo apenas um paciente apresentou fenômeno autoimune como primeira manifestação de ICV. Trombocitopenia imune foi a principal autoimunidade, concordando com dados da literatura<sup>54</sup>. Dentre os pacientes com manifestações autoimunes da nossa casuística, apenas dois apresentaram tais sintomas na infância. A patogênese da autoimunidade na ICV permanece obscura; ainda não está explicado como autoanticorpos podem ser produzidos contra tecidos específicos em uma doença que cursa com prejuízo na produção de anticorpos<sup>54</sup>.

**Enteropatia:** As alterações intestinais que caracterizam este subgrupo de pacientes foram confirmadas por biópsia e mostraram atfia vilositária na mucosa interepitelial intestinal, com infiltração linfocítica em lâmina própria. 10% dos pacientes da nossa casuística apresentaram estas alterações intestinais. Esta prevalência é menor do que a encontrada em outros estudos<sup>56,57</sup>, entretanto, nos nossos resultados não consideramos outros sintomas gastrointestinais como gastrite atrófica e doença celíaca “like”, que foram categorizados como manifestações autoimunes. A atrofia vilositária que ocorre em alguns pacientes com ICV é um fenômeno inflamatório semelhante ao que é visto na doença celíaca, mas é distinto desta porque não há detecção de anticorpos contra gliadina, reticulina e endomísio, uma vez que não há produção de anticorpos na ICV e a retirada do glúten é ineficaz nestes casos<sup>58</sup>.

**Infiltração linfocítica:** é caracterizada principalmente por esplenomegalia, hepatomegalia e linfadenomegalia. Doença granulomatosa em vários órgãos, semelhante a sarcoidose, também representa esta categoria. A infiltração granulomatosa pode ocorrer em tecidos linfóides ou em órgãos sólidos<sup>59,60</sup> e sua prevalência é de cerca de 8% a 20% dentre os pacientes com ICV, mas considera-se que esta prevalência possa ser maior, pois o diagnóstico é concluído através de biópsia e muitos tecidos não são biopsiados<sup>16,27</sup>. Nossa coorte mostrou uma prevalência de 31% de infiltração linfocítica, predominando a esplenomegalia, esta prevalência é maior do que a encontrada em casuísticas de outros países<sup>12,13</sup>, mas menor do que a de casuísticas brasileiras<sup>20,21</sup>, que mostram em torno de 50% de prevalência de esplenomegalia. Em relação à infiltração granulomatosa, tivemos dois casos, um com acometimento cutâneo e o segundo com acometimento hepático e esplênico, ambos em crianças. Este resultado é contrastante com dados da literatura, que relatam maior incidência de granulomas em adultos<sup>61</sup>.

**Malignidades:** Um risco aumentado de malignidades é relatado na ICV. A prevalência de neoplasias em diferentes estudos pesquisados variou de 6% a 15%<sup>12,13,27,62,63</sup>. Estudos brasileiros mostraram prevalências de neoplasias em torno de 10%<sup>20,30</sup>, superiores à encontrada na nossa coorte, que foi de 6%. Na nossa casuística, as malignidades ocorreram em duas crianças e dois adultos. Todos os pacientes que apresentaram malignidades tinham fenótipo clínico de infiltração linfocítica e de autoimunidade, simultaneamente. Um deles apresentava gastrite atrófica, que tem grande relação com a malignidade que o acometeu: adenocarcinoma gástrico. Dois pacientes que evoluíram com linfoma apresentaram AHAI pouco antes da apresentação da neoplasia. Esses dados podem sugerir que a simultaneidade dos fenótipos de

infiltração linfocítica e autoimunidade podem ser um marcador preditivo para o desenvolvimento de malignidades na ICV.

Além das associações entre os fenótipos de autoimunidade, infiltração linfocítica e neoplasias, houve também uma associação entre os fenótipos de autoimunidade e enteropatia, o que pode sugerir um mecanismo autoimune para as alterações da mucosa intestinal nos pacientes categorizados no fenótipo clínico de enteropatia.

### **Qualidade de vida**

Apesar da variedade de complicações clínicas que muitos dos portadores de ICV apresentam no curso da doença, a maioria dos pacientes pode manter suas atividades habituais. 63% dos pacientes adultos da nossa casuística trabalham e apenas dois pacientes pediátricos não estão frequentando a escola. 88% dos pacientes relataram redução do absenteísmo escolar ou no trabalho após o início do tratamento com reposição de IgEV e 95% dos pacientes consideram-se satisfeitos com o acompanhamento e o tratamento, relatando melhora significativa das infecções e da qualidade de vida após o início da reposição com IgEV. Dois pacientes não opinaram sobre o tratamento, pois haviam iniciado a reposição com IgEV há menos de 3 meses e ainda não haviam percebido melhora clínica.

### **Conclusões**

- As manifestações clínicas infecciosas desta coorte são semelhantes às de outras casuísticas de ICV no Brasil e em outros países, com prevalência de infecções bacterianas do trato respiratório, mas também ocorrência de infecções por germes oportunistas; em relação às complicações não infecciosas houve algumas divergências quando os resultados foram comparados com os de outras casuísticas.
- as complicações não infecciosas foram menos freqüentes do que nas demais casuísticas, com menor prevalência de manifestações autoimunes, enteropatia, infiltração linfocítica e malignidades.
- O tratamento com reposição de IgEV reduziu significativamente a incidência de infecções, com grande impacto na melhora da qualidade de vida dos pacientes; por outro lado, não foi demonstrada eficácia deste tratamento nas complicações não infecciosas da ICV.
- As categorias clínicas com maior número de pacientes nesta coorte foram as de bronquiectasias e autoimunidades. Houve superposição de pelo menos dois fenótipos clínicos em 48% dos pacientes.
- Os fenótipos clínicos que apresentaram associação significativa foram as de infiltração linfocítica e de autoimunidade com o desenvolvimento de malignidades.

- Não houve relação entre os níveis de imunoglobulinas ao diagnóstico e a gravidade dos sintomas ou a evolução para um fenótipo clínico específico.
- A heterogeneidade clínica da ICV pode estar relacionada com sua imunopatogênese, que cursa com desregulação imune e envolve alterações em mecanismos dos sistemas inato e adaptativo. É importante avaliar se o tratamento com reposição de IgEV é uma terapêutica suficiente na ICV ou se possíveis terapêuticas imunoregulatórias serão necessárias na abordagem desta doença.

## Referências Bibliográficas

1. Bonilla FA, Geha RS. Common Variable Immunodeficiency. *Pediatr Res.* 2009; 65:13R-19R.
2. Ferry BL, Jones J, Bateman EA, et al. Measurement of peripheral B cell subpopulation in common variable immunodeficiency (CVID) using a whole blood method. *Clin Exp Immunol.* 2005; 140 (3):532-39.
3. Saiki O, Ralph P, Cunningham-Rundles C, Good RA. Three distinct stages of B-cell defects in common variable immunodeficiency. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1982; 79: 6008-12.
4. Eskola J, Savilahti E, Nikoskelainen J, Ruuskanen O. Regulatory T-cell function in primary humoral immunodeficiency states. *J Clin lab Immunol.* 1989; 28:55-60.
5. Bryant A, Calver NC, Toubi E, et al. Classification of patients with common variable immunodeficiency by B cell secretion of IgM and IgGin response to anti-IgM and interleukin-2. *Clin Immunol Immunopathol.* 1990; 56: 239-48.
6. Spickett GP, Webster AD, Farrant J. Cellular abnormalities in common variable immunodeficiency induced by supernatants of T cell clones. *Clin Exp Immunol.* 1989; 78: 341-47.
7. Sneller MC, Strober W. Abnormalities of lymphokine gene expression in patients with common variable immunodeficiency. *J Immunol.* 1990; 144:3762-69.
8. Bavry J, Hermine O, Webster DA, et al. Common variable immunodeficiency: the system immune in chaos. *Trends in Molecular Medicine.* 2005; 11(8):370-76.
9. Cunningham-Rundles C, Radigan L, Knight AK, et al. TLR9 activation is defective in common variable immunodeficiency. *J Immunol.* 2006; 176(3): 1978-87.
10. Banchereau J, Briere F, Caux C, et al. Immunobiology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol.* 2000; 18:767-811.
11. Farrington M, Grosmaire LS, Nonoyama S, et al. CD40L ligand expression is defective in a subset of patients with common variable immunodeficiency. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994; 91 (3): 1099-1103.

12. Quinti I, Soresina A, Spadaro G, et al. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2007; 27(3): 308-16.
13. Chapel H, Lucas M, Lee M, et al. Common Variable immunodeficiency: division into distinct phenotypes. *Blood.* 2008; 112 (2): 277-86.
14. Warnatz K, Denz A, Drager R, et al. Severe deficiency of switched memory B cells (CD27(+)IgM(-)IgD(-)) in subgroups of patients with common variable immunodeficiency: a new approach to classify a heterogeneous disease. *Blood.* 2002; 99:1544-51.
15. Piqueras B, Lavenu-Bombled C, Galicier, et al. Common variable immunodeficiency patient classification based on impaired B cell memory differentiation correlates with clinical aspects. *J Clin Immunol.* 2003; 23:385-400.
16. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, et al. The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood.* 2008; 111:77-85.
17. Giovannetti A, Pierdominici M, Mazzetta F, et al. Unravelling the complexity of T cell abnormalities in common variable immunodeficiency. *J Immunol.* 2007; 178(6): 3932-43.
18. Mouillot G, Carmagnat M, Gérard L, et al. B-cell and T-cell phenotypes in CVID patients correlate with the clinical phenotype of the disease. *J Clin Immunol.* 2010; 30(5):746-55.
19. Amoras ALB. Caracterização clínica e imunológica de pacientes com imunodeficiência comum variável. [dissertação]. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente; 2001. Disponível em: <http://cutter.unicamp.br/document/?code=vtls000235859>.
20. Pedreschi, Maíra. Classificação de pacientes com imunodeficiência comum variável através da identificação de subtipos de linfócitos B [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2011. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5146/tde-07102011-142727/>.
21. Lawrence T. Avaliação das subpopulações de linfócitos B em pacientes com imunodeficiência comum variável.[dissertação]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2009.
22. Janeway CA, Apt L, Gitlin D. Agammaglobulinemia. *Trans Assoc Am Physicians.* 1953; 66:200-202.

23. Bonnilla FA, Bernstein IL, Khan DA, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005; 94 (5 suppl.1): S1-63.
24. Chapel H, Cunningham-Rundles C. Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions. 2009; 145(6): 709-27.
25. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Assessment and clinical interpretation of reduced IgG values. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007; 99(3): 281-83.
26. Detková D, de Gracia J, Lopes-da-Silva S, et al. Common variable immunodeficiency: association between memory B cells and lung diseases. *Chest*; 2007;131:1883-89.
27. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol.* 1999; 92 (1): 34-48.
28. Kainulainen L, Nikoskelainen J, Ruuskanen O. Diagnostic findings in 95 finnish patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2000; 21 (2): 145-49.
29. Abdo, Tatiana Regina Teles. Impacto da sinusectomia funcional endoscópica na qualidade de vida de pacientes com imunodeficiência comum e rinossinusite crônica. [ Tese – doutorado]. Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; Programa de Otorrinolaringologia. 2011.
30. Kokron CM, Errante PR, Barros MT, et al. Clinical and laboratory aspects of common variable immunodeficiency. *An Acad Bras Cienc.* 2004; 76 (4): 707-26.
31. Eades-Perner AM, Gathmann B, Knerr V, et al. The Europeaninternet-based patient and research data on database fou primary immunodeficiencies: results 2004-2006. *Clin Exp Immunol.* 2007; 147(2): 306-12.
32. Hermaszewski RA, Webster AD. Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications. *Q J Med.* 1993; 86:31.
33. Llobet MP, Soler-Palacin P, Detkova D, et al. Common variable immunodeficiency: 20-yr experience at a single centre. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009; 20:113-18.
34. Yong PL, Boyle J, Ballow M, et al. Use of intravenous immunoglobulin and adjunctive therapies in the tratment of primary immunodeficiencies. *Clin Immunol.* 2010; 135: 255-63.

35. Roifman CM, Levison H, Gelland EW. High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinaemia and chronic lung disease. *Lancet*. 1987; 1(8541):1075-77.
36. Eijkhout HW, van Der Meer JW, Kallenberg CG, et al. The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinaemia. A randomized, double blind, multicenter crossover trial. *Ann Intern Med*. 2001; 135(3):165-74.
37. López-Boado YS, Rubin BK. Macrolides as immunomodulatory medications for the therapy of chronic lung diseases. *Curr Opin Pharmacol*. 2008; 8(3): 286-91.
38. Favre O, Leimgruber A, Nicole A, Spertini F. Intravenous immunoglobulin replacement prevents severe and lower respiratory tract infections, but not upper respiratory tract and non-respiratory infections in common variable immunodeficiency. *Allergy*. 2005; 60: 385-90.
39. Rose MA, Schubert R, Schmitt-Grohe S, Reichenbach J, Sielen S. Immunoglobulins and inflammatory cytokines in nasal secretions in humoral immunodeficiencies. *Laryngoscope*. 2006; 116 (2):239-44.
40. Kaczmarek RS, Webster AD, Moxham J, et al. CD4+ lymphocytopenia due to common variable immunodeficiency mimicking AIDS. *J Clin Pathol*. 1994; 47: 364-66.
41. Esolen LM, Fasano MB, Flynn J, et al. *Pneumocystis carinii* osteomyelitis in a patient with common variable immunodeficiency. *N Engl J Med*. 1992; 326:999-1001.
42. Rudge P, Webster AD, Revesz T, et al. Encephalomyelitis in primary hypogammaglobulinaemia. *Brain*. 1996; 119 (Pt 1):1-15.
43. Ziegner UH, Kobayashi RH, Cunningham-Rundles C, et al. Progressive neurodegeneration in patients with primary immunodeficiency disease on IVIg treatment. *Clin Immunol*. 2002; 102(1):19-24.
44. Yu JE, Knight AK, Radigan L, et al. Toll-like receptors 7 and 9 receptors defects in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124 (2): 349-56.
45. Khodadad A, Aghamohammadi A, Parvaneh N, et al. Gastrointestinal manifestations in patients with common variable immunodeficiency. *Dig Dis SCI*. 2007; 52:2977-83.

46. Agarwal S, Smereka P, Harpaz N, et al. Characterization of immunologic defects in patients with common variable immunodeficiency (CVID) with intestinal disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17:251-59.
47. Hermaszewski RA, Webster AD. Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications. *QJM* 1993;86:31-42.
48. Oksenhendler E, Gerard L, Fieschi C, Malphettes M, Mouillot G, Jaussaud R, et al. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clin Infect Dis*. 2008; 46:1547-54.
49. Spickett GP, Farrant J, North ME, et al. Common variable immunodeficiency: how many diseases? *Immunol Today*. 1997; 18:325-28.
50. Webster ADB. Common variable immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2001; 21:1-21.
51. Busse PJ, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109 (6): 1001-1004.
52. Touw CM, Van de Ven AA, de Jong PA, et al. Detection of pulmonary complications in patients with common variable immunodeficiency. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010; 21 (5):793-805.
53. Knight AK, Cunningham-Rundles C. Inflammatory and autoimmune complications of common variable immunodeficiency. 2006; 5:156-59.
54. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2009; 9(5):347-52.
55. Cunningham -Rundles C. Common Variable Immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2001; 1: 421-29.
56. Washington K, Stenzel TT, Buckley RH, Gottfried MR. Gastrointestinal pathology in patients with common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinemia. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:1240-52.
57. Luzi G, Zullo A, Iebba F, Rinaldi V, Sanchez Mete L, Muscaritoli M, et al. Duodenal pathology and clinical-immunological implications in common variable immunodeficiency patients. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:118-21.

58. Agarwal S, Mayer L. Pathogenesis and treatment of gastrointestinal disease in antibody deficiency syndromes. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124:658-64.
59. Mechanic LJ, Dikman S, Cunningham-Rundles C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Ann Intern Med.* 1997; 127(8 Pt1):613-17.
60. Ardeniz O, Cunningham-Rundles C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol.* 2009; 133:198-207.
61. Park AM, Li JT, Hagan JB, et al. Common variable immunodeficiency: a new look at an old disease. *Lancet.* 2008; 372: 489-502.
62. Cunningham-Rundles C. How I treat common variable immunodeficiency. *Blood.* 2010; 116: 7-15.
63. Cunningham-Rundles C, Knight AK. Common variable immunodeficiency: reviews, continued puzzles and a new registry. *Immunol Res.* 2007; 38:78-86.

## **4. ANEXOS**

**ANEXO 1**

## Questionário

**Protocolo de avaliação dos pacientes portadores  
de imunodeficiência comum variável  
acompanhados no ambulatório de  
imunodeficiências primárias do Hospital das  
Clínicas - UFMG**

## 1 – IDENTIFICAÇÃO:

- Nome do paciente \_\_\_\_\_

- Data de Nascimento \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

- Sexo: ♂ Masculino      ♀ Feminino

- Naturalidade: \_\_\_\_\_

- Cor: ♂ Branco    ♀ Pardo    ♀ Negro

- Profissão: \_\_\_\_\_

- Estado Civil: ♂ Solteiro      ♀ Casado      ♀ Divorciado

- Endereço atual:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

- Escolaridade: ♂ analfabeto    ♀ 1º grau    ♀ 2º grau    ♀ 3º grau

- Procedência: ♂ Clínica Médica    ♀ Pediatria    ♀ Alergia e Imunologia  
♀ Outras especialidades \_\_\_\_\_

## 2 –QUADRO CLÍNICO INICIAL:

- Primeiros Sintomas: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ (Mês / Ano)

- Idade ao início dos sintomas: \_\_\_\_\_

- Manifestações clínicas iniciais:

Sinusites  Sim  Não n° episódios: \_\_ \_\_

Otites  Sim  Não n° episódios: \_\_ \_\_

Pneumonias  Sim  Não n° episódios: \_\_ \_\_

Diarréia  Sim  Não n° episódios: \_\_ \_\_

Neoplasias:  Sim  Não

Doenças auto-imunes :  Sim  Não

Outros: Descrever: \_\_\_\_\_

- Diagnóstico suspeito por história familiar:  Sim  Não

- Gravidade: Hospitalização  Sim  Não n° episódios: \_\_ \_\_

Necessidade de UTI  Sim  Não n° episódios \_\_ \_\_

Absenteísmo escola / trabalho: \_\_\_\_\_ sem/ano

- Alterações ao exame clínico ao diagnóstico: (descritas pelo médico)

Estado nutricional: \_\_\_\_\_

Ausculta pulmonar: \_\_\_\_\_

Abdome: \_\_\_\_\_

Pele: \_\_\_\_\_

Sistema nervoso: \_\_\_\_\_

Outros: \_\_\_\_\_

## 3 – DIAGNÓSTICO:

- Época do diagnóstico:     /     (Mês/Ano)

- Idade do paciente ao diagnóstico: \_\_\_\_\_

- Tempo entre início dos sintomas e diagnóstico: \_\_\_\_\_

- Tratamento prévio à admissão no serviço:  Sim  Não

Qual:  Uso de imunoglobulina EV  Sim  Não

Uso de antibióticos profiláticos  Sim  Não

## - EXAMES LABORATORIAIS E DE IMAGEM

Data			
IgA			
IgM			
IgG			
Isohemaglutininas			
CD19			
CD3			
CD4			
CD8			
NK			
TC tórax.			

## 4 – TRATAMENTO:

MEDICAÇÃO	DOSE	DATA INÍCIO
Imunoglobulina EV		
Amoxicilina profilática		
Bactrim profilático		
Azitromicina profilática		
Outros		

## 5 - SINTOMAS APÓS INICIADO TRATAMENTO:

- Diminuição das infecções pós tratamento:  Sim  Não

- Frequência atual: \_\_\_\_\_

- Diminuição da necessidade de hospitalização pós tratamento:  Sim  Não

- Diminuição do absenteísmo escola/trabalho:  Sim  Não

- Intercorrências durante tratamento:

Reações à imunoglobulina EV  Sim  Não

- Se intercorrências: Quais \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## 6 – EVOLUÇÃO DA DOENÇA:

Melhora  Sim  Não

Complicações  Sim  Não Quais

---

---

---

Perda de seguimento  Sim  Não Quando

---

---

Óbito  Sim  Não Quando

---

Causa do óbito

---

## 7 – PERCEPÇÃO DA DOENÇA E DO TRATAMENTO:

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## ANEXO 2

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

#### **Título do Projeto: ANÁLISE DOS PERFIS FENOTÍPICOS DOS PACIENTES PORTADORES DE IMUNODEFICIÊNCIA COMUM VARIÁVEL ACOMPANHADOS NO SERVIÇO DE IMUNOLOGIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

---

O objetivo deste estudo é descrever o perfil clínico dos pacientes portadores de imunodeficiência comum variável em acompanhamento no ambulatório de imunodeficiências primárias do HC-UFMG. Pretendemos também descrever os sinais e sintomas da apresentação e evolução da doença, caracterizar suas diferentes expressões clínicas e avaliar o impacto do tratamento.

Se você concordar em participar, você irá responder um questionário e serão utilizados dados do prontuário.

Você não será exposto a riscos e deverá seguir a rotina de consultas e exames indicados pelo seu médico assistente.

A realização deste estudo vai possibilitar a descrição dos sinais e sintomas referentes à imunodeficiência comum variável. Saberemos quais as particularidades desta doença e poderemos melhorar o atendimento aos pacientes.

Você não receberá nenhum pagamento e não terá custos para participar do estudo.

Este consentimento explica o estudo. Por favor, leia-o cuidadosamente. Pergunte sobre qualquer ponto que não tenha entendido. Se não tiver dúvidas agora, pode perguntar mais tarde. Durante o estudo você será informado sobre qualquer fato novo que possa influenciar seu desejo de continuar participando. Se você desejar falar com alguém sobre este estudo por julgar que não recebeu tratamento adequado ou que foi prejudicado ao participar, ou se tiver qualquer outra questão relativa ao estudo, você deve telefonar para os pesquisadores: Juliana Beatriz dos Santos Nunes (XX-31) 3375-6994 e Dr. Jorge A. Pinto (XX-31) 3248-9822, ou para o Comitê de Ética da UFMG (XX-31) 3248-9364.

A UFMG não tem nenhum programa para reembolsá-lo na ocorrência de danos ou acidentes que não são de responsabilidade dos médicos e pesquisadores.

A confidencialidade das informações obtidas será mantida nos limites garantidos pela lei. Em certas situações, pessoas responsáveis por assegurar que o estudo foi conduzido apropriadamente poderão rever os seus dados. Estas pessoas manterão seus dados confidenciais. Pessoas não envolvidas no estudo não terão acesso a nenhuma de suas informações pessoais a não ser que você dê permissão.

Você não é obrigado a participar do estudo e pode desistir a qualquer momento. Se decidir não participar, sua relação com os médicos não será modificada em nenhuma forma.

Ao assinar este documento você demonstra ter entendido as informações sobre o estudo e estar disposto a participar do projeto descrito na página anterior.

### **VOCÊ RECEBERÁ CÓPIA DESTE CONSENTIMENTO**

\_\_\_\_\_ / /  
Assinatura (inclusive crianças, se aplicável) Data

\_\_\_\_\_ / /  
Assinatura do pai/mãe ou responsável legal Data

\_\_\_\_\_ / /  
Assinatura do investigador Data

\_\_\_\_\_ / /  
Assinatura da testemunha Data

Obs.: Cópias assinadas do consentimento devem ser: a) arquivadas pelo investigador principal, b) anexadas ao prontuário do paciente e c) fornecidas ao paciente.

### **Anexo 3**

Ata da defesa



FACULDADE DE MEDICINA  
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Albeido Balema 190 / sala 533  
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100  
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640  
[cpqimobioina.ufmg.br](http://cpqimobioina.ufmg.br)



ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de JULIANA BEATRIZ DOS SANTOS NUNES nº de registro 2010683336. Às dez horas, do dia trinta de março de dois mil e doze, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado de Programa, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: "ANÁLISE DOS PERFIS FENOTÍPICOS DOS PACIENTES PORTADORES DE IMUNODEFICIÊNCIA COMUM VARIÁVEL ACOMPANHADOS NO SERVIÇO DE IMUNOLOGIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS - UFMG", requisito final para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Saúde da Criança e do Adolescente. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Jorge Andrade Pinto, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do trabalho final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Jorge Andrade Pinto – Orientador

Instituição: UFMG

Indicação: aprovada

Profª. Fabiana Maria Kakehasi

Instituição: UFMG

Indicação: aprovada

Profª. Maria Marluce dos Santos Vilela

Instituição: UNICAMP

Indicação: aprovada

Pelas indicações a candidata foi considerada aprovada

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 30 de março de 2012.

Prof. Jorge Andrade Pinto / Orientador

Profª. Fabiana Maria Kakehasi

Profª. Maria Marluce dos Santos Vilela

Profª. Ana Cristina Simões e Silva/Coordenadora

## **Anexo 4**

Declaração de Aprovação



FACULDADE DE MEDICINA  
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 535  
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-106  
Fone: (31) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640  
ca@medicina.ufmg.br



**DECLARAÇÃO**

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: Jorge Andrade Pinto, Fabiana Maria Kakehasi e Maria Marluce dos Santos Vilela aprovou a dissertação de mestrado intitulada: "ANÁLISE DOS PERFIS FENOTÍPICOS DOS PACIENTES PORTADORES DE IMUNODEFICIÊNCIA COMUM VARIÁVEL ACOMPANHADOS NO SERVIÇO DE IMUNOLOGIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS - UFMG" apresentada pela mestrandia JULIANA BEATRIZ DOS SANTOS NUNES para obtenção do título de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 30 de março de 2012.

Prof. Jorge Andrade Pinto

Orientador

Prof<sup>a</sup>. Fabiana Maria Kakehasi

Prof<sup>a</sup>. Maria Marluce dos Santos Vilela