UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

LARISSA FERREIRA PANAZZOLO OLIVEIRA

**Alterações Oftalmológicas em Pacientes com
Imunodeficiência Comum Variável**

Ribeirão Preto
2017

“Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD)”

LARISSA FERREIRA PANAZZOLO OLIVEIRA

**Alterações Oftalmológicas em Pacientes com
Imunodeficiência Comum Variável**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
para obtenção de título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Saúde da Criança e do
Adolescente

Orientador: Prof. Dr. Pêrsio Roxo-Júnior

Ribeirão Preto
2017

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha Catalográfica

Oliveira, Larissa Ferreira Panazzolo.

Alterações oftalmológicas em pacientes com imunodeficiência comum variável. Ribeirão Preto, 2017.
50 p.: il.; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientador: Roxo-Júnior, Pérsio.

1. Imunodeficiência comum variável. 2. Manifestações oculares. 3. Síndromes do olho seco. 4. Técnicas de diagnóstico oftalmológico.

FICHA DE APROVAÇÃO

Nome: Oliveira, Larissa Ferreira Panazzolo.

Título: Alterações oftalmológicas em pacientes com imunodeficiência comum variável.

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, para obtenção de título de mestre em Ciências.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

À minha família, meu esposo Christopher, minhas filhas
Cecília e Laura, aos meus pais Álvaro e Arlinda, e irmãos
Álvaro Neto, Loraine, Lidianne e Lenize, que sempre me
apoiam neste sonho, e por quem valeu a pena o esforço.

AGRADECIMENTOS:

Em primeiro lugar, agradeço a Deus, autor de todas as coisas, sem Ele nada disso seria possível.

Ao Prof. Dr. Pêrsio Roxo-Júnior por toda dedicação e comprometimento com este projeto, por seu exemplo de caráter e profissionalismo como docente e médico. Por sua orientação e incentivos, mesmo em meio às diversas dificuldades, nunca me deixando desanimar, nem desistir. Doc, obrigada mesmo.

Ao Prof. Dr. Sidney Júlio de Faria e Souza, docente de Oftalmologia, por sua orientação na área oftalmológica e disponibilidade. Sem sua ajuda, este trabalho não teria sido o mesmo.

Aos fellows da Oftalmologia, que ao longo destes anos se dispuseram a ajudar na realização das avaliações oftalmológicas, compartilhando seus conhecimentos em prol da realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Altacílio Aparecido Nunes, por sua ajuda nas análises estatísticas, e por sua paciência e didática, imprescindíveis para uma boa compreensão dos resultados.

À Profa. Dra. Luiza Karla de Paula Arruda, docente do Departamento de Alergia e Imunologia Clínica, pela colaboração.

Aos médicos contratados dos serviços de Alergia e Imunologia Pediátrica e Alergia e Imunologia Clínica, pelo apoio durante a pesquisa, em especial, Dra. Maíra Ribeiro Rodero, Profa. Dra. Janaína Michelle de Lima Mello, Dra. Thais Nociti Mendonça e Dra. Mariana Paes Leme Ferriani.

Às secretárias Vera, Sandra e Ana Lúcia, do Departamento de Pediatria, por seu apoio e disponibilidade em ajudar sempre.

Aos pacientes que concordaram em participar, por sua contribuição à ciência.

E a todos que participaram de alguma forma deste trabalho.

Sumário

Lista de Abreviações:.....	9
RESUMO	11
ABSTRACT	12
INTRODUÇÃO.....	13
1. Imunodeficiências primárias.....	13
2. Imunodeficiência comum variável.....	16
3. Imunodeficiência Comum Variável e Alterações Oftalmológicas	23
RELEVÂNCIA.....	24
OBJETIVOS.....	25
PACIENTES, MATERIAIS E MÉTODOS.....	26
1. Pacientes	26
1.1. Critérios de inclusão:	26
1.2. Critérios de não inclusão:	26
2. Materiais e Métodos	26
ANÁLISE ESTATÍSTICA	29
RESULTADOS:	30
DISCUSSÃO:.....	34
CONCLUSÕES:.....	38
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	39
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	46

Lista de tabelas e gráficos:

Tabela 1: Manifestações não infecciosas associadas à ICV.	12
Tabela 2: Comparação de medianas da idade (em anos) de início do seguimento no HC, idade do início dos sintomas, idade ao diagnóstico e ao início da terapia com imunoglobulina.	22
Tabela 3: Infecções recorrentes apresentadas pelos pacientes com ICV.	23
Tabela 4: Complicações secundárias às infecções apresentadas pelos pacientes com ICV.	23
Tabela 5: Manifestações não infecciosas apresentadas pelos pacientes com ICV.	24
Tabela 6: Comparação das medianas dos níveis séricos de imunoglobulinas (IgG, IgM, IgA e IgE) e de marcadores celulares (CD4, CD8 e CD190) entre os pacientes com e sem alterações oftalmológicas.	25
Quadro 1: Exames laboratoriais para o diagnóstico de ICV.	13

Lista de Abreviações:

ICV	Imunodeficiência comum variável
CVID	<i>Common variable immunodeficiency</i>
NK	Células <i>natural killer</i>
LASID	<i>Latin American Society for Immunodeficiencies</i>
IDP	Imunodeficiências primárias
DNA	Ácido desoxirribonucleico
IUIS	<i>International Union of Immunological Societies</i>
BRAGID	<i>Brazilian Group for Immunodeficiency</i>
BCG	Bacillus Calmette-Guerin
PEG-ADA	Enzima adenosina-deaminase conjugada ao polietilenoglicol
Ig	Imunoglobulina
PEBC	Programa de Epigenética e Biologia do Câncer

PIK3CD	<i>Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit delta</i>
--------	---

PIK3	<i>Phosphoinositide 3-kinases</i>
------	-----------------------------------

RPS6KB2	<i>Ribosomal protein S6 kinase B2</i>
---------	---------------------------------------

KCNN4	<i>Potassium calcium-activated channel subfamily N member 4</i>
-------	---

KCNC4	<i>Potassium voltage-gated channel subfamily C member 4</i>
-------	---

CORO1B	<i>Coronin 1B</i>
--------	-------------------

BCL2L1	<i>BCL2 like1</i>
--------	-------------------

PHA	Fitohemaglutinina A
-----	---------------------

ALPS	<i>Autoimmune lymphoproliferative syndrome</i>
------	--

FAS-L	Ligante da proteína associada ao domínio de morte celular
-------	---

IPEX	Síndrome de imunodesregulação, poliendocrinopatia, enteropatia ligada ao X
------	--

STAT5b	Sinal transdutor e ativado da transcrição 5b
Treg	Células T reguladoras
PTI	Púrpura trombocitopênica idiopática
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
AIJ	Artrite idiopática juvenil
IFN- γ	Interferon-gama
IL-17A	Interleucina 17A
IL- 22C	Interleucina 22C
GLILD	<i>Granulomatous-lymphocyte interstitial lung disease</i>
FOXP3	<i>Forkhead box P3</i> , gene codificador de proteína, envolvido na regulação imunológica
TNF	Fator de necrose tumoral
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
RH	Retinopatia hipertensiva
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
DEFI	Base de dados de imunodeficiência da França
HLA-A29	Antígeno de histocompatibilidade humana A29
TGF- β 1	Fator de necrose tumoral β 1

RESUMO

A imunodeficiência comum variável (ICV) é uma imunodeficiência predominantemente humoral, com prejuízo na produção de imunoglobulinas. A maioria dos pacientes apresenta infecções recorrentes. No entanto, os pacientes com ICV podem apresentar comorbidades não infecciosas, dentre elas, alterações oftalmológicas. Manifestações oftalmológicas são muito pouco conhecidas em pacientes com ICV, porém alguns relatos de casos já foram descritos na literatura.

Este trabalho teve como objetivos realizar avaliação oftalmológica completa dos pacientes com ICV dos ambulatórios de Imunologia do Hospital das Clínicas, procurando correlacionar as manifestações oftalmológicas encontradas com processos infecciosos e inflamatórios. Foram avaliados 16 pacientes, com idades entre 10 e 50 anos, dos quais seis apresentaram alterações oftalmológicas (três pacientes com síndrome do olho seco, um paciente com estrabismo, um paciente com pterígio e um paciente com retinopatia hipertensiva e espessamento da parede arteriolar). Entretanto, pterígio e estrabismo foram considerados alterações casuais, não sendo associados à ICV. Dois pacientes com olho seco fizeram avaliação da lágrima, com a finalidade de diagnóstico precoce de possível síndrome de Sjögren, mas a avaliação foi normal.

Desta forma, são necessários mais estudos e com maior número de pacientes com finalidade de estabelecer marcadores laboratoriais preditivos para lesões oftalmológicas.

PALAVRAS-CHAVE: Imunodeficiência comum variável. Manifestações oculares. Síndromes do olho seco. Técnicas de diagnóstico oftalmológico.

ABSTRACT

The common variable immunodeficiency (CVID) is a predominantly humoral immunodeficiency, with impairment in the production of immunoglobulins. Most patients have recurrent infections. However, patients with CVID may have non-infectious comorbidities, including ophthalmological changes. Ophthalmologic manifestations are very little known in patients with CVID, but some case reports have already been described in the literature.

The aim of this study was to perform a complete ophthalmologic evaluation of patients with CVID who are seeing in the Immunology Ambulatory of the Hospital das Clínicas, seeking to correlate the ophthalmological manifestations found with infectious and inflammatory processes. Sixteen patients were evaluated, between the ages of 10 and 50 years, six of which presented alterations (three patients with dry eye syndrome, one patient with strabismus, one patient with pterygium and one patient with hypertensive retinopathy and arteriolar wall thickening). However, pterygium and strabismus were considered casual alterations and were not associated with CVID. Two patients with dry eye made a tear evaluation, in view of the early diagnosis of Sjögren's Syndrome, but it was normal.

Thus, additional studies with a larger patient sample are necessary to establish predictive laboratory markers for ophthalmological injuries.

KEY WORDS: Common Variable Immunodeficiency. Eye Manifestations. Dry Eye Syndromes. Diagnostic Techniques, Ophthalmological .

INTRODUÇÃO

1. Imunodeficiências primárias

Imunidade, do latim *immunitas* (referência às obrigações civis e legais dos senadores do Império Romano), significa proteção, do ponto de vista histórico¹, isenção de algo² e, mais especificamente em relação ao organismo, a proteção dada contra enfermidades, especialmente infecciosas¹. O sistema imunológico é um complexo conjunto de componentes celulares, químicos e proteínas solúveis, designados para proteger o organismo contra substâncias estranhas (incluindo agentes infecciosos e células neoplásicas). Pode também reagir aos componentes do próprio organismo³. As células deste sistema se originam da célula pluripotente da medula óssea (*stem cell*), que dá origem aos progenitores mielóide e linfóide. Este último é responsável pela origem dos linfócitos B e T e células *natural killer* (NK)⁴.

Alterações genéticas primárias podem acarretar em comprometimento de um ou mais setores da resposta imunológica, predispondo o indivíduo a quadros repetidos de infecções. Estas alterações são chamadas de imunodeficiências primárias (IDP). Nas IDP, mecanismos efetores da resposta imunológica estão comprometidos, a capacidade de eliminar micro-organismos é reduzida e a susceptibilidade às infecções está aumentada. Pessoas portadoras de IDP estão mais propensas a desenvolver também doenças alérgicas graves, processos autoimunes e tumorais⁵.

As IDP ocorrem com frequência estimada de 1 caso para cada 2000 nascimentos. Porém, sabe-se que estas doenças são subdiagnosticadas, devido à dificuldade no seu reconhecimento⁶. Segundo dados do LASID (*Latin American Society for Immunodeficiencies*), até 2006 foram cadastrados um total de 3321 pacientes com IDP, em 12 países. Destes, 53,3% são portadores de imunodeficiências predominantemente de anticorpos; 22,6% portadores de outras síndromes de imunodeficiência bem definidas; 9,5% portadores de imunodeficiências combinadas de células B e T; 8,6% portadores de defeitos congênitos de número de fagócitos, função ou ambos; 3,3% portadores de doenças de imunodesregulação e 2,8% portadores de deficiências de complemento⁷. O último registro do LASID, referente ao período de abril a maio de 2015, já aponta um total de 5712 casos de pacientes registrados em toda América Latina⁸.

Essas doenças são determinadas por defeitos genéticos, sendo em sua maioria autossômicas ou ligadas ao cromossomo X, com traços mendelianos recessivos. A minoria dos casos é determinada por traços autossômicos dominantes⁹.

Desde o relato da primeira IDP por Bruton em 1952 (agmaglobulinemia ligada ao cromossomo X ou agmaglobulinemia congênita), mais de 180 diferentes tipos de IDP já foram descritas, com a identificação de mais de 120 genes envolvidos. Cada genótipo podendo desenvolver fenótipos diferentes. Estes defeitos gênicos podem afetar enzimas, proteínas estruturais, moléculas de transdução de sinais ou proteínas de reparo do DNA¹⁰.

De acordo com a IUIS (*International Union of Immunological Societies*)¹¹, as IDP são classificadas como:

- Imunodeficiências combinadas de células B e T;
- Deficiências predominantemente de anticorpos;
- Imunodeficiências com síndromes bem definidas;
- Doenças de imunodesregulação;
- Defeitos congênitos de fagócitos;

- Defeitos de imunidade inata;
- Doenças auto inflamatórias;
- Deficiências de complemento;
- Fenocópias de imunodeficiências.

As manifestações mais frequentes das IDP são infecções de repetição. O médico precisa atentar-se ao fato de que as imunodeficiências são uma realidade e não um mito. Neste sentido, a Fundação Jeffrey Modell em conjunto com a Cruz Vermelha Americana publicaram os Dez Sinais de Alerta para IDP, os quais foram adaptados ao nosso meio pelo BRAGID (*Brazilian Group for Immunodeficiency*):^{4,10}

- Duas ou mais pneumonias no último ano;
- Quatro ou mais novas otites no último ano;
- Estomatites de repetição ou monilíase por mais de dois meses;
- Abscessos de repetição ou ectima;
- Um episódio de infecção sistêmica grave;
- Infecções intestinais de repetição ou diarreia crônica;
- Asma grave, doença do colágeno ou doença autoimune;
- Efeito adverso ao BCG (bacilo Calmette-Guérin) ou infecção por micobactéria;
- Fenótipo clínico sugestivo de doença associada à imunodeficiência;
- História familiar de imunodeficiência.

Posteriormente, o serviço de Alergia e Imunologia Pediátrica do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da USP, publicou uma adaptação dos dez sinais da alerta, especificamente para a população menor de 1 ano. Assim, os 12 sinais de alerta para imunodeficiências primárias em crianças menores de 1 ano são¹²:

- Infecções fúngicas, virais e/ou bacterianas persistentes ou graves;
- Reações adversas a vacinas de germes vivos, em especial a BCG;
- Diabetes mellitus persistente ou outra doença autoimune e/ou inflamatória;
- Quadro sepse-símile, febril, sem identificação de agente infeccioso;
- Lesões cutâneas extensas;
- Diarreia persistente;
- Cardiopatia congênita (destaque a anomalias dos vasos de base);
- Queda do coto umbilical >30 dias;
- História familiar de imunodeficiências, ou óbito precoce por infecção;
- Linfocitopenia (< 2.500 células/mm³), ou outras citopenias, ou leucocitose sem infecção, persistentes;
- Hipocalcemia, com ou sem convulsão;
- Ausência de imagem tímica radiológica.

A presença de um destes sinais de alerta torna o paciente elegível para investigação de IDP.

Tais achados, associados a algumas características próprias de cada tipo de IDP, sugerem a etiologia das mesmas.

Defeitos predominantemente de células T são de início precoce (2 a 6 meses de vida), os patógenos mais frequentes são as micobactérias (inclusive BCG), vírus e bactérias intracelulares, fungos e protozoários. Outras manifestações frequentes são BCGíte, tetania hipocalcêmica e reação enxerto *versus* hospedeiro.⁴

As infecções em pacientes com defeitos predominante de células B ocorrem após os anticorpos maternos serem catabolizados (5 a 12 meses, podendo ocorrer na infância ou

mesmo idade adulta). Os germes mais frequentes são bactérias encapsuladas, como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Campylobacter* sp., *Staphylococcus aureus*. As manifestações mais frequentes são infecções respiratórias, seguidas de infecções gastrintestinais. Outras manifestações infecciosas incluem artrites, meningoencefalites e reação grave à vacina anti-pólio atenuada. Dentre os quadros não infecciosos, destaca-se autoimunidade, linfomas e timomas⁴.

Defeitos de fagócitos têm início precoce, sendo o indivíduo acometido por infecções por *Staphylococcus aureus*, micobactérias (inclusive BCG), *Serratia* sp, *Klebsiella pneumoniae*, *Nocardia* sp., *Aspergillus* sp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*. Podem estar também relacionados ao retardo da queda do coto umbilical (>30 dias) e dificuldade de cicatrização⁴.

Defeitos do sistema complemento acontecem em qualquer idade, sendo os patógenos mais frequentes as bactérias piogênicas, *Neisseria meningitidis* e *Escherichia coli*, relacionados a meningites, artrites, sepse e infecções sino-pulmonares. Outras manifestações incluem vasculites, lúpus eritematoso sistêmico, dermatomiosite, glomerulonefrites e angioedema hereditário⁴.

O tratamento das imunodeficiências é baseado em qual tipo de defeito que cada uma delas apresenta. No caso de imunodeficiências combinadas graves, a opção é o transplante de medula óssea ou de células hematopoiéticas. Em casos de defeitos humorais, a reposição de imunoglobulinas torna-se necessária⁶, especialmente na agamaglobulinemia congênita, imunodeficiência comum variável e casos graves de deficiência específica de anticorpos com níveis normais de imunoglobulinas¹⁰. Antibioticoterapia deve ser instituída precocemente em casos de infecção, e culturas devem ser colhidas para melhor direcionamento etiológico das infecções. Profilaxia com antibióticos deve ser instituída de acordo com o tipo de IDP (por exemplo, profilaxia com sulfametoxazol-trimetropim para pacientes com síndrome de hiper IgM (imunoglobulina M), com objetivo de prevenção contra infecção por *Pneumocystis jiroveci*). A profilaxia também é essencial na doença granulomatosa crônica (com objetivo de prevenção contra infecção por *Staphylococcus aureus*) e deve ser considerada em casos de defeitos de complemento. Vacinação deve ser realizada, tomando-se o cuidado de se evitar as vacinas atenuadas⁶. Em pacientes com neutropenias congênitas, o uso de imunomoduladores, como o fator estimulante de colônia de granulócitos, está indicado. Uma forma grave de imunodeficiência combinada, a deficiência de adenosina deaminase, tem apresentado boa resposta com a terapia de reposição de enzimas (PEG-ADA). A terapia gênica tem se mostrado bastante promissora nos casos de imunodeficiências graves, como a imunodeficiência combinada grave ligada ao X, deficiência de ADA e doença granulomatosa crônica ligada ao X¹⁰.

O prognóstico das IDP tem melhorado, devido às novas opções terapêuticas e maior número de diagnósticos precoces. Por exemplo, pacientes com imunodeficiência comum variável tiveram uma maior sobrevida e redução do número de infecções após a introdução da terapia com imunoglobulinas¹³.

A frequência com a qual os pacientes com IDP devem ser avaliados depende de vários aspectos (tipo de IDP, as condições clínicas e a idade). De um modo geral, devem ser avaliados, pelo menos, a cada 6 a 12 meses regularmente. Pacientes com complicações pulmonares devem ser submetidos à espirometria e exames de imagem seriados. Recomenda-se vigilância rigorosa para doenças infecciosas, autoimunes e neoplásicas, devido ao elevado risco de associação das mesmas com IDP¹⁰.

Em nosso meio as imunodeficiências humorais são as mais frequentes, seguindo-se pelas celulares, por fagócitos e por complemento. Exemplos de deficiências humorais são: agamaglobulinemia congênita, hipogamaglobulinemia transitória da infância,

deficiência seletiva de IgA, deficiência de subclasses de IgG isolada ou associada à deficiência de IgA, deficiência de anticorpos específicos com imunoglobulinas e células B normais e a imunodeficiência comum variável¹⁴.

2. Imunodeficiência comum variável

A Imunodeficiência Comum Variável (ICV) foi descrita pela primeira vez em 1953 por Janeway et al¹⁵, em um paciente com 39 anos com infecções sinopulmonares recorrentes, bronquiectasias e meningites por *Haemophilus influenzae*. O termo “imunodeficiência comum variável” foi cunhado em 1971 pelo comitê da Organização Mundial da Saúde, para separar síndromes de deficiências de anticorpos mal definidas de outras síndromes com herança mendeliana e uma descrição clínica mais coerente. Mais tarde, a ICV tornou-se diagnóstico de exclusão e, em 2009, o Comitê da IUIS passou a denominar de “desordens de imunodeficiência comum variável”, de modo a enfatizar a heterogeneidade destes estados hipogamaglobulinêmicos¹⁶.

Pode ter padrão autossômico recessivo ou dominante¹⁷ e casos esporádicos. Estudos mostram que pacientes com ICV apresentam defeitos na interação entre células T *helper* e células B, com prejuízo na produção de imunoglobulinas¹⁸. Um defeito imunológico característico é na diferenciação dos linfócitos B em células de memória¹⁹. Esta diferenciação defeituosa já foi bem demonstrada em alguns pacientes com ICV e tem sido utilizada na subclassificação desta imunodeficiência, assim como a resposta de anticorpos a vacinas polissacarídicas. Anormalidades nas células dendríticas também já foram descritas nestes pacientes. Aumento na ativação de células T, *turn over* acelerado das células T e apoptose das mesmas, produção alterada de citocinas e redução de células T de memória antígeno-específicas, também são reportadas como alterações presentes na ICV²⁰.

Sua incidência varia de 1 em cada 25000 a 75000 nascidos vivos⁶, sendo a imunodeficiência humoral sintomática mais comum em adultos¹³, acometendo igualmente homens e mulheres²¹. O diagnóstico é feito geralmente na fase adulta⁶. Cerca de 20% dos pacientes com ICV têm um parente de primeiro grau com alguma deficiência de anticorpos, geralmente deficiência seletiva de IgA²².

A ICV é uma síndrome heterogênea, caracterizada por decréscimo dos níveis de IgG, geralmente acompanhado de redução de IgA e/ou IgM (abaixo de 2 desvios-padrão da normalidade para a idade), deficiência na síntese de anticorpos específicos aos antígenos vacinais e ausência de outras causas de hipogamaglobulinemia¹⁵. Geralmente os pacientes apresentam níveis séricos de IgG abaixo de 300 mg/dL, podendo ainda apresentar déficit na formação de células B de memória, produção alterada de marcadores celulares (CD40L, CD25, CD69 e CD70), defeitos na expressão de moléculas de adesão e da atividade supressora linfocitária²³.

Estudo realizado pelo Grupo de Cromatina e Doença, do programa de Epigenética e Biologia do Câncer (PEBC), avaliando a genética de dois gêmeos monozigóticos discordantes para ICV, demonstrou pela primeira vez alterações na metilação do DNA, provavelmente em genes relevantes às funções das células B. Constataram que o subconjunto de células B naïve apresentou níveis normais de metilação em relação ao grupo controle. Ao contrário destas, as células de memórias, comutadas e não-comutadas, não conseguiram alcançar o mesmo grau de desmetilação que as células de memória de indivíduos normais. Um dos genes responsáveis pelo aumento na metilação nas células B de memória foi o *PIK3CD* (*phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-*

kinase catalytic subunit delta), que codifica p110d, a subunidade catalítica de umas das isoformas do PI3K (*Phosphatidylinositol 3-kinases*), um dos principais reguladores da sinalização das células B, ao mesmo tempo em que atua na transdução de sinais de diferentes receptores e moléculas. Existe uma habilidade reduzida de genes envolvidos na desmetilação em pacientes com ICV, durante a transição de células B naïve para células B de memória, evidenciando a deficiência na diferenciação para as últimas. Outros genes envolvidos na metilação do DNA (ácido desoxirribonucleico) também apresentaram hipermetilação nas células B de memória, dentre eles o *RPS6KB2*²⁴ (*ribosomal protein S6 kinase B2*²⁵), *KCNN4*²⁴ (*potassium calcium-activated channel subfamily N member 4*²⁵), *KCNC4*²⁴ (*potassium voltage-gated channel subfamily C member 4*²⁵), *CORO1B*²⁴ (*coronin 1B*²⁵) e *BCL2L1*²⁴ (*BCL2 like1*²⁵). Acredita-se que estes genes vão perdendo sua habilidade de responder ou manter uma resposta normal de metilação do DNA na transição de células naïve para memória²⁴. A quantificação de células de memória tem sido proposta como marcador prognóstico na ICV para doença respiratória, esplenomegalia, autoimunidade, formação de granulomas e envolvimento intestinal. A perda de células B de memória IgM tem sido correlacionada a complicações pulmonares, como bronquiectasias, enquanto a expansão da população CD21_{low} está associada com fenômenos autoimunes (citopenias)¹⁹.

A proliferação linfocitária também é prejudicada em pacientes com ICV. Estes pacientes tendem a apresentar contagens reduzidas de células TCD4+ (~ 200/uL), havendo uma inversão na relação CD4/CD8, sendo que a maioria das células TCD8+ não expressa CD28¹⁹. Existe uma baixa produção de IL-2. As hipóteses sugeridas para tal alteração são uma ativação defeituosa das células T pelo receptor de células T, bem como a inversão da relação TCD4/CD8. No entanto, ainda não está claro se esse fenômeno é um defeito primário das células T, ou se é secundário à infecções crônicas. Pacientes com defeitos na produção de citocinas apresentaram baixa resposta à estimulação *in vitro* por PHA (fitohemaglutinina A), não responderam às vacinas polissacarídicas e mostraram-se mais propensos à formação de bronquiectasias²⁰.

A maioria dos pacientes apresenta quadros de infecções recorrentes, embora alguns indivíduos possam ser oligossintomáticos. As infecções mais frequentes são relacionadas ao sistema respiratório, como pneumonias (93%), tonsilites, otites e sinusites (72%)²¹. Os agentes etiológicos mais envolvidos são *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*. Aproximadamente 70% dos pacientes apresentam diarreias infecciosas, sendo os agentes etiológicos mais frequentes: *Campylobacter* sp, rotavírus e *Giardia lamblia*. Outras infecções menos frequentes são urinárias (14%), cutâneas (8%) e meningites (4%). Alguns pacientes têm maior propensão para infecções causadas por germes oportunistas, como *Candida albicans*, herpes vírus tipos 1 e 2, citomegalovírus, *Toxoplasma gondii* e *Cryptococcus neoformans*, que podem acarretar em acometimento ocular ou neurológico²³. Pacientes com imunodeficiência predominantemente de anticorpos usualmente não são suscetíveis a infecções virais agudas graves. Entretanto, os enterovírus constituem uma exceção e uma minoria de pacientes com ICV são propensos a evoluir com meningoencefalite enteroviral, geralmente com evolução grave²².

Além das infecções recorrentes, os pacientes com ICV podem apresentar comorbidades não infecciosas. São complicações relacionadas à imunodesregulação e não estão presentes em todos os pacientes. De acordo com diversas coortes realizadas, aproximadamente 33 a 80% dos pacientes não apresentará estas comorbidades, apesar de poder apresentar alterações estruturais relacionadas às infecções, como bronquiectasias. Os outros 20 a 67% dos pacientes poderão desenvolver alterações como autoimunidade, doença pulmonar intersticial, doenças granulomatosas, doenças

no fígado, doenças inflamatórias em geral, hiperplasia linfóide e/ou câncer ou linfoma²⁶, além de doenças alérgicas.

A autoimunidade pode ocorrer em 25% dos pacientes com ICV, frequentemente se apresentando como a primeira manifestação da doença. Esta apresentação se dá de forma semelhante à síndrome linfoproliferativa autoimune (do inglês autoimmune lymphoproliferative syndrome – ALPS), com a ocorrência de linfoproliferação e citopenias. Outras imunodeficiências que podem ser diagnóstico diferencial do fenótipo autoimune da ICV são: síndrome de imunodesregulação, poliendocrinopatia, enteropatia ligada ao X (IPEX), poliendocrinopatia autoimune tipo 1, imunodeficiências combinadas, doenças dos canais de cálcio, síndrome Wiskott-Aldrich, síndrome de DiGeorge, síndrome de Good, deficiência de deaminase ativação-induzida, deficiência de CD25 e deficiência de STAT5b²⁷.

O desenvolvimento de células B autorreativas é regulado tanto em nível central (medula óssea), quanto periféricamente através de pelo menos dois *check-points* diferentes. Foi sugerido que talvez haja falha de ambos mecanismos de tolerância central e periférica, devido à imunodesregulação, resultando em uma falha no processo de seleção negativa, com aumento na seleção de células B autorreativas, antes da hipermutação somática ou perpetuação de células B de memória nos órgãos linfóides secundários²⁸.

Os linfócitos T regulatórios CD4+CD25+FOXP3+ (Tregs) possuem papel essencial na manutenção da tolerância na resposta imunológica para antígenos próprios e não próprios. Regulam a resposta em diferentes contextos, tais como alergias, malignidade, reação enxerto *versus* hospedeiro e desordens autoimunes. Observando-se os diferentes fenótipos clínicos, pacientes com ICV e autoimunidade possuem redução significativa de Tregs CD4+CD25+FOXP3+ quando comparados aos demais fenótipos com ICV²⁹.

As condições autoimunes mais frequentemente observadas em pacientes com ICV são púrpura trombocitopênica imune (PTI) e anemia hemolítica. Entretanto, podem ocorrer também artrite reumatoide, anemia perniciosa, cirrose biliar primária, tireoidite, síndrome SICCA, lupus eritematoso sistêmico e doença inflamatória intestinal³⁰. Geralmente em crianças, a PTI é desencadeada por infecções virais, com evolução aguda e benigna. Entretanto, em adultos, ela tende a ser crônica em mais de dois terços dos casos, levando à esplenectomia ou tratamento com imunossupressores³¹. Classicamente a PTI ocorre predominantemente em mulheres, ao contrário da PTI associada à IDP que apresenta prevalência aumentada em homens^{32,33}. O tratamento das citopenias autoimunes geralmente é realizado com corticosteroides orais, altas doses de imunoglobulinas ou anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximab), com boa resposta³⁰.

Lupus eritematoso sistêmico (LES) não é uma apresentação comum na ICV, mas casos já foram descritos. Revisão realizada com 18 pacientes mostrou que 89% deles eram mulheres e que a apresentação mais frequente foi infecções sinopulmonares recorrentes. Metade dos pacientes desenvolveram ICV cinco anos após o diagnóstico e, curiosamente em 67% dos casos, houve redução na atividade do LES após o desenvolvimento da ICV, sugerindo que a redução de células B ou de anticorpos funcionais possa contribuir para a remissão clínica da doença autoimune. Outros estudos apontam justamente para um panorama inverso: pacientes com exacerbação do LES após o desenvolvimento da hipogamaglobulinemia. Tal reforça a existência de mais de um mecanismo envolvido nestes dois processos³⁰. Estudos *in vitro* apontam uma considerável redução na resposta aos mitógenos pelas células B de pacientes com ambas as entidades clínicas, bem como uma expressiva supressão de células T³⁴.

Manifestações articulares similares à artrite reumatoide ou artrite idiopática juvenil (AIJ) ocorrem em 1-10% dos pacientes com ICV, geralmente acometendo simetricamente as articulações, em especial joelhos, tornozelos e mãos, podendo levar à

destruição articular. Anticorpo anti-núcleo e fator reumatoide geralmente são negativos, devido à baixa produção de anticorpos na ICV. As anormalidades articulares não são as mesmas observadas nos quadros reumatológicos clássicos. Podem ocorrer hiperplasia sinovial e proliferação capilar, com maior infiltrado linfocítico ou polimorfonuclear, mas com poucas células B. Pode haver um predomínio de células T CD8+ nestes infiltrados³⁰.

Doenças autoimunes cutâneas podem ocorrer na ICV. Estudo realizado pelo Departamento de Dermatologia Clínica da Universidade de Brescia com 147 pacientes portadores de ICV apresentou uma incidência de 19,14% de psoríase, em especial naqueles pacientes com fenótipo infeccioso e/ou enteropatia. Fatores que podem contribuir para o desenvolvimento desta doença autoimune incluem desbalanço das células T (aumento de células TCD4+ de memória central), ou outros mecanismos de imunodesregulação³⁵.

Outro espectro clínico da ICV consiste em manifestações inflamatórias. A expansão de células IFN- γ +, IL-17A+ e IL-22C no sangue periférico em pacientes com ICV e doença inflamatória, sugere o papel destas células, tanto na inflamação quanto na lesão de mucosas³⁶.

Cerca de 20% dos pacientes com ICV desenvolvem alterações granulomatosas em vários órgãos, particularmente nos pulmões, fígado e baço. Geralmente os granulomas acometem apenas um órgão ou sistema, no entanto há raros casos relatados de granulomas difusos²². Granulomas também podem ser encontrados em linfonodos e na medula óssea e são importante causa de morbidade e mortalidade. Algumas vezes os granulomas podem se acompanhar de pneumonite intersticial linfocítica, o que torna o prognóstico ainda mais reservado^{36,37}. Infiltração granulomatosa no fígado geralmente é insidiosa, com evolução gradual para cirrose em 10-30 anos, sendo a fosfatase alcalina um excelente marcador da doença hepática. Em geral, o prognóstico é bom, pois a doença progride lentamente em alguns pacientes, enquanto que em outros aparentemente permanece estável. Corticosteroide é empregado nos casos graves da doença, ocasionalmente necessitando aumento progressivo das doses, em caso de exacerbação²². Por razões desconhecidas, pacientes com ICV e granulomas são mais propensos a desenvolver autoimunidade, sugerindo uma correlação patogênica entre ambas entidades³⁸.

Hiperesplenismo por esplenomegalia e sequestro de neutrófilos e plaquetas é condição relativamente frequente. Em alguns casos, a esplenectomia é indicada. Entretanto, o uso de rituximab reduziu a necessidade de esplenectomia³⁸.

Pacientes com ICV podem apresentar doença multissistêmica linfoproliferativa, que inclui adenopatia difusa, esplenomegalia e inflamação granulomatosa em diversos órgãos (sigla em inglês: GLILD). É a causa mais comum de doença pulmonar parenquimatosa difusa. Pode ocorrer em 10-30% dos pacientes e está associado a um aumento da mortalidade. Apresenta um típico padrão inflamatório misto, com inflamação peribronquiolar e intersticial. Do ponto de vista imunohistológico ocorre predominância de linfócitos T CD4+, com números variáveis de T CD8+ e células B, além de deficiência importante das células T reguladoras FOXP3+³⁹.

Comprometimento gastrointestinal pode incluir doença inflamatória crônica (em 6 a 10% dos pacientes), cirrose biliar primária, hepatite, atrofia de vilosidades que lembram doença celíaca. O tratamento dos quadros intestinais pode ser difícil e, mesmo sem comprovação de agente etiológico, antibióticos costumam ser prescritos. Corticosteroide oral não é recomendado devido à imunossupressão. Budesonida oral com revestimento entérico pode ser usada nesses casos. Imunomoduladores

(mercaptopurina ou azatioprina) podem ser usados em baixas doses, assim como inibidores de TNF³⁰.

Manifestações alérgicas também podem ocorrer em pacientes hipogamaglobulinêmicos. Relatos na literatura mostram a concomitância de ICV e alergia. Nestes casos, testes cutâneos de hipersensibilidade imediata tendem a ser negativos e IgE sérica menor que 10 UI/mL, embora possa ocorrer aumento da produção local desta imunoglobulina⁴⁰.

Asma e outras condições atópicas podem ser causadas por imunodesregulação, associação com holótipos do complexo maior de histocompatibilidade, redução da resposta da IgA para alérgenos luminais e infecções respiratórias prolongadas⁴¹. Nesta doença há o risco aumentado de doença pneumocócica grave, bem como infecções por *Streptococcus pyogenes* e *Bordetella pertussis*⁴².

A instabilidade genética inerente dos linfócitos e sua proliferação e ativação sustentada durante infecções aumentam os riscos de transformação maligna. Isto é particularmente observado em infecções crônicas, condições autoimunes e imunodeficiência, que são sabidamente fatores para desenvolvimento de linfomas e frequentemente encontrados na ICV. Desta forma, a incidência de malignidade na ICV está aumentada em relação à população normal. Um estudo combinado entre Suécia e Dinamarca mostrou um aumento de 12 vezes. Outro grupo na Itália encontrou uma incidência de linfoma não-Hodgkin com risco 18 vezes maior que a população normal⁴³.

A tabela abaixo resume as principais manifestações não infecciosas associadas à ICV^{23, 44-48}.

Tabela 1: Manifestações não infecciosas associadas à ICV.

Autoimunes	<ul style="list-style-type: none"> • Púrpura trombocitopênica imune • Anemia hemolítica autoimune • Neutropenia autoimune • Artrite idiopática juvenil • Lúpus eritematoso sistêmico juvenil • Síndrome de Sjögren • Anemia perniciosa • Tireoidite autoimune • Vitiligo • Diabetes melitus insulino-dependente • Psoríase
Alérgicas	<ul style="list-style-type: none"> • Asma • Rinite alérgica
Inflamatórias	<ul style="list-style-type: none"> • Granulomas multissistêmicos • Pneumonite linfoide intersticial • Linfadenopatias persistentes • Doença inflamatória crônica intestinal • Glomerulonefrites • Inflamação endotelial
Neoplásicas	<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma não-Hodgkin • Leucemia linfocítica crônica • Câncer gástrico.

Proliferação Linfoide	• Hiperplasia linfoide sintomática
----------------------------------	------------------------------------

O diagnóstico da ICV é obtido através da história clínica detalhada (pessoal e familiar), exame físico completo e avaliação laboratorial, cujos exames encontram-se no Quadro 1⁴⁴.

Quadro 1: Exames laboratoriais para diagnóstico de ICV.

1. Determinação de imunoglobulinas séricas (IgG, IgM e IgA);
2. Determinação de isohemaglutininas e anticorpos da classe IgG após imunização com antígenos protéicos e polissacarídicos;
3. Contagem de células B maduras em sangue periférico (CD19 ou CD20);
4. Pesquisa de mutações dos genes relacionados com os vários fenótipos (não obrigatório).

Frequentemente ocorre retardo no diagnóstico, devido à grande heterogeneidade de manifestações clínicas. Normalmente se faz diagnóstico de exclusão com outras doenças que cursam com hipogamaglobulinemia (agamaglobulinemia ligada ao X, síndrome de hiper IgM, síndrome de Duncan, imunodeficiência combinada grave). Em adultos deve-se fazer diagnóstico diferencial com leucemia, linfoma e timoma⁹.

O tratamento é realizado com reposição mensal de imunoglobulinas por via endovenosa⁹ ou reposição semanal de imunoglobulinas por via subcutânea. As preparações de imunoglobulinas têm vida média de 18 a 25 dias, contêm todas as subclasses de IgG em proporção fisiológica, mínima atividade anti-complemento, níveis adequados de anticorpos e são livres de vírus (hepatite B, vírus da imunodeficiência humana - HIV), sendo seu uso bastante seguro⁴⁸. Esta modalidade de tratamento tem se mostrado muito eficaz na redução da incidência de infecções respiratórias, especialmente pneumonias, bem como nas taxas de hospitalizações devido às infecções⁹.

A antibioticoterapia adequada para infecções agudas é importante e deve ser instituída precocemente, de maneira agressiva, sempre que possível baseada em resultados de culturas. Antibioticoterapia profilática deve ser empregada nos casos de infecções persistentes ou quando da ocorrência de bronquiectasias⁴⁹.

Pacientes com ICV devem ser monitorados rotineiramente, devido ao elevado risco de complicações. O seguimento deve ser clínico e o número de consultas deve ser estabelecido conforme as necessidades dos pacientes. Recomenda-se os seguintes cuidados para monitoração⁵⁰:

- Tomografia computadorizada de tórax: ao diagnóstico e a cada 3 a 5 anos;
- Esofagogastroduodenoscopia com pesquisa para *H. pilory*: ao diagnóstico e a cada 2 anos;
- Ultrassonografia de abdome anualmente;
- Prova de função pulmonar anualmente ou conforme a necessidade;
- Hemograma completo, função hepática e exames bioquímicos a cada 3 a 6 meses;
- Determinação dos níveis séricos de IgG a cada 3 a 6 meses;
- Vacinas inativadas, de acordo com a idade e o calendário vacinal;
- Vacinação anual contra influenza;
- Vacinas atenuadas são contraindicadas.

O prognóstico é variável, dependendo de cada caso individualmente. Entretanto, a instituição precoce de terapia de reposição com imunoglobulinas e antibióticoprofilaxia tem propiciado significativa redução da morbidade e mortalidade⁴.

3. Imunodeficiência Comum Variável e Alterações Oftalmológicas

Manifestações oftalmológicas são muito pouco conhecidas em pacientes com ICV, porém alguns relatos de casos já foram descritos na literatura.

Granulomas não-caseosos podem ocorrer em um terço dos pacientes, com deposição granulomatosa em vários tecidos, incluindo a coróide. Nestes casos, deve-se fazer o diagnóstico diferencial com sarcoidose⁵¹. Coroidopatia unilateral pode ser secundária à proliferação linfóide ou doença granulomatosa⁵².

Drusas de papila é uma condição que envolve a presença de corpos hialinos na cabeça do nervo óptico e também já foi relatada em pacientes com ICV. Os defeitos visuais têm caráter benigno e evolução lenta, com pouco ou nenhum acometimento da acuidade visual. Entretanto, há comprometimento do campo visual por alterações vasculares, como neuropatia óptica isquêmica anterior⁵³.

Em indivíduos sem imunodeficiência, uveíte crônica pode ocorrer devido a infecções crônicas (sífilis, tuberculose ou toxoplasmose), porém é mais comum ser secundária a doenças autoimunes, como doença de Behçet, lúpus eritematoso sistêmico ou síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. Em relato da literatura, paciente com ICV evoluiu com pan-uveíte autoimune, apresentando relação com vitiligo⁵⁴.

Vasculite retiniana é outra manifestação oftalmológica autoimune em pacientes com ICV, podendo evoluir para formas graves, inclusive com perda visual progressiva⁵⁵.

Retinite pigmentosa é uma doença geneticamente determinada, caracterizada por cegueira noturna, constrição periférica do campo visual e retinopatia pigmentar. Está associada a várias doenças sistêmicas e, em raras ocasiões, com ICV. Já foram descritas famílias cujos pacientes apresentavam associação de ICV e retinite pigmentosa⁵⁶.

Telangiectasia ocular e perfuração corneana bilateral também já foram relatadas em pacientes com ICV, mas o número de relatos em literatura ainda é pequeno⁵¹.

RELEVÂNCIA

A ICV é a imunodeficiência predominantemente de anticorpos sintomática mais prevalente em adultos. Esta imunodeficiência geralmente apresenta repercussões clínicas importantes, podendo evoluir com complicações, entre elas doenças inflamatórias. Os processos inflamatórios podem acometer diversos órgãos, incluindo o globo ocular.

As alterações oftalmológicas são pouco descritas em literatura e, apesar da baixa mortalidade, podem ser oligossintomáticas ou mesmo assintomáticas, refletindo em importante morbidade.

Sendo assim, a avaliação oftalmológica completa é essencial para todos os pacientes portadores de ICV, visando o diagnóstico e tratamento precoces de possíveis alterações inflamatórias existentes, com o intuito de reduzir a morbidade e sequelas.

OBJETIVOS

1. Objetivo principal

- Realizar avaliação oftalmológica completa dos pacientes com ICV e verificar a ocorrência de alterações oftalmológicas nos mesmos.

2. Objetivos secundários

- Verificar associação entre as alterações oftalmológicas com processos infecciosos e inflamatórios no período de avaliação;
- Verificar associação das alterações oftalmológicas com comorbidades não-infecciosas da ICV;
- Analisar os dados clínicos (manifestações infecciosas e não infecciosas) de todos os pacientes com ICV, através de avaliação dos prontuários.

PACIENTES, MATERIAIS E MÉTODOS

1. Pacientes

Trata-se de um estudo transversal analítico observacional, tendo sido selecionados todos os pacientes com diagnóstico inicial de ICV, acompanhados nos Ambulatórios de Imunodeficiências dos Departamentos de Puericultura e Pediatria e Clínica Médica e Ambulatório da Clínica Civil do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (USP), abrangendo o período de 2012 a 2016. Por ser uma doença de baixa prevalência, o tamanho amostral foi construído por conveniência, incluindo todos os pacientes dos referidos ambulatórios que se encaixavam nos critérios de inclusão, perfazendo um total inicial de 21 pacientes pela Pediatria e 17 pacientes pela Clínica Médica.

1.1. Critérios de inclusão:

Foram incluídos, apenas, os pacientes que preenchiam os critérios diagnósticos para ICV, de acordo com sua definição¹⁵:

- Redução dos níveis de IgG, acompanhado de redução dos níveis de IgA e/ou IgM (abaixo de 2 desvios-padrão da normalidade para a idade);
- Hiporresponsividade de anticorpos para, pelo menos, 1 antígeno vacinal ou exposição antigênica;
- Exclusão de outras causas de hipogamaglobulinemia.

1.2. Critérios de não inclusão:

Pacientes com diagnóstico de outras imunodeficiências primárias, imunodeficiências secundárias e pacientes em uso de drogas imunossupressoras e anti-inflamatórias.

Este estudo foi realizado no Ambulatório de Oftalmologia, nas dependências do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (Universidade de São Paulo).

Para a participação, houve a concordância do paciente ou seu responsável legal, por escrito, através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, em duas vias, conforme resolução 196/96 (Anexo 1). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (processo nº 04382012.0.0000.5440).

2. Materiais e Métodos

A avaliação oftalmológica dos pacientes foi realizada pelos *fellows* da Oftalmologia, sob a orientação do Prof. Dr. Sidney Júlio Faria e Souza e consistiu dos seguintes exames:

Acuidade visual:

Com o paciente posicionado em cadeira oftalmológica, foi avaliada função visual prévia com os olhos ocluídos (um de cada vez) e com optotipos projetados em local próprio.

Motilidade:

Exame realizado em cadeira oftalmológica, onde ocluindo-se e desocluindo-se os olhos e com o auxílio de instrumentos como lanterna (luz) e brinquedos, avaliou-se se os pacientes possuem algum tipo de limitação ao movimentar os olhos.

Cover-test:

Semelhante ao exame de motilidade e com os mesmos instrumentos foi analisada a presença de possíveis alterações que levariam a exo ou endotropias latentes ou aparentes.

Autorrefração:

Com o paciente posicionado em um autorrefrator, foi avaliado pelo aparelho quanto a presença de vícios de refração.

Teste de lentes:

Em cadeira oftalmológica, paciente foi posicionado atrás de um greens, tendo sido avaliado o grau do paciente e se realmente possui algum vício de refração.

Biomicroscopia:

Com o paciente posicionado em frente à lâmpada de fenda, foram avaliados a superfície externa do globo ocular, como córnea, câmara anterior, cílios e pálpebras, íris e pupila e cristalino e conjuntiva.

Tonometria:

Com um tonômetro de contato, foi avaliada a pressão intraocular.

Fundoscopia:

O paciente foi avaliado em um oftalmoscópio indireto com o olho dilatado por colírios midriáticos ou não, visualizando-se a retina (nervo óptico, mácula, arcadas vasculares e fóvea). O uso dos colírios midriáticos foi criterioso, pois os mesmos podem causar efeitos adversos, sendo estes mais comumente associados à superdosagem. Colírios de ação parassimpática muscarínica podem causar síndrome pseudo-oclusiva em crianças e retenção urinária aguda em idosos (especialmente pacientes com doença prostática). Em superdosagem podem causar secura da pele e boca, *flushing*, febre, irritabilidade, psicose confusional, ataxia, alucinação, convulsão, coma, taquicardia sem alterações pressóricas e até mesmo óbito. Colírios de ação adrenérgica podem causar taquicardia, tremores, cefaleia. Quando utilizados em superdosagem podem causar hipertensão arterial, com complicações cardiovasculares e neurológicas, arritmias ventriculares e angina⁵⁷.

Para os pacientes com diagnóstico de olho seco, também foram realizados os testes para avaliação da lágrima⁵⁸:

Teste de Schirmer I:

Avaliou quantitativamente o filme lacrimal, medindo a secreção básica e reflexa. Havendo produção normal de lágrima, ocorre acúmulo de fluido lacrimal entre a margem da pálpebra inferior e a superfície conjuntival inferior, onde a pálpebra toca o bulbo ocular formando-se um menisco de aproximadamente 0,5 mm de largura por 0,1 a 0,6 mm de altura. Quando o menisco se encontra diminuído ou ausente, suspeita-se de deficiência de produção lacrimal.

Teste de Rosa Bengala 1%:

Avaliou a alteração anatômica do epitélio corneano, resultante da redução da secreção lacrimal e deficiência de mucina no filme lacrimal. Instila-se 1 gota ou coloca-se um bastão no fórnice inferior por 30 segundos. Para remover o excesso da solução na superfície do olho, além do paciente piscar várias vezes, lava-se com solução fisiológica. A conjuntiva e a córnea são examinadas à biomicroscopia, com o auxílio de uma fenda larga de baixa intensidade de luz.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Considerando-se que se trata de um estudo transversal, a análise estatística foi feita empregando-se a razão de prevalência (RP) com seu respectivo intervalo de confiança de 95% (IC95%), demonstrando por variáveis univariadas. Para comparação de medidas de tendência central utilizou-se o teste t de Student para amostras independentes quando se tratava de médias ou o teste de Mann-Whitney quando se compararam medianas. Em todos os cálculos adotou-se um nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS:

Da amostra inicialmente selecionada de 38 pacientes, foram excluídos inicialmente cinco pacientes, por não mais seguirem nos Ambulatórios. Dois deles optaram por dar continuidade ao tratamento em suas cidades de origem (Cuiabá/MT e Campo Grande/MS). Os outros três abandonaram os Ambulatórios, não constando em seus prontuários a causa da evasão do Serviço. Posteriormente, mais três pacientes foram excluídos do estudo, quando este já estava em andamento, pois o diagnóstico inicial de ICV foi excluído para ambos.

Dos 30 pacientes restantes, 18 pacientes concordaram em participar do estudo e 12 recusaram-se a realizar o protocolo de avaliação oftalmológica. As razões de recusa foram: dois pacientes haviam feito cirurgia ocular e faziam acompanhamento clínico com oftalmologista; um paciente fazia acompanhamento clínico com seu oftalmologista e recusou-se; seis pacientes moram em outras cidades e relataram dificuldades de logística; três alegaram não ter interesse de participar do protocolo.

Dos 18 pacientes que concordaram em participar do estudo, dois desistiram posteriormente por razões pessoais. Sendo assim a avaliação oftalmológica foi realizada em 16 pacientes.

Com relação à distribuição por sexo dos 30 pacientes com ICV acompanhados em nossos Ambulatórios, observou-se discreto predomínio do sexo masculino (16 pacientes).

Com relação à distribuição por área de seguimento, 13/30 pacientes (43,3%) pertencem à Divisão de Imunologia e Alergia Pediátrica, 14/30 pacientes (48,3%) à Divisão de Alergia e Imunologia Clínica e 3/30 pacientes (10%) pertencem à Clínica Civil do Hospital das Clínicas.

A mediana da idade para início do seguimento foi de 14,5 anos para o sexo masculino e 18 anos para o feminino. A mediana para o início das manifestações clínicas foi de 5 anos para o sexo masculino e 14 anos para o feminino. A idade ao diagnóstico seguiu a mediana de 14,5 anos para homens e 20 anos para mulheres, evidenciando um retardo no diagnóstico de 9,5 anos para homens e de 6 anos para mulheres. A tabela 2 resume os dados expostos acima.

Tabela 2: Comparação de medianas da idade (em anos) de início do seguimento no HC, idade de início dos sintomas, idade ao diagnóstico e ao início da terapia com imunoglobulina.

	Sexo masculino (IC95%)	Sexo feminino (IC95%)	p
Idade de início de seguimento	14,5 (12,6-21,5)	18 (8,3-33,4)	p = 0,40
Idade de início dos sintomas	5 (2-13,1)	14 (2,5-31)	p = 0,24
Idade ao diagnóstico	14,5 (12,6-21,5)	20 (15,1-32)	p = 0,17
Idade ao início da terapia com imunoglobulina	15 (12,6-21,5)	19 (7-33,2)	p = 0,53

Conforme se pode observar, não houve diferença estatisticamente significativa entre os parâmetros avaliados.

A tabela 3 apresenta as principais infecções recorrentes apresentadas pelos pacientes, divididas por sexo.

Tabela 3: Infecções recorrentes apresentadas pelos pacientes com ICV.

Infecções	Sexo masculino (n)	Sexo feminino (n)	RP	IC95%	p
Otitis médias agudas	8	5	1,17	0,58 - 2,31	p = 0,66
Sinusites	15	12	2,29	0,10 - 51,85	p = 0,38
Pneumonias complicadas	não 14	11	1,50	0,15 - 14,67	p = 0,72
Pneumonias complicadas	1	2	1,12	0,84 - 1,49	p = 0,41
Celulites	2	1	1,04	0,81 - 1,34	p = 0,71
Impetigos	4	0	1,33	1,00 - 1,76	p = 0,04
Abscessos	3	0	1,23	0,97 - 1,55	p = 0,08
Meningoencefalites	3	4	1,21	0,76 - 1,93	p = 0,40
Sepses	2	4	1,30	0,83 - 2,03	p = 0,24
Osteoartrites	0	0			
Diarreias	10	6	1,33	0,57 - 3,11	p = 0,50
Infecções por herpes	1	3	1,25	0,88 - 1,77	p = 0,21
Infecções por fungos	5	3	1,09	0,68 - 1,73	p = 0,71

Conforme pode se observar, houve associação do sexo, apenas, na ocorrência de impetigos, porém sem qualquer relevância clínica.

É interessante salientar que os pacientes que tiveram diarreia persistente apresentaram colonização crônica por *Giardia lamblia*. O antibiótico utilizado na profilaxia foi predominantemente Sulfametoxazol-Trimetoprim.

A tabela 4 apresenta as principais complicações secundárias às infecções apresentadas pelos pacientes, divididas por sexo.

Tabela 4: Complicações secundárias às infecções apresentadas pelos pacientes com ICV.

Complicações das infecções	Sexo masculino (n)	Sexo feminino (n)	RP	IC95%	p
Hipoacusia	0	2	1,22	0,92 - 1,61	p = 0,15
Sequelas neurológicas	1	1	1,02	0,82 - 1,26	p = 0,83
Pneumatocelos	0	1	1,09	0,91 - 1,29	p = 0,31
Derrame pleural	2	3	1,16	0,80 - 1,69	p = 0,42
Bronquiectasias	7	3	1,33	0,77 - 2,29	p = 0,29

Observa-se que não houve associação do sexo com a ocorrência de complicações pós-infecciosas.

A tabela 5 apresenta as principais manifestações não infecciosas apresentadas pelos pacientes, divididas por sexo.

Tabela 5: Manifestações não infecciosas apresentadas pelos pacientes com ICV.

Manifestações não infecciosas	Sexo masculino (n)	Sexo feminino (n)	RP	IC95%	p
Doenças autoimunes	5	2	1,21	0,79 - 1,83	p = 0,36
Doenças endócrinas	2	3	1,16	0,80 - 1,69	p = 0,42
Doenças alérgicas	9	11	5,20	0,74 - 37,16	p = 0,09
Doenças intestinais	4	8	2,20	0,93 - 5,18	p = 0,07
Doenças onco-hematológicas	8	2	1,75	0,95 - 3,22	p = 0,07
Granulomas	1	0	1,06	0,93 - 1,21	p = 0,31
Óbito	1	0	1,06	0,93 - 1,21	p = 0,36

A exemplo das complicações pós-infecciosas, não houve associação do sexo com a ocorrência de manifestações não infecciosas.

As manifestações não infecciosas apresentadas pelos pacientes foram:

- Autoimunes: doença inflamatória intestinal (1 paciente); síndrome de Sjögren (1 paciente); anemia hemolítica autoimune (1 paciente), púrpura trombocitopênica imune (1 paciente); poliartralgia (1 paciente); artrite idiopática juvenil (1 paciente); monoartrite em joelho (1 paciente); psoríase (1 paciente).
- Endócrinas: hipotireoidismo (2 pacientes), hipogonadismo hipogonadotrófico associado a diabetes mellitus tipo 2 (1 paciente); obesidade (1 paciente).
- Alérgicas: rinite alérgica (13 pacientes); asma (6 pacientes); alergia a fármaco (2 pacientes).
- Intestinais: hepatoesplenomegalia (4 pacientes); esteatose hepática (2 pacientes); colangite esclerosante primária de pequenos ductos (1 paciente); doença do refluxo gastroesofágico (1 paciente); hiperplasia linfóide do intestino (2 pacientes); proctite enantematososa (1 paciente); gastrite (1 paciente).
- Onco-hematológicas: pancitopenia (1 paciente), neutropenia (3 pacientes); linfoma não-Hodgkin de células B (1 paciente); tumor de seio endodérmico (1 paciente); talassemia minor (1 paciente); anemia aplásica (1 paciente); plaquetopenia (1 paciente).
- Granulomas: granulomas em tecido linfático (1 paciente).

Um paciente faleceu durante o estudo. Paciente de 50 anos, com colangite esclerosante de pequenos ductos e proctite enantematososa, que teve complicações intestinais infecciosas e faleceu em 2015. Ele realizou o protocolo de avaliação oftalmológica.

Avaliação oftalmológica:

Do total de 16 pacientes submetidos à avaliação oftalmológica completa, 10 apresentaram exame oftalmológico normal.

Dos 6 pacientes acometidos por alterações oftalmológicas, três são do sexo masculino, com idades variando entre 10 e 49 anos. Com relação aos pacientes do sexo feminino, as idades variaram entre 8 e 42 anos.

As alterações encontradas foram: síndrome do olho seco (3 pacientes, com 13, 30 e 49 anos); estrabismo (1 paciente com 13 anos); pterígio (1 paciente com 42 anos); e retinopatia hipertensiva com espessamento de parede arteriolar (1 paciente com 27 anos). Este paciente foi acompanhado no Ambulatório de Oftalmologia e na avaliação posterior, apesar de ainda apresentar algumas alterações em olho direito (vasos com aspecto esbranquiçado), já não evidenciava retinopatia hipertensiva nem edema agudo

de papila. Como este paciente já havia apresentado o diagnóstico anterior de drusas de papila⁵³, o mesmo continuará seguimento oftalmológico.

Os pacientes com síndrome do olho seco realizaram uma segunda etapa do protocolo de avaliação oftalmológica, que foi avaliação da lágrima, com os testes de Schirmer I e Rosa Bengala 1%, na tentativa de detectar características de uma possível doença autoimune, especialmente a síndrome de Sjögren, na qual um dos critérios diagnósticos é a presença de olho seco. Esta avaliação foi realizada em apenas dois dos três pacientes, pois o terceiro faleceu anteriormente à avaliação. Nenhum dos dois pacientes apresentou queixas de baixa salivação e a avaliação da lágrima foi normal.

Todos os pacientes já faziam uso de imunoglobulina endovenosa no período das avaliações e quando entrevistados para o exame, negaram queixas oftalmológicas prévias.

Com relação às comorbidades associadas, a paciente que apresentou estrabismo tem doença de Behçet. Seu exame oftalmológico foi realizado após a resolução de uma infecção por citomegalovírus, porém não foram encontrados achados relacionados à infecção. O paciente com retinopatia hipertensiva e espessamento da parede arteriolar já teve doença neoplásica (tumor de seio endodérmico) associada ao quadro de imunodeficiência, mas não foram observadas manifestações neoplásicas no olho deste paciente. Além disso, a neoplasia foi diagnosticada após a identificação das alterações oculares. Ambos pacientes estão em acompanhamento no Ambulatório de Oftalmologia. Os demais pacientes com alterações oftalmológicas não apresentam comorbidades associadas.

A análise de comparação das medianas dos parâmetros imunológicos (imunoglobulinas séricas e marcadores celulares) entre os pacientes com e sem alterações oftalmológicas mostrou não haver diferenças estatisticamente significantes, conforme exposto na tabela 6.

Tabela 6: Comparação de medianas dos níveis séricos de imunoglobulinas (IgG, IgM, IgA e IgE) e de marcadores celulares (CD4, CD8 e CD19) entre os pacientes com e sem alterações oftalmológicas.

Parâmetro imunológico	Pacientes com alterações (IC95%)	Pacientes sem alterações (IC95%)	p
IgG (mg/dL)	233 (32,65 - 563,29)	173 (57,63 - 224,51)	p = 0,46
IgM (mg/dL)	11,9 (2,50 - 24,59)	16 (6,66 - 19,87)	p = 0,55
IgA (mg/dL)	16,5 (5,81 - 35,56)	10,3 (6,00 - 22,00)	p = 0,44
IgE (UI/mL)	7,9 (1,14 - 41,25)	1,59 (1,50 - 8,47)	p = 0,54
CD4/mm ³	578 (311,11 - 1150,77)	588 (366,88 - 672,00)	p = 0,64
CD8/mm ³	730 (321,48 - 1236,27)	780 (506,10 - 964,12)	p = 0,95
CD19/mm ³	82 (33,83 - 408,17)	136 (58,37 - 176,11)	p = 0,72

DISCUSSÃO:

A ICV é uma imunodeficiência multissistêmica, que se apresenta com várias manifestações inflamatórias. Apesar deste aspecto, alterações oftalmológicas são pouco conhecidas e pouco descritas nesta doença.

Nossos dados vão de acordo com a literatura, onde pelo menos 50% dos pacientes terá ao menos uma pneumonia ao longo da vida. E, quando não há infecções pulmonares recorrentes, o paciente evolui com otites e sinusites de repetição⁴⁰. Dos 30 pacientes cujos prontuários foram avaliados, 27 deles (90%) tinham histórico de sinusites de repetição. Dezesseis pacientes (53%) apresentaram diarreia prolongada ou recorrente. Este número mostra-se mais elevado do que os dados apresentados em literatura, onde estes valores giram em torno de 20%³⁷. Pode-se inferir que tal resultado se deve à amostra ser muito limitada, por ser uma amostra por conveniência. A ocorrência de bronquiectasias, alteração muito prevalente nos pacientes com ICV devido às pneumonias recorrentes, foi evidenciada em 10 pacientes (33%) dos pacientes, dado um pouco acima da literatura, que mostra cerca de 20% dos pacientes com ICV apresentando bronquiectasias⁵⁹.

Com relação às manifestações não infecciosas, cinco pacientes apresentaram citopenias, tendo sido a neutropenia a mais prevalente (3/30 pacientes), dado que vai contrário à literatura, que aponta 1% de prevalência destes casos²⁸. Apenas um paciente referiu gastrite, ao passo que, em literatura pesquisada a incidência gira em torno de 20%²².

Um dos pacientes teve linfoma não-Hodgkin de células B, forma de linfoma mais prevalente em pacientes com ICV³⁷.

Em nosso estudo, encontramos três casos de síndrome do olho seco, com diferentes graus de intensidade (dois casos leves e um caso moderado). A definição de olho seco, segundo o Subcomitê de Definição e Classificação do Workshop Internacional de Olho Seco, realizado em 2007: uma doença multifatorial das lágrimas e da superfície ocular, que resulta em sintomas de desconforto, distúrbios visuais e instabilidade do filme lacrimal, com potencial dano à superfície ocular. É acompanhada do aumento de osmolaridade do filme lacrimal e inflamação da superfície ocular⁶⁰.

Essa síndrome acomete de 15 a 40% da população em geral. O quadro clínico se caracteriza por graus diferentes de desconforto ocular, variando de leve desconforto à dor intensa e incapacidade em manter os olhos abertos⁶¹. Nos pacientes do estudo, o diagnóstico inicial foi realizado pelo teste com fluoresceína e a avaliação de lesões pelo exame de lâmpada de fenda. A presença de pequeno número de lesões leva ao diagnóstico de quadro mais leve. As alterações mais comumente encontradas são: erosões superficiais puntiformes, filamentos corneanos, placas mucosas e defeitos epiteliais, podendo evoluir para complicações como úlceras córneas. A progressão das lesões é proporcional à gravidade do olho seco.⁶¹ Numerosos fatores intrínsecos e extrínsecos podem deflagrar a síndrome do olho seco, impactando na estabilidade do filme lacrimal e hiperosmolaridade da lágrima. Estas alterações acarretam em apoptose, dano à célula ocular e elevação de mediadores inflamatórios, aumentando o estresse sobre a superfície ocular e ao potencial dano epitelial⁶². A síndrome do olho seco pode ser classificada de leve (0) a grave (4)⁶³. Nos estágios de leve a moderado, o olho consegue se adaptar e introduzir mecanismos compensatórios. No entanto, à medida que a lesão progride ou aumenta sua gravidade, a produção de mucina começa a ser irregular, o que reduz a estabilidade do filme lacrimal, estabelecendo um ciclo vicioso de lesão. Uma vez este ciclo estabelecido, as lesões podem ser refratárias ao tratamento⁶².

Os estudos que relacionam a síndrome do olho seco à ICV apontam a síndrome de Sjögren como sendo uma das manifestações clínicas desta imunodeficiência. Foi descrito o caso de uma menina com deficiência seletiva de IgA associada a baixos níveis de C4 (fração 4 do complemento), que evoluiu para ICV, manifestando-se com síndrome de Sjögren (e síndrome do olho seco), anemia hemolítica autoimune e púrpura trombocitopênica imune⁶⁴.

Em nosso estudo, a única paciente portadora de ICV e síndrome de Sjögren não apresentou alterações correspondentes aos critérios diagnósticos de síndrome do olho seco.

Por outro lado, a síndrome do olho seco observada nos 3 pacientes com ICV poderia estar relacionada a alterações ambientais, ou ainda significar um marcador precoce de evolução para síndrome de Sjögren, apesar de todas as avaliações posteriores da lágrima não terem evidenciado alterações. Os pacientes com síndrome do olho seco foram encaminhados para realização de exames sorológicos para detecção de síndrome de Sjögren, cuja avaliação encontra-se em andamento.

Um dos pacientes de nosso estudo apresentou retinopatia hipertensiva (RH), associada ao espessamento da parede arteriolar. Este paciente já foi descrito na literatura, cujo diagnóstico da ICV foi aos doze anos de idade e as alterações papilares compatíveis com drusas foram diagnosticadas dois anos após, em exame rotineiro, embora o paciente estivesse assintomático do ponto de vista oftalmológico⁵³. A RH foi diagnosticada posteriormente, estando o paciente assintomático em relação a queixas oculares. O leito vascular, constituído por vasos de pequeno calibre, está envolvido na resistência arterial sistêmica. Alterações presenciadas nesses vasos, em vigência de hipertensão arterial sistêmica (HAS), têm sido descritas na literatura desde 1850. No entanto, o termo RH só foi usado em 1930⁶⁵. Não existe um nível pressórico definido no qual o indivíduo está propenso a desenvolver as complicações em órgãos-alvo, dentre eles o olho⁶⁶. Sabe-se apenas que a RH surge cerca de 10 a 15 anos após a HAS ser deflagrada⁶⁷. Os sinais clássicos da RH são: esclerose arteriolar, observada pelo aumento do reflexo arteriolar que adquire um aspecto de fio de cobre e fio de prata, cruzamento arteríolo-venular, estreitamento do calibre arteriolar de graus variados, hemorragia retiniana, exsudato duro, manchas algodinosas e papiledema. O diagnóstico da RH se dá pelo exame de fundo de olho^{68,69}, que pode ser realizado por oftalmoscopia direta, oftalmoscopia indireta, podendo-se utilizar o filtro verde, que permite uma melhor definição das bordas dos vasos. O aumento da pressão arterial é um fator de risco para desenvolvimento da RH, apesar de a alteração também poder ser encontrada em pacientes normotensos. Nesses casos, a RH parece estar relacionada a um quadro hemodinâmico de pré-hipertensão arterial⁶⁶. O paciente de nosso estudo era normotenso no período em que foi avaliado, sugerindo-se a necessidade de acompanhamento de seus níveis pressóricos.

O diagnóstico de drusas de papila foi realizado devido à campimetria computadorizada e tomografia computadorizada de crânio, que evidenciou calcificações no nervo óptico. O paciente não apresentava alterações infecciosas ou inflamatórias no momento da avaliação. Drusas de papila do nervo óptico são depósitos acelulares de cálcio, amino e ácidos nucleicos e mucopolissacarídeos, no disco óptico⁷⁰, geralmente associados com defeitos de camadas de fibras nervosas na retina. Elas ocorrem predominantemente em pequenos discos ópticos⁷¹. Sua prevalência aproximada é de 0,3% da população, com igual acometimento de ambos os sexos⁷⁰. No entanto, estudo conduzido em Beijing encontrou nessa população uma prevalência de 2 em cada 1000 adultos⁷¹. Geralmente os pacientes são assintomáticos e, em boa parte dos casos, são diagnósticos incidentalmente, em achados de exames oftalmológicos de rotina, ou no seguimento da

investigação de anormalidades do teste de campo visual (está associado a essa alteração em 24-87% dos adultos afetados). Em raros casos, perda aguda de visão pode ocorrer devido à oclusão vascular⁶⁹. Encontramos o relato de um paciente de 45 anos, que apresentou dor ocular e perda aguda de visão, diagnosticado com drusas de papila e neuropatia óptica não-arterítica isquêmica anterior. Este tipo de neuropatia é uma das causas mais comuns de perda visual, podendo se apresentar como uma complicação de drusas de papila⁷². Outro relato na literatura foi de uma mulher de 34 anos, assintomática, que foi encaminhada a centro oftalmológico especializado devido a alterações em seu exame de rotina. Foram evidenciadas drusas de papila em ambos os olhos e periflebite periférica, confirmada por angiofluoresceinografia⁷³. Cabe ressaltar que nenhum dos dois pacientes apresentava imunodeficiência.

As outras alterações encontradas em nossos pacientes (estrabismo e pterígio) não foram descritas como manifestações associadas à ICV, podendo ser achados clínicos ocasionais.

As manifestações oftalmológicas mais comumente relacionadas à ICV são as alterações granulomatosas, com predominância dos granulomas não-caseosos⁵¹. Esses granulomas podem ocorrer poucos meses ou anos após o diagnóstico da imunodeficiência. Em estudo realizado no Serviço de Oftalmologia do Hospital Avicenne (Universidade Paris XIII), quatro casos de granulomas foram encontrados, sendo dois relacionados à ICV. Em todos os casos os granulomas conjuntivais estavam associados à pan-uveíte e granulomas em fígado, pulmões e baço⁷⁴. Alguns investigadores especulam que a doença granulomatosa associada à ICV seja expressão atípica de sarcoidose, que se desenvolve devido às alterações imunológicas próprias da ICV. No entanto, outros investigadores rechaçam essa hipótese, devido às diferenças entre os granulomas na ICV e os granulomas na sarcoidose, referindo-se ao processo granulomatoso na imunodeficiência como sarcoidose-*like* e não à sarcoidose em si^{16,75}. Revisão de literatura e relato de casos realizados pela Divisão de Imunologia da Escola de Medicina do Hospital John Hopkins descreveram um total de 32 pacientes com sarcoidose e ICV avaliados entre 1952 e 1992. Destes, três pacientes apresentaram granulomas em conjuntiva. Outros 17% apresentavam outras alterações oculares (uveíte, iridociclite). O mecanismo de associação entre ICV e sarcoidose ainda não está bem estabelecido. Embora ICV seja uma imunodeficiência predominantemente humoral, estudos mostram alguns fenótipos que apresentam importante disfunção de células T, com decréscimo das subpopulações CD4 e CD8, anergia e granulomas, perfil semelhante ao encontrado na sarcoidose e que poderia contribuir para a concomitância entre as doenças⁷⁶.

Dentre as alterações granulomatosas, destaca-se a uveíte granulomatosa, podendo ser anterior ou posterior⁷⁷. A base de dados francesa de imunodeficiências (DEFI) encontrou frequência de uveíte granulomatosa de 1,6% em todos os pacientes com ICV, sendo que terapia de reposição com imunoglobulinas não alterou a evolução clínica da uveíte⁷⁸. Em nosso estudo não observamos pacientes com alterações oculares granulomatosas.

Retinocoroidopatia tipo “*birdshot*” também já foi descrita em pacientes com ICV. “*Birdshot*” é um tipo de uveíte que afeta a retina e coróide, induzida por mecanismo desconhecido. Acomete apenas caucasianos e possui como achados característicos a inflamação mínima do segmento anterior, retinocoroidopatia difusa associada à vitreíte e vasculite retiniana. Os auto-antígenos alvo estão em nível da região pigmentada da retina, de modo que a doença deva ser mais considerada como uma retinocoroidopatia⁷⁹. Estudos demonstraram forte associação desta uveíte crônica e bilateral com o HLA-A29 (antígeno leucocitário humano A29), mas a patogênese não é bem conhecida. Sugere-se uma resposta autoinflamatória resultante de mimetismo entre uma primo-infecção

microbiana ou outros fatores lesivos e uma resposta HLA-A29 proliferativa reativa cruzada, diretamente contra antígenos da retina, ocasionando perda da tolerância imunológica e autoimunidade⁸⁰. Mediadores imunológicos presentes nos fluidos intraoculares e soro foram estudados durante as diferentes fases da retinocoroidopatia tipo “*birdshot*” e descobriu-se que esses pacientes possuem elevados níveis de citocinas intraoculares pró-inflamatórias e citocinas associadas às células T, sugerindo-se também uma associação com elevados níveis de IL-17, bem como IL-21, IL-23 e TGF- β 1. Parece haver também um envolvimento das células T reguladoras na retinocoroidopatia tipo “*birdshot*”, assim como observado em outras doenças (artrite reumatoide, doença de Behçet e síndrome Vogt-Koyanagi-Harada)⁷⁹. Em nosso estudo não encontramos pacientes com diagnóstico compatível com retinocoroidopatia tipo “*birdshot*”.

Um relato de caso na literatura mostrou um paciente com ceratoconjuntivite de repetição como manifestação inicial da ICV, tendo apresentado resolução do quadro apenas com a terapia de reposição de imunoglobulina endovenosa⁸¹, o que torna importante a investigação de imunodeficiência em pacientes com processos infecciosos oftalmológicos de repetição. Em nosso estudo não observamos pacientes com ceratoconjuntivite de repetição, a despeito de muitos de nossos pacientes apresentarem outras infecções recorrentes, especialmente do sistema respiratório e gastrointestinal.

Na literatura pesquisada não foram encontrados dados correlacionando os níveis de imunoglobulinas e de marcadores celulares, em especial CD4, CD8 e CD19, com uma maior incidência de lesões oftalmológicas. Em nosso estudo não foi encontrada correlação estatística entre os níveis de imunoglobulinas e destes marcadores celulares com a ocorrência de lesões oftalmológicas. É possível que a ausência desta correlação estatística seja devido ao pequeno número da amostra.

As principais limitações de nosso estudo estão relacionadas ao tamanho da amostra. Devido à ICV ser uma doença rara, nossa amostra teve que ser construída por conveniência, o que pode ter contribuído para não termos conseguido encontrar pacientes com manifestações oftalmológicas inflamatórias, granulomatosas ou infecciosas, que são mais tipicamente relacionadas à ICV. Também limitou a análise estatística, que teve de ser univariada e podendo ter contribuído para a maioria das avaliações terem apresentado nível de significância maior que 0,05. No entanto, novos casos de ICV estão sendo diagnosticados e avaliações posteriores poderão ser realizadas, com a finalidade de vigilância de possíveis alterações oculares futuras.

Apesar de a ICV ter diversas manifestações em órgãos variados, aparentemente o olho é um órgão menos frequentemente acometido. No entanto, devido a potencial morbidade e redução de qualidade de vida devido à ocorrência de possíveis complicações oculares, sugerimos que a avaliação oftalmológica completa seja realizada rotineiramente nestes pacientes.

CONCLUSÕES:

A alteração oftalmológica mais encontrada nos pacientes com ICV foi a síndrome do olho seco, não associada à síndrome de Sjögren.

Não foram encontradas as alterações oculares mais frequentemente descritas na ICV, como lesões inflamatórias, granulomas e infecções, possivelmente devido ao pequeno número de pacientes avaliados.

Não foi verificada associação entre as alterações oftalmológicas com processos infecciosos, inflamatórios ou comorbidades não infecciosas.

Não houve correlação estatística entre os níveis de imunoglobulinas e marcadores celulares com a presença de lesões oftalmológicas.

São necessários estudos multicêntricos e com maior número de pacientes com finalidade de estabelecer marcadores laboratoriais preditivos para lesões oftalmológicas.

Considerando-se a potencial morbidade e redução da qualidade de vida ocasionada por possíveis lesões oculares, sugerimos que os pacientes com ICV sejam submetidos à avaliação oftalmológica completa sistemática.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abbas KA, Lichtman AH e Pober JS. *Inmunología celular y molecular*. 3ª ed. Madrid (España): McGraw-Hill Interamericana; 1998.
2. Imunidade. [Internet]. Léxico: Dicionário de Português on-line. c2009-2016. Acesso em 10 de fevereiro de 2011. Disponível em: <<http://www.lexico.pt/imunidade/>>.
3. Smith DA, Germolec DR. Introduction to Immunology and Autoimmunity. *Environ Health Perspect*. 1999; 107(suppl. 5): 661-5.
4. Jacob CM, Pastorino. Desenvolvimento do Sistema Imunológico. In: Schvartsman BG, Maluf PT, Jr, editores. *Alergia e Imunologia para o Pediatra*, 1ª ed. Barueri: Manole; 2009. p. 3-16.
5. Garcia JM, Gamboa P, De la Calle A, Hernández MD, Caballero MT. Diagnosis and Management of immunodeficiencies in Adults by Allergologists. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20(3): 185-94.
6. Morimoto Y, Routes JM. Immunodeficiency Overview. *Prim Care*. 2008; 35:159-73.
7. Leiva LE, Zelazco M, Oleastro M, Carneiro-Sampaio M, Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT et al. Primary Immunodeficiency Diseases in Latin America: The Second Report of the LAGID Registry. *J Clin Immunol* 2007; 27(1):101-8.
8. Estadísticas LASID junio de 2015. [Internet]. Medellín: Sociedad Latinoamericana de Immunodeficiencias. c2009. Acesso em 12/09/2016. Disponível em: <http://www.lasid.org/index.php?option=com_content&view=article&id=91&Itemid=72&lang=en>
9. Lawrence T, Puel A, Reichenbach J, Ku CL, Chapgier A, Renner E et al. Autosomal-dominant primary immunodeficiencies. *Curr Opin Hematol*. 2005; 12(1):22-30.
10. Roxo-Junior P. Imunodeficiências Primárias: Aspectos Relevantes para o Pneumologista. *J Bras Pneumol*. 2009; 35(10): 1008-17.
11. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley MH, Cunningham-Rundles C et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Front. Immunol*. 2014; 5:162. doi: 10.3389/fimmu.2014.00162.
12. Carneiro-Sampaio, M., Jacob, C. M. A. and Leone, C. R. (2011), A proposal of warning signs for primary immunodeficiencies in the first year of life. *Pediatric Allergy and Immunology*, 22: 345–346. doi:10.1111/j.1399-3038.2010.01084.x
13. Lucas M, Lee M, Lortan J, Lopez-Granados E, Misbash S, Chapel H. Infection outcomes in patients with common variable Immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125(6):1354-65.
14. Forte WC. *Imunologia – do básico ao aplicado*. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2007.

15. Janeway CA, Apt L and Gitlin D. Agammaglobulinemia. *Trans. Assoc. Am. Phys.* 1953; 66: 200-204.
16. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho B, Cunningham-Rundes C, de la Morena T et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016; 4(1):38-59.
17. Llobet MP, Palacin OS, Detkova D, Hernández M, Caragon I, Espanhol T. Common variable immunodeficiency: 20-yr experience at a single centre. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20(2):113-8.
18. Rezaei N, Wing JB, Aghamohammadi A, Carling J, Lees A, Asgarian-Omran H e col. B-cell–T-cell activation and interaction in common variable immunodeficiency. *Hum Immunol* 2010; 71:355–62.
19. Piatosa B, Pac M, Siewiera K, Pietrucha B, Klaudel-Dreszler M, Heropolitańska-Pliszka, et al. Common variable deficiency in children – clinical characteristics varies depending on defect in peripheral B cell maturation. *J Clin Immunol.* 2013; 33:731-741.
20. Rezaei N, Aghamohammadi A, Nourizadeh M, Kardar GA, Pourpak G, Zare A, Read RC. Cytokine production by activated T cells in common variable deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010; 20(3): 244-251.
21. Kokron CM, Errante PR, Barros MT, Baracho GV, Camargo MM, Kalil J e col. Clinical and laboratory aspects of common variable immunodeficiency. *An Acad Bras Cienc.* 2004; 76(4): 707-26.
22. Webster ADB. Clinical and immunological spectrum of common variable immunodeficiency. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2004; 3(3):103-113.
23. Errante PR, Kokron CM, Toledo-Barros M, Camargo MM, Rizzo LV. Alterações da imunidade celular associada à patogênese da imunodeficiência comum variável. *Rev bras alerg imunopatol.* 2004; 27(2):55-69.
24. Rodríguez-Cortez VC, del Pino-Molina L, Rodríguez-Ubreva J, Ciudad L, Gomez-Cabrero D, Company C, et al. Monozygotic twins discordant for common variable immunodeficiency reveal impaired DNA demethylation during naive-to-memory B-cell transition. *Nat Commun.* 2015; 6:7335 doi: 10.1038/ncomms8335.
25. National Center for Biotechnology Information, US National Library of Medicine. Gene. [Internet]. Acesso em 02 de março de 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>.
26. Park MA, Li JT, Hagan JB, Maddox DE, Abraham RS. Common variable immunodeficiency: a new look at an old disease. *Lancet.* 2008; 372: 489-502.
27. Warnatz K and Voll RE. Pathogenesis of autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Front Immunol.* 2012; 3:210. doi:10.3389/fimmu.2012.00210.
28. Podjasek JC and Abraham RS. Autoimmune cytopenias in common variable immunodeficiency. *Front. Immunol.* 2012;3:189. doi: 10.3389/fimmu.2012.00189.

29. Arandi N, Mirshafiey A, Abolhassani H, Jeddi-Tehrani M, Edalat R, Sadeghi B, et al. Frequency and expression of inhibitory markers of CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells in patients with common variable immunodeficiency. *Scand J Immunol.* 2013; 77:405–412.
30. Agarwal S and Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009; 9(5):347–352.
31. Sève P, Bourdillon L, Sarrot-Reynauld F, Ruivard M, Jaussad R, Bouhour D, DEF-I Study Group et al. Autoimmune hemolytic anemia and common variable immunodeficiency. A case-control study of 18 patients. *Medicine.* 2008; 87(3): 177-184.
32. Pituch-Noworolska A, Siedlar M, Kowalczyk D, Szaflarska A, Błaut-Szlósarczyk A, Zwonarz K. Thrombocytopenia in common variable immunodeficiency patients – clinical course, management, and effect of immunoglobulins. *Centr Eur J Immunol.* 2015; 40(1): 83-90.
33. Ramyari A, Aghamohammadi A, Moazzami K, Rezaei N, Yeganeh M, Cheraghi T, et al. Presence of idiopathic thrombocytopenia purpura and autoimmune hemolytic anemia in the patients with common variable immunodeficiency. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2008; 7(3): 169-175.
34. Goldstein R, Izaguirre C, Smith CD, Mierins E and Karsh J. Systemic lupus erythematosus and common variable panhypogammaglobulinemia: a patient with absence of circulating B cells. *Arthr Rheum.* 1985; 28(1): 100-103.
35. Gualdi G, Lougaris V, Baronio M, Vitali M, Tampella G, Moratto D et al. Burden of skin disease in selective IgA deficiency and common variable immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015; 25(5): 365-384.
36. Cols M, Rahman A, Maglione PJ, Garcia-Carmona Y, Simchoni N, Ko HBM et al. Expansion of inflammatory innate lymphoid cells in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137(4): 1206-1215.
37. Ardeniz Ö, Başoğlu ÖK, Günşar F, Ünsel M, Bayraktaroğlu S, Mete N, Gülbahar O, Sin A. Clinical and immunological analysis of 23 patients with common variable immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010; 20(3): 222-236.
38. Cunningham-Rundles C. The many faces of common variable immunodeficiency. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012; 2012:301-5.
39. Rao N, Mackinnon AC, Routes JM. Granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease: a spectrum of pulmonary histopathologic lesions in common variable immunodeficiency – histologic and immunohistochemical analyses of 16 cases. *Hum Pathol.* 2015; 46(9): 1306-1314.
40. Choi IS, Lim S-Y, Kim K-M, Cho Y-W. Common variable immunodeficiency with seasonal variation. *Allergy.* 2005; 60: 539-540.
41. Yazdani R, Heydari A, Azizi G, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Asthma and allergic diseases in a selected group of patients with common variable immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016; 26(3): 209-211.

42. Urm S-H, Yun HD, Fenta YA, et al. Asthma and Risk of Selective IgA Deficiency or Common Variable Immunodeficiency: A Population-Based Case-Control Study. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(8):813-821.
43. Da Silva SP, Resnick E, Lucas M, et al. Lymphoid proliferations of indeterminate malignant potential arising in adults with common variable immunodeficiency disorders: unusual case studies and immunohistological review in the light of possible causative events. *J Clin Immunol.* 2011;31(5):784-791.
44. Jesus AA, Diniz JC, Liphaus BL, Jacob CM, Carneiro-Sampaio M, Silva CA. Associação de imunodeficiências primárias com doenças autoimunes na infância. *Rev Bras Reumatol.* 2007; 47(6): 418-23.
45. Lederman H. The clinical presentation of primary immunodeficiency diseases. *Clinical Focus in Primary Immune Deficiencies.* 2000; 2(1): 1-6.
46. 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; 145:709–27.
47. Agondi RC, Barros MT, Rizzo LV, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Allergic asthma in patients with common variable immunodeficiency. *Allergy.* 2010; 65(4):510–515.
48. Alqudah M, Graham SM, Zuhair K. High prevalence of humoral immunodeficiency patients with refractory chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2010; 24(6): 409-412.
49. Garcia JM et al. Update on the treatment of Primary Immunodeficiencies. *Allergol Immunopathol.* 2007; 35(5): 184-92.
50. Deane S, Selmi C, Kaguwa SM, Teuber SS, Gerswhin E. Common variable immunodeficiency: etiological and treatment issues. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009; 150:311–324.
51. Kashani S, Gazzard G, Joles S, Larkin G. Asymptomatic choroidal granulomas in common variable immunodeficiency. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2005; 33(6):663–4.
52. McCannel CA, Pulido JS. Diffuse placoid choroidopathy in a patient with common variable immunodeficiency. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008;147(1):84–6.
53. Costa RM, Roxo-Junior P, Ferriani VP, Costa LS. Imunodeficiência comum variável associada a drusas de papila. *Rev Bras Alerg e Imunopatol.* 2004; 27(1):30-4.
54. Gay R, Vodden J, Gompels M. Uveitis in a patient with common variable immunodeficiency. *Eye (Lond).* 2003; 17(1): 99–101.
55. Van Meurs JC, Lightman S, de Waard PW, Baarma GS, van Suijlekom-Smit LW, van de Merwe JP e col. Retinal vasculitis occurring with common variable immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2000; 129(2): 269–70.
56. Starr JC, Brasher GW, Dominguez J, Rao A. Retinitis pigmentosa and hypogammaglobulinemia. *South Med J.* 2006; 99 (9): 989-91.

57. Labetoulle M, Frau E e Le Jeunne C. Systemic adverse effects of topical ocular treatments. *Press Med* 2005; 34(8): 589-95.
58. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de condutas para complicações oculares em hanseníase. Brasília(DF); 2008.
59. Tam JS and Routes JM. Common variable immunodeficiency. *Am J Rhinol Allergy*. 2013; 27(4): 260-265.
60. [No authors listed]. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf*. 2007;5(2):75-92.
61. Fridman D, Freitas MM, Kleinert F and Lavinsky J. Olho seco: história natural e classificações. *Arq Bras Oftalmol*. 2004; 67: 181-5.
62. Baudoin C, Aragona P, Van Setten G et al. Diagnosing the severity of dry eye: a clear and practical algorithm. *Br J Ophthalmol*. 2014; 98: 1168-76.
63. Fonseca EC, Arruda GV and Rocha EM. Olho seco: etiopatogenia e tratamento. *Arq Bras Oftalmol*. 2010;73(2):197-203.
64. Sanal O, Metin A, Tezcan I, Berkel AL and Yel L. Selective IgA deficiency with unusual features: development of common variable immunodeficiency, Sjögren's syndrome, autoimmune hemolytic anemia and immune thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr Jpn*. 1995; 37(4): 526-9.
65. Da Silva AP, da Silva AV, Herkenhoff FL. Retinopatia hipertensiva: Revisão. *Arq Bras Oftalmol*. 2002; 65: 487-93.
66. Sakata K et al. Hipertensão e retinopatia hipertensiva. *Arq Bras Oftalmol* 2002; 65: 207-11.
67. Álvarez-Aliaga A, Rodríguez-Blanco L H, Correa Bárzaga K, Berdú S Y. Factores de riesgo de la retinopatía hipertensiva. *Rev cubana med*. 2007 [citado 19/11/2015]; 46(2). Disponível em: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232007000200001&lng=es>.
68. Negretto A D et al. Avaliação da retinopatia hipertensiva através do potencial oscilatório do eletrorretinograma. *Arq Bras Oftalmol*. 2008; 71(1): 38-42.
69. Figueiredo Net J A et al. Oftalmoscopia Direta versus Retinografia de Detecção de Retinopatia Hipertensiva: Estudo Comparativo. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 95(2): 215-222.
70. Silverman A, Tatham A J, Medeiros F A and Weinreb R N. Assessment of Optic Nerve Head Drusen Using Enhanced Depth Imaging and Swept Source Optical Coherence Tomography. *J Neuroophthalmol*. 2014; 34(2): 198-205.
71. You Q S, Xu L, Wang Y X and Jonas J B. Prevalence of optic disc drusen in an adult Chinese population: the Beijing Eye Study. *Acta Ophthalmol*. 2009; 87: 227-8.

72. Tan D K and Tow S L. Acute visual loss in a patient with optic disc drusen. Clin Ophthalmol. 2013; 7: 795-99.
73. Rotsos T, Symeonidis C and Rana M. A Case of a Young Asymptomatic Woman with Optic Disc Drusen and Vasculitis. Case Rep Ophthalmol. 2011; 2: 232-7.
74. Rohart C, Badelon I, Fajnkuchen F, Nghiem-Bufferet S and Chaine G. Ophthalmologic disease in sarcoid-like granulomatosis and true sarcoidosis in immunodeficiency. Four case reports. J Fr Ophthalmol. 2008; 31(7):683-91.
75. Kanathur N, Byrd Jr RP, Fields CL and Roy TM. Noncaseating granulomatous disease in common variable immunodeficiency. South Med J. 2000; 93(6): 631-3.
76. Fasano MB et al. Sarcoidosis and common variable immunodeficiency. Report of 8 cases and review of the literature. Medicine(Baltimore). 1996; 75(5): 251-6.
77. Harsum S, Lear S and Wilson P. CVID causing a granulomatous uveitis and optic disc neovascularisation mimicking sarcoid. Eye. 2009; 23: 241-2.
78. Pasquet F et al. Uveitis and common variable immunodeficiency: data from the DEF-I study and literature review. Ocul Immunol Inflamm. 2012; 20(3): 163-70.
79. Freitas-Neto CA, Boonspon S, Dhanireddy S, Maghsoudlou A, Silpa-archa S and Foster S. Birdshot retinochoroidopathy review. Arq Bras Oftalmol. 2015;78(1):56-61.
80. Vitale a. Birdshot Retinochoroidopathy. J Ophthal Vis Res. 2014; 9(3): 350-61.
81. Ooi KG, Joshua F and Broadfoot A. Recurrent multiorganism keratoconjunctivitis manifesting as a first presentation of common variable immune deficiency (CVID). Ocul Immunol Inflamm. 2007; 15(5): 403-5.

ANEXOS

1)	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	46
2)	Protocolo clínico	47

ANEXO 1:

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

A imunodeficiência comum variável (ICV) é uma síndrome heterogênea, caracterizada por baixos níveis de IgG (podendo ou não estar acompanhado de IgM e IgA). A maioria dos pacientes apresenta quadros de infecções de repetição, no entanto, alguns pacientes podem apresentar outras alterações que não infecciosas, dentre elas doenças auto-imunes, alérgicas, inflamatórias e neoplásicas. Nosso estudo tem por objetivo avaliar a existência de alterações oftalmológicas relacionadas à ICV.

Sendo assim, gostaríamos de convidá-lo (a) ou ao seu filho para participar voluntariamente do nosso projeto de pesquisa. Você não terá nenhum gasto participando dessa pesquisa. Você (ou seu filho/a) será submetido a um exame oftalmológico, não invasivo e que não envolve riscos, no ambulatório de oftalmologia do Hospital das Clínicas - FMRP. Eventualmente poderão ser utilizados colírios em baixas doses, que somente causam reações se usados em altas doses. Não será necessário nenhum procedimento extra (coleta de sangue, cirurgias, biópsias, raios-X, etc) para a elaboração deste projeto, não trazendo nenhum risco ou sofrimento adicional. Esta pesquisa também não oferecerá nenhum risco adicional ao seu tratamento.

Você (paciente ou responsável) terá o direito de saber os resultados do exame e aqueles com resultados alterados serão devidamente encaminhados, bem como estes resultados serão anotados em seus prontuários (que serão consultados), bem como a concordância em participar deste estudo.

Os resultados da pesquisa serão divulgados em congressos e publicados em revistas médicas.

Concordando com a participação no estudo, torna-se necessário esclarecer que você e os pesquisadores envolvidos não terão benefícios ou direitos financeiros sobre os resultados decorrentes da pesquisa.

Você (ou seu filho/a) tem total liberdade em não participar do estudo ou retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma ou prejuízo ao seu cuidado.

Todas as informações coletadas no estudo serão mantidas em segredo absoluto.

Você receberá uma cópia deste documento e o original ficará arquivado com o pesquisador responsável, devidamente assinado por ambos.

Li e aceito participar do estudo.

Nome do participante:

RG:

Telefone para contato:

Assinatura do participante:.....

(Caso menor de 18 anos) Assinatura do responsável:

Data:.....

Responsável pelo estudo: Larissa Ferreira Panazzolo Oliveira

CRM-SP: 135.598

RG: 45.993.757 -1

Telefone: (16) 3602-2324 ou 3602-2314.

Assinatura da pesquisadora:

Larissa Ferreira Panazzolo Oliveira

ANEXO 2:

PROTOCOLO CLÍNICO

Nome:

Sexo:

Etnia:

Data nascimento:

SERVIÇO DE ORIGEM:

MÉDICO RESPONSÁVEL:

IDADE NO INÍCIO DO ACOMPANHAMENTO NO HCRP-USP OU SERVIÇO DE ORIGEM:

IDADE AO INÍCIO DAS MANIFESTAÇÕES:

IDADE AO DIAGNÓSTICO:

TEMPO DE SEGUIMENTO:

IDADE GESTACIONAL: () PRETERMO () TERMO

REPOSIÇÃO DE IMUNOGLOBULINAS:

Não ()

Sim () Idade ao início:

Dose e intervalo:

Tempo de uso:

Reações adversas:

USO DE ANTIBIOTICOPROFILAXIA:

Não ()

Sim () Qual antibiótico e por quanto tempo:

PESO NA PRIMEIRA AVALIAÇÃO: (*colocar percentil*)

ESTATURA NA PRIMEIRA AVALIAÇÃO: (*colocar percentil*)

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS INFECCIOSAS:

1. Número de infecções durante a vida:

OMAs () Agentes isolados:

Sinusites () Agentes isolados:

Pneumonias não complicadas () Agentes isolados:

Pneumonias complicadas com derrame pleural ou pneumatocele () Agentes isolados:

Celulites () Agentes isolados:

Impetigos () Agentes isolados:

Abscessos () Agentes isolados:

Meningo-encefalites () Agentes isolados:

Sepses () Agentes isolados:

Osteoartrites () Agentes isolados:

Diarréias () Agentes isolados:

Infecções por herpes () Localização:
Infecções por fungos: () Localização:

2. Número de infecções no último ano:

OMAs () Agentes isolados:
Sinusites () Agentes isolados:
Pneumonias não complicadas () Agentes isolados:
Pneumonias complicadas com derrame pleural ou pneumatocele () Agentes isolados:
Celulites () Agentes isolados:
Impetigos () Agentes isolados:
Abscessos () Agentes isolados:
Meningo-encefalites () Agentes isolados:
Sepses () Agentes isolados:
Osteoartrites () Agentes isolados:
Diarréias () Agentes isolados:
Infecções por herpes () Localização:
Infecções por fungos: () Localização:

3. Manifestações não infecciosas:

Hipoacusia: sim () não ()
Sequelas neurológicas: sim () não ()
Pneumatocelos: sim () não ()
Derrame pleural: sim () não ()
Bronquiectasias: sim () não ()
Queixas oculares: sim () não () Quais? Com qual idade?

4. Necessidade de antibioticoterapia venosa:

Não ()
Sim () Quantas vezes e quais as causas?

5. Hospitalizações em enfermaria ou UTI:

Não ()
Sim () Quantas vezes e quais as causas?

6. Reações adversas graves às vacinas: (OBS: excetuando-se febre e reações locais)

Sim () *Que tipos de reações e a qual vacina?*
Não ()

CO-MORBIDADES NÃO INFECCIOSAS ASSOCIADAS:

1. Doenças auto-imunes:

Sim () tipos: A partir de qual idade:
Não ()

2. Endocrinopatias:

Sim () tipos: A partir de qual idade:
Não ()

3. Doenças alérgicas:

Sim () tipos: A partir de qual idade:

Não ()

4. Doenças intestinais:

Sim () tipos: A partir de qual idade:

Não ()

5. Doenças onco-hematológicas:

Sim () tipos: A partir de qual idade:

Não ()

6. Granulomas:

Sim () Com qual idade: Onde?

Não ()

7. Outras:**8. Óbito:**

Sim () Qual a causa?

Não ()

ANTECEDENTES FAMILIARES PARA IMUNODEFICIÊNCIA:

1. CONSANGÜINIDADE: Sim () Não ()

2. ÓBITO PRECOCE POR INFECÇÃO: Sim () Não ()

3. OUTROS CASOS DA IMUNODEFICIÊNCIA NA FAMÍLIA: Sim () Não ()

EXAMES LABORATORIAIS:

1. Hemograma (o mais representativo e de preferência o primeiro)

2. Testes de hipersensibilidade imediata e/ou IgE específica:

3. Dosagem de imunoglobulinas: (a mais representativa)

IgG:

IgM:

IgA:

IgE total:

4. Dosagem de subclasses de IgG: (mais representativa)

IgG1:

IgG2:

IgG3:

IgG4:

5. Dosagem de anticorpos anti-pneumococos:

Data		PS 1	PS 3	PS 5	PS 6B	PS 9V	PS 14
	Pré						
	Pós						

OU

Data		PS 4	PS 6B	PS 9V	PS 14	PS 18C	PS 19F	PS 23F
	Pré							
	Pós							

6. Imunofenotipagem:

CD3:

CD4:

CD8:

CD19:

CD16/56:

7. Titulação de isohemaglutininas (IgM):

8. Sorologia (IgG) para rubéola:

9. Sorologia (IgG) para hepatite B: