UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - USP
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

MAÍRA RIBEIRO RODERO

**Aspectos clínicos e laboratoriais dos pacientes portadores de
imunodeficiência comum variável atendidos em ambulatórios terciários de
imunologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão
Preto – Universidade de São Paulo**

MESTRADO

Ribeirão Preto

2017

MAÍRA RIBEIRO RODERO

**Aspectos clínicos e laboratoriais dos pacientes portadores de
imunodeficiência comum variável atendidos em ambulatórios terciários de
imunologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão
Preto – Universidade de São Paulo**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Departamento de Puericultura e Pediatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em 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.

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).

RODERO, MAÍRA RIBEIRO

Aspectos clínicos e laboratoriais dos pacientes portadores de imunodeficiência comum variável atendidos em ambulatorios terciários de imunologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo / Maíra Ribeiro Roderó. Ribeirão Preto, 2017.

83 p.

Dissertação (Mestrado) -- Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP, 2017.

Programa: Puericultura e Pediatria.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientador: Dr. Pécio Roxo Júnior.

Descritores: 1. imunodeficiência comum variável; 2. manifestações clínicas; 3. infecções; 4. imunoglobulinas.

FOLHA DE APROVAÇÃO

MAÍRA RIBEIRO RODERO

Aspectos clínicos e laboratoriais dos pacientes portadores de imunodeficiência comum variável atendidos em ambulatórios terciários de imunologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, no Departamento de Puericultura e Pediatria.
Orientador: Prof. Dr. Pêrsio Roxo Júnior.

Aprovado em ____/____/____

Banca examinadora:

Prof. (a) Dr. (a): _____

Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. (a) Dr. (a): _____

Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. (a) Dr. (a): _____

Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, que nunca mediram esforços para me apoiar, proporcionando-me base e incentivo para sempre continuar e que são meus maiores exemplos. A eles, meu agradecimento por todo o amor, carinho, compreensão e dedicação de sempre.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela dádiva da vida e pelas pessoas queridas que colocou em meu caminho.

A meus pais Paulo e Lêda, pelo apoio e amor incondicionais.

A minha irmã Mariana, pela torcida e companheirismo de sempre.

A meu namorado Marcos, pela compreensão e paciência com tantas horas de ausência, por todo amor e serenidade e por sempre me acalmar em momentos de dificuldade.

A meus avós Aida e Geraldo, pelo incentivo em mais esta caminhada.

Ao meu orientador, professor Dr. Pêrsio Roxo Júnior, por me permitir o ingresso nesse mundo novo da pesquisa e pelos ensinamentos, tolerância, confiança em meu trabalho e amizade.

Aos meus colegas de trabalho, Jorgete, Patrícia e Ulissis, que se tornaram queridos amigos, renovando minhas forças para esta jornada.

Às amigas Jorgete, Marília e Luciana, pelas valiosas contribuições na elaboração deste estudo.

Às amizades especiais, antigas e novas, construídas nessa trajetória, pela força e momentos de descontração, tão necessários à existência.

Às secretarias do Departamento de Pediatria, pela ajuda e disponibilidade.

À Capes, pelo apoio financeiro à pesquisa.

Aos pacientes que, mesmo sem saber, constituíram a base deste trabalho.

Enfim, agradeço a todos que, de uma forma ou de outra, contribuíram para que fosse possível a realização desta pesquisa.

A todos, muito obrigada!

APOIO FINANCEIRO

Esta dissertação recebeu fomento da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes).

RESUMO

RODERO, M.R. Aspectos clínicos e laboratoriais dos pacientes portadores de imunodeficiência comum variável atendidos em ambulatórios terciários de imunologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo. 2017. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP. Ribeirão Preto, 2017.

Imunodeficiência Comum Variável (ICV) é uma imunodeficiência primária de igual distribuição entre os sexos e que afeta crianças e adultos, caracterizada por hipogamaglobulinemia com susceptibilidade aumentada a infecções e ampla variedade de complicações não infecciosas, como autoimunidade, malignidade, hiperplasia linfóide, doenças gastrointestinais, dentre outras. Os objetivos deste estudo foram: avaliar as manifestações clínicas, infecciosas e não infecciosas, mais frequentes em portadores de ICV (antes e após início da terapia com reposição de imunoglobulina humana) acompanhados em ambulatórios de imunologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), além dos níveis séricos de imunoglobulinas (IgG, IgA e IgM) ao diagnóstico, bem como as alterações quantitativas de células $CD19^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$ e $CD3^+CD16^+CD56^+$ desses pacientes. Neste estudo descritivo foram obtidas informações de pacientes com ICV acompanhados no HCFMRP-USP, através de registros de prontuários médicos. Foram avaliados 32 pacientes: 19 do sexo masculino e 13 do sexo feminino. A mediana da idade de início dos sintomas foi de 8,5 anos, com um pico de incidência precoce. O tempo médio de atraso para o diagnóstico foi de 7,7 anos. Todos os pacientes apresentaram infecções recorrentes, que levaram ao diagnóstico da ICV. As infecções mais frequentes foram as respiratórias, sendo que antes do diagnóstico as pneumonias foram as mais observadas (gerando, inclusive, grande número de internações) e durante o primeiro ano de uso regular da terapia de reposição com imunoglobulina humana as rinossinusites foram as que mais ocorreram. Houve redução na incidência de infecções após início do tratamento. Todos os pacientes apresentaram níveis séricos de IgG, IgA e IgM reduzidos ao diagnóstico, sendo que as medianas dos níveis séricos foram de 158 mg/dL, 10,15 mg/dL e 17 mg/dL, respectivamente. De 30 pacientes que haviam realizado imunofenotipagem, cerca de 73% apresentaram número absoluto reduzido de células $CD19^+$ e 40% apresentaram número absoluto reduzido de linfócitos T $CD4^+$. A relação $CD4/CD8$ foi invertida em aproximadamente 53% dos pacientes. Em 18 pacientes as células *natural killer* foram quantificadas e cerca de 56% deles apresentaram número absoluto reduzido. A maioria (97%) dos pacientes manifestou, no mínimo, uma comorbidade não infecciosa no tempo médio de seguimento de 8,2 anos, sendo que hiperplasia linfóide e doença pulmonar crônica foram as mais frequentes, cada uma ocorrendo em cerca de metade dos pacientes. O atraso para o diagnóstico da ICV foi importante, sugerindo que a presença de infecções recorrentes, especialmente do trato respiratório, deveria levar à investigação de deficiências de anticorpos, com dosagem de imunoglobulinas. Complicações não infecciosas foram extremamente comuns nesta casuística, ressaltando o amplo espectro clínico da doença.

Palavras-chave: imunodeficiência comum variável; manifestações clínicas; infecções; imunoglobulinas.

ABSTRACT

Clinical and laboratory features of common variable immunodeficiency patients seen at immunology outpatient clinics of Ribeirão Preto Medical School Hospital - University of São Paulo. 2017. Dissertation (Master degree). Medical School of Ribeirão Preto - USP. Ribeirão Preto, 2017.

Common variable immunodeficiency (CVID) is a primary immunodeficiency that is equally distributed between men and women and affects children and adults, characterized by hypogammaglobulinemia with increased susceptibility to infections and a wide variety of noninfectious complications such as autoimmunity, malignancy, lymphoid hyperplasia, gastrointestinal diseases, among others. The purposes of this study were to evaluate infectious and non-infectious clinical manifestations (before and after immunoglobulin replacement therapy) of CVID patients attended at immunology outpatient clinics of the Clinical Hospital of Ribeirão Preto Medical School - University of São Paulo (HCFMRP-USP), in addition to immunoglobulins (IgG, IgA and IgM) serum levels at diagnosis, as well as quantitative differences in $CD19^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$ and $CD3^+CD16^+CD56^+$ cells. In this descriptive study, data of CVID patients followed up at HCFMRP-USP were collected through medical records. Thirty-two patients were found: 19 males and 13 females. The median age of onset of symptoms was 8.5 years, with an early peak of incidence. The mean delay for diagnosis was 7.7 years. All patients had recurrent infections, which led to the diagnosis of CVID. The most frequent infections were respiratory tract infections. Pneumonias were more observed before the diagnosis (generating a large number of hospitalizations) and rhinosinusitis were more frequent during the first year under regular use of immunoglobulin replacement therapy. There was a reduction in the incidence of infections after initiation of treatment. All patients had low IgG, IgA and IgM serum levels (lower than the 3th percentile for age) at diagnosis and the median of serum levels were 158 mg/dL, 10.15 mg/dL and 17 mg/dL, respectively. Among 30 patients that had been immunophenotyped, approximately 73% had a reduced absolute number of $CD19^+$ cells and 40% had a reduced absolute number of T $CD4^+$ lymphocytes. The CD4/CD8 ratio was inverted in approximately 53% of the patients. Natural killer cells were quantified in 18 patients and about 56% of them had reduced absolute number. The majority (97%) of patients manifested at least one non-infectious comorbidity at a mean follow-up time of 8.2 years, with lymphoid hyperplasia and chronic lung disease being the most common, each occurring in about half of the patients. The delay for the diagnosis of CVID was important, suggesting that the presence of recurrent infections, especially of the respiratory tract, should lead to the investigation of antibody deficiencies with dosage of immunoglobulins. Noninfectious complications were extremely common in this series, highlighting the broad clinical spectrum of the disease.

Keywords: common variable immunodeficiency; clinical features; infections; immunoglobulin.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Idade de início dos sintomas de 32 portadores de ICV	41
Figura 2 - Atraso para o diagnóstico (intervalo de tempo entre início dos sintomas e diagnóstico de ICV)	42
Figura 3 - Número de pneumonias até o diagnóstico de ICV	46
Figura 4 - Distribuição das internações por sítio de infecção de 26 pacientes até o diagnóstico de ICV	51
Figura 5 - Imunoglobulina G sérica ao diagnóstico.....	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Diagnóstico diferencial de hipogamaglobulinemia	19
Tabela 2 - Características dos pacientes - distribuição por sexo, cor, idade de início dos sintomas (em anos), idade ao diagnóstico de ICV (em anos) e intervalo de tempo entre elas (“atraso para o diagnóstico”, em anos)	39
Tabela 3 - Frequência de infecções em 32 pacientes ao diagnóstico de ICV	44
Tabela 4 - Número e tipo de infecções ocorridas até o diagnóstico de ICV em 32 casos do HCFMRP	45
Tabela 5 - Complicações infecciosas em 32 pacientes até o diagnóstico de ICV	49
Tabela 6 - Internações por causa infecciosa até o diagnóstico de ICV	50
Tabela 7 - Média e mediana dos níveis séricos de imunoglobulinas ao diagnóstico de ICV em 32 pacientes	53
Tabela 8 - Perfil imunofenotípico de pacientes com ICV do HCFMRP (número absoluto de células/mm ³)	55
Tabela 9 - Comparação entre infecções ocorridas em portadores de ICV: antes deste diagnóstico e durante primeiro ano de uso regular da terapia de reposição de imunoglobulina humana (TRIG)	56
Tabela 10 - Número e tipo de infecções ocorridas durante o primeiro ano de uso regular de TRIG em portadores de ICV do HCFMRP	57
Tabela 11 - Prevalência de comorbidades não infecciosas em 32 pacientes com ICV	61
Tabela 12 - Doença pulmonar crônica em 32 pacientes com ICV	62
Tabela 13 - Autoimunidade em 32 pacientes com ICV	63
Tabela 14 - Doenças hematológicas em 32 pacientes com ICV	64
Tabela 15 - Manifestações do trato gastrointestinal em 32 pacientes com ICV	65
Tabela 16 - Doenças alérgicas em 32 pacientes com ICV	66
Tabela 17 - Hiperplasia linfóide em 32 pacientes com ICV	66
Tabela 18 - Outras comorbidades de 32 pacientes com ICV	67

LISTA DE ABREVIATURAS

ADIP	Ambulatório de Deficiências Imunológicas Primárias
AM	Faringoamigdalites
BRAGID	Grupo Brasileiro de Imunodeficiências (<i>Brazilian Group for Immunodeficiency</i>)
CE	Comitê de especialistas
ESID	Sociedade Europeia de Imunodeficiências (<i>European Society for Immunodeficiencies</i>)
GLILD	Doença pulmonar granulomatosa intersticial linfocítica
HCFMRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
ICV	Imunodeficiência comum variável
IDP (s)	Imunodeficiência(s) primária(s)
IgA	Imunoglobulina A
IgE	Imunoglobulina E
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IM	Intramuscular (via)
ITU	Infecção (ões) do trato urinário
IV	Intravenosa (via)
IVIG	Imunoglobulina intravenosa
LASID	Sociedade Latinoamericana de Imunodeficiências (<i>Latin American Society for Immunodeficiencies</i>)
NK	<i>Natural killer</i> (células)
OMA	Otite média aguda
OMC	Otite média crônica
PAGID	Grupo Panamericano de Imunodeficiências (<i>Pan American Group for Immunodeficiency</i>)
P/SC	Pele e tecido celular subcutâneo (infecção)
RSA	Rinossinusite aguda
RSC	Rinossinusite crônica
SC	Subcutânea (via)
SCIG	Imunoglobulina subcutânea

TC	Tomografia computadorizada
TRIG	Terapia de reposição de imunoglobulina humana
UISI	União Internacional de Sociedades de Imunologia
USP	Universidade de São Paulo
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VO	Via oral

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 RELEVÂNCIA	25
3 OBJETIVOS	26
4 PACIENTES E MÉTODOS	27
4.1 População estudada	27
4.2 Critérios de inclusão	28
4.3 Critérios de não inclusão	29
4.4 Métodos	30
4.4.1 Diagnóstico das infecções e sequelas	30
4.4.2 Definição dos períodos para avaliação do impacto da terapêutica empregada	33
4.4.3 Avaliação de comorbidades não infecciosas	33
4.4.4 Exames complementares	34
4.5 Delineamento do estudo e local de realização	37
4.6 Aspectos éticos	37
4.7 Aspectos estatísticos	37
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	39
5.1 Características dos pacientes e atraso para o diagnóstico	39
5.2. Antecedentes pessoais e familiares	42
5.3. Manifestações clínicas até o diagnóstico de ICV	43
5.3.1 Primeiras manifestações	43
5.3.2 Infecções e suas complicações até o diagnóstico de ICV	44
5.3.3 Internações por causa infecciosa até o diagnóstico de ICV	49
5.4 Imunoglobulinas séricas ao diagnóstico	52
5.5 Imunofenotipagem	53
5.6 Impacto da terapia de reposição de imunoglobulina humana	55
5.7 Manifestações não infecciosas (comorbidades) da ICV	60
5.7.1 Doença pulmonar crônica	61
5.7.2 Doença granulomatosa	62
5.7.3 Autoimunidade	62
5.7.4 Doenças hematológicas	63

5.7.5 Doenças gastrointestinais	64
5.7.6 Doenças alérgicas	65
5.7.7 Hiperplasia linfoide	66
5.7.8 Malignidade	66
5.7.9 Outras comorbidades	67
5.8 Mortalidade e sobrevida	68
5.9 Dificuldades encontradas	69
6 CONCLUSÃO	70
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	71
8 APÊNDICE	81

1 INTRODUÇÃO

Imunodeficiências primárias (IDPs) são um grupo heterogêneo de doenças caracterizadas por defeitos no desenvolvimento e/ou função de um ou mais componentes do sistema imunológico,¹ resultando em uma apresentação clínica ampla e variável, incluindo maior susceptibilidade a infecções (presente na maioria dos casos), autoimunidade, autoinflamação, alergia e malignidade.^{2,3}

A maioria das IDPs é monogênica, contudo algumas têm origem poligênica mais complexa. Além disso, penetrância, expressão variável e interação entre genética e fatores ambientais podem também contribuir na diversidade fenotípica das IDPs.¹

Até o momento já foram descritos pelo menos 300 defeitos congênitos bem definidos no grupo de IDPs, compreendendo os diversos fenótipos de alterações do sistema imunológico.^{4,5}

Devido ao rápido crescimento do número de defeitos identificados, bem como para facilitar o reconhecimento e diagnóstico das IDPs, o Comitê de Especialistas em IDPs (CE) da União Internacional de Sociedades de Imunologia (UISI) frequentemente tem publicado atualizações da classificação das IDPs.^{4,5} Segundo a última atualização, as IDPs são classificadas em 9 grupos, de acordo com seu principal e mais pronunciado defeito:⁴

1. Imunodeficiências que afetam imunidade celular e humoral;
2. Imunodeficiências combinadas associadas a síndromes ou características sindrômicas;
3. Deficiências predominantemente de anticorpos;
4. Doenças de imunodesregulação;
5. Defeitos congênitos do número de fagócitos, função ou ambos;
6. Defeitos na imunidade inata e intrínseca;
7. Doenças autoinflamatórias;
8. Deficiências de complemento e
9. Fenocópias de IDPs.⁴

Dentre o grupo de deficiências predominantemente de anticorpos, ou humorais, encontra-se a imunodeficiência comum variável.

Imunodeficiência Comum Variável (ICV) compreende um grupo heterogêneo de doenças caracterizadas basicamente por hipogamaglobulinemia primária, decorrente de uma falência de anticorpos de início tardio, apesar das manifestações já poderem estar presentes na infância.⁶⁻⁸

A primeira descrição de ICV, relatada por Janeway e cols⁹ em 1953, foi de uma mulher de 39 anos com infecções sinopulmonares de repetição, bronquiectasias e meningite por *Haemophilus influenzae*, que não possuía expressão de isohemaglutininas em seu soro e apresentou redução da incidência de infecções depois de instituída reposição de imunoglobulina humana.

O termo “imunodeficiência comum variável” (“*Common Variable Immunodeficiency*”, ou CVID) só foi criado em 1971, por um comitê da Organização Mundial de Saúde, para separar as síndromes de deficiência de anticorpos menos definidas das outras com descrição clínica mais consistente e herança mendeliana conhecida.^{10,11} A partir de então o diagnóstico de ICV tornou-se de exclusão.⁶

No ano de 1999 foi feita a primeira proposta de critérios diagnósticos de ICV pela Sociedade Europeia de Imunodeficiências (ESID) juntamente com o Grupo Panamericano de Imunodeficiências (PAGID),¹² segundo os quais ICV era provável em paciente com níveis reduzidos de imunoglobulina G (IgG) e de imunoglobulinas A (IgA) ou M (IgM); início da imunodeficiência após os 2 anos de idade; ausência de isohemaglutininas e/ou resposta vacinal diminuída, além de excluídas outras causas de hipogamaglobulinemia.

Em 2009 o CE da UISI redefiniu essas condições como “doenças de imunodeficiência comum variável” (“*CVID disorders*”) para enfatizar a natureza heterogênea desses estados hipogamaglobulinêmicos, mas manteve o acrônimo “CVID” na língua inglesa,¹³ motivo pelo qual também foi mantida a sigla ICV neste estudo.

Justamente devido à dificuldade de compreensão desse grupo de doenças tão distintas, de etiopatogenia ainda não bem conhecidas, os critérios diagnósticos para a ICV foram questionados e/ou reformulados ao longo dos anos.

Assim, em 2013 Ameratunga et al⁷ propuseram novos critérios diagnósticos, dividindo-os em 4 categorias: A - os pacientes deveriam preencher todos os critérios maiores (IgG menor que 500 mg/dL, idade maior que 4 anos e ausência de outra causa para o defeito imunológico); B - pelo menos uma sequela diretamente atribuída à falência imunológica (infecções recorrentes ou graves, pobre resposta a antibioticoterapia padrão, bronquiectasias

e/ou rinossinusite crônica, doença inflamatória, dentre outras); C - três ou mais alterações laboratoriais que suportassem o diagnóstico (redução concomitante dos níveis séricos de IgA ou IgM, redução de células B de memória, prejuízo de resposta vacinal, deficiência de IgG3, ausência de isohemaglutininas, evidência sorológica de autoimunidade, alteração genética relacionada à ICV, dentre outras); D - presença de marcadores histológicos relativamente específicos da ICV (pneumonite linfoide intersticial, doença granulomatosa, hiperplasia nodular regenerativa hepática, hiperplasia nodular linfoide intestinal e ausência de plasmócitos na biópsia intestinal). Os pacientes que preenchessem os critérios ABC ou ABD seriam considerados casos prováveis de ICV e deveriam receber tratamento com reposição de imunoglobulina. Já os que preenchessem A isoladamente ou AB ou AC ou AD seriam casos possíveis, nos quais o tratamento deveria ser considerado.⁷

Em 2014 a ESID propôs uma releitura de seus critérios,¹⁴ considerando portadores de ICV aqueles indivíduos com: decréscimo dos níveis de IgG e IgA ou IgM; causas secundárias de hipogamaglobulinemia excluídas; ausência de deficiência grave de células T; diagnóstico estabelecido após o quarto ano de vida (apesar das manifestações poderem estar presentes antes) e pelo menos uma das seguintes características: maior susceptibilidade a infecções, manifestações autoimunes, doença granulomatosa, linfoproliferação policlonal inexplicada ou familiar com deficiência humoral comprovada.

Finalmente, em 2016, foi publicado o Consenso Internacional em Doenças de Imunodeficiência Comum Variável (ICON).⁶

Os critérios diagnósticos de ICV, de acordo com o ICON, são expostos a seguir, sendo que o diagnóstico é confirmado quando todos os itens são preenchidos (exceções são explicitadas nos próprios itens):⁶

1. Pelo menos 1 manifestação clínica característica (infecção, autoimunidade, linfoproliferação). Todavia, o diagnóstico pode ser dado em indivíduos assintomáticos que preencham os critérios de 2 a 5, especialmente nos casos com antecedentes familiares.
2. Hipogamaglobulinemia, que deve ser definida de acordo com referências adequadas para idade, população e laboratório em que foi realizado o exame. O nível de imunoglobulina G (IgG) deve ser repetidamente baixo em pelo menos 2 medidas, com intervalo mínimo de 3 semanas entre elas. A repetição da dosagem pode ser dispensada se o nível de IgG for muito baixo (<100-300 mg/dL, dependendo da

idade), características clínicas graves estiverem presentes e for considerado que para o bem do paciente a terapia de reposição com IgG humana deva ser iniciada o mais rápido possível.

3. Nível de imunoglobulina A (IgA) ou de imunoglobulina M (IgM) deve ser baixo.
4. É recomendado que todos os pacientes com níveis de IgG maiores que 100 mg/dL sejam avaliados em relação a suas respostas a antígenos T-dependentes (TD) e T-independentes (TI), quando possível. Se realizados tais exames, espera-se haver prejuízo de resposta a pelo menos um dos tipos de antígenos (TD ou TI). A critério do médico responsável, dosagens de anticorpos vacinais específicos podem ser dispensadas se todos os outros critérios forem preenchidos e se o atraso decorrente do tempo necessário entre dosagens pré e pós vacinação for deletério à saúde do paciente.
5. Outras causas de hipogamaglobulinemia devem ser excluídas (Tabela 1).
6. Estudos genéticos investigando formas monogênicas de ICV ou polimorfismos desencadeadores de doença NÃO são geralmente necessários para o diagnóstico e manejo da maioria dos pacientes, especialmente daqueles com apenas infecções, sem imunodesregulação, autoimunidade, malignidade ou outras complicações. Entretanto, nestes últimos, a identificação de defeitos em genes únicos pode propiciar terapias específicas e o diagnóstico molecular deve ser considerado, se possível.

Tabela 1 - Diagnóstico diferencial de hipogamaglobulinemia

Diagnóstico diferencial de hipogamaglobulinemia	
Induzida por drogas	
Drogas antimaláricas	
Captopril	
Carbamazepina	
Glicocorticoides	
Fenclofenaco	
Sais de ouro	
Penicilamina	
Fenitoína	
Sulfasalazina	
Anti-CD20 mAbs (rituximabe)	
Defeitos de gene único e outros defeitos	
Ataxia-telangiectasia	
Formas autossômicas recessivas de SCID (Imunodeficiência Combinada Grave) e outras formas de imunodeficiência combinada	
Síndromes de Hiper-IgM	
Deficiência de transcobalamina II e hipogamaglobulinemia	
Agamaglobulinemia ligada ao X	
Doença linfoproliferativa ligada ao X associada a EBV (Epstein-Barr vírus)	
SCID ligada ao X	
Algumas doenças metabólicas	
Anomalias cromossômicas	
Síndrome do cromossomo 18q	
Monossomia 22	
Trissomia 8	
Trissomia 21	
Doenças infecciosas	
HIV	
Infecção congênita por rubéola	
Infecção congênita por CMV (citomegalovírus)	
Infecção congênita por <i>Toxoplasma gondii</i>	
EBV	
Malignidade	
Leucemia linfóide crônica	
Imunodeficiência com timoma	
Linfoma Não-Hodgkin	
Gamopatias monoclonais (mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom)	
Outras doenças sistêmicas	
Imunodeficiência causada por perda excessiva de imunoglobulinas (nefrose, grandes queimados, linfangiectasia, enteropatia perdedora de proteínas)	

Fonte: Bonilla et al, 2016.⁶

Com exceção da deficiência de IgA, as IDPs são consideradas doenças raras. Mas as reais prevalência e incidência das IDPs, inclusive da ICV, nas diferentes populações ainda não são completamente conhecidas. A maioria dos estudos são limitados geograficamente e baseados em dados de pesquisas e/ou registros de casos.⁶ Em muitos países ainda não há métodos diagnósticos adequados para os indivíduos suspeitos ou afetados¹⁵ e nem mesmo há uma padronização mundial de testes de triagem, o que aumenta o número de casos não

diagnosticados.⁶ Além disso, recentes estudos têm mostrado que as IDPs podem ser mais comuns que se acredita, especialmente devido aos avanços em técnicas laboratoriais e de biologia molecular, propiciando aumento crescente e rápido no diagnóstico de novos casos nos últimos anos e da identificação de novos defeitos genéticos.¹⁶

Dentre as IDPs, é descrita uma maior prevalência das imunodeficiências humorais (grupo 3 da classificação mais recente) em casuísticas de vários países,^{6,17} configurando mais que 50% do total das IDPs em todos eles.^{6,15,18}

A ICV é a IDP sintomática mais frequente e clinicamente relevante em adultos.^{1,6,15,18,19} Por outro lado, a deficiência seletiva de IgA é assintomática ou oligossintomática na maioria das vezes, apesar de mais frequente.^{1,19,20}

Em relatório recente da ESID foi visto que dos 13708 pacientes registrados em sua base de dados, em 41 países, ICV foi a entidade mais comum, com 2880 (21%) pacientes do total.^{21,22}

A Rede de Imunodeficiências dos Estados Unidos contabilizou 3459 indivíduos, sendo 1049 (30%) portadores de ICV.²³

No último registro publicado pela Sociedade Latinoamericana de Imunodeficiências (LASID) em 2015, do total de 5712 pacientes portadores de IDP registrados pelos 14 países, dentre os quais o Brasil, 694 (12,14%) são portadores de ICV. O Brasil registrou 22,74% do total de indivíduos com IDP, contudo não houve referência sobre o número de portadores de ICV registrados pelo Brasil.²⁴

Dessa forma, como não existem dados precisos da prevalência de ICV, ela é estimada entre 1:100.000 a 1:10.000 da população.¹⁷ A prevalência calculada de ICV nos países europeus participantes da ESID é de 0,07 a 0,98 para cada 100.000 habitantes,^{22,23} enquanto a prevalência total estimada de todas as IDPs varia de 1,3 a 5:100.000 nesses países. E a prevalência relatada de ICV no Japão é de 0,25:100.000.²⁵

No Brasil não existe ainda uma prevalência estimada de ICV para a população. O que existem são publicações de alguns serviços de imunologia do país sobre o assunto. Kokron et al,²⁶ por exemplo, dentre o período de 1980 a 2003, acompanharam 71 pacientes com ICV na Divisão de Alergia e Imunologia Clínica da Universidade de São Paulo, em São Paulo. Em coorte do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (Belo Horizonte, MG), havia 58 pacientes com diagnóstico de ICV.²⁷

A ICV apresenta uma ampla variação fenotípica, devido a alterações imunológicas diversas, mas cujo marco principal e comum a todos os pacientes é a hipogamaglobulinemia, que leva a infecções recorrentes.^{6,28}

Ocorre igualmente em ambos os sexos^{8,19,29} e afeta crianças e adultos,^{8,29} com idade de apresentação discretamente bimodal, com picos na primeira e terceira décadas de vida,⁸ apesar de ser mais diagnosticada após a puberdade.²⁹

Na maioria dos pacientes com ICV a causa genética permanece indefinida. Vários genes causadores de ICV tem sido descritos, mas eles são responsáveis por apenas uma pequena fração dos indivíduos diagnosticados.^{6,8,30} A maioria dos casos é esporádica, mas há herança Mendeliana (formas familiares) entre 5 a 25% dos afetados, com predominância do padrão autossômico dominante de herança.^{8,31-33} Uma relação hereditária entre deficiência seletiva de IgA e ICV tem sido demonstrada em aproximadamente 20% das famílias com deficiência de IgA.³⁴ Muitos dos defeitos genéticos já identificados são monogênicos, contudo espera-se que grande parte das causas genéticas de ICV seja poligênica e que genes modificadores de doença devam exercer papel crucial no desenvolvimento da doença.⁶ Além disso, a epigenética deve provavelmente adicionar mais complexidade ainda à etiologia da ICV.³⁵

As manifestações clínicas mais comuns da ICV são as infecções recorrentes, devido a alterações na diferenciação de linfócitos B, principal defeito imunológico, que cursa com deficiência na secreção de anticorpos.³⁶

As infecções ocorrem principalmente nos tratos respiratório (otites, sinusites, tonsilites e pneumonias) e gastrointestinal. Dentre os patógenos responsáveis pelas infecções respiratórias, destacam-se *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catharralis* e *Mycoplasma pneumoniae*. E as infecções gastrointestinais são geralmente causadas por *Giardia lamblia*, salmonela, *Campylobacter jejuni*, norovírus e rotavírus.^{6,26,29,37-40}

Entretanto, os pacientes com ICV podem apresentar, também, outras infecções, como conjuntivites (principalmente por *Haemophilus influenzae* não capsulado),^{29,37} artrites sépticas (estreptococos, *Mycoplasma sp* e *Ureaplasma urealyticum*),^{29,41,42} meningites e sepses bacterianas^{29,33,37} e infecções oportunistas (apesar de incomuns), causadas por vírus, fungos e protozoários.^{29,39,40}

Devido ao grande número de infecções respiratórias ou sua cronificação, os pacientes podem desenvolver complicações graves, como bronquiectasias (a complicação mais comum), doença pulmonar crônica e até fibrose pulmonar com danos irreversíveis ao tecido, podendo chegar inclusive à insuficiência respiratória.^{19,29,43-45}

As complicações gastrointestinais também ocorrem, como diarreia crônica e má absorção.^{19,29,37,46}

Contudo, além do prejuízo na produção de anticorpos, baseado em anormalidades de células B (diferenciação prejudicada, diminuição de células B de memória),³⁶ grande parte dos pacientes apresenta ainda um quadro de imunodesregulação, caracterizado por alterações também no compartimento de células T,^{6,47} dentre outras.

Tais alterações incluem: variação em número nas populações de linfócitos T periféricos, sendo que o número de linfócitos T CD4⁺ pode estar diminuído e o número de linfócitos TCD8⁺ pode estar aumentado ou diminuído. Podem ocorrer ainda defeitos funcionais, como redução das respostas proliferativas, *in vitro*, a mitógenos, anormalidades na sinalização de linfócitos T, diminuição da expressão da molécula coestimulatória CD40L, aumento da apoptose de células T e defeitos na produção de citocinas, principalmente IL-2, IL-4 e interferon γ .^{6,48-50}

Várias outras anormalidades em quase todos os componentes do sistema imune têm sido descritas na ICV, como defeitos na sinalização do receptor *Toll-like* 9⁵¹ e alterações em células dendríticas, prejudicando a ativação de linfócitos T.⁵²

Como consequência dessas alterações imunológicas distintas, surge a heterogeneidade da ICV, com subgrupos de pacientes que apresentam sintomatologia diversificada. Desse modo, além das infecções recorrentes, alguns pacientes apresentam também maior susceptibilidade a doenças autoimunes, alérgicas, infiltração granulomatosa, doenças gastrointestinais, doença pulmonar crônica, doenças hepáticas, hiperplasias linfóides e malignidades.^{6,8,29}

A doença granulomatosa difusa (lesões sarcoidose-*like* atípicas) é uma complicação bem documentada, que ocorre em 8 a 22% dos pacientes, sendo que pulmão, linfonodos e baço são os órgãos mais afetados, mas outros também podem ser comprometidos.^{6,53,54-60}

Autoimunidade é observada em cerca de 25 a 30% dos pacientes com ICV.^{8,61} As mais comuns incluem citopenias: púrpura trombocitopênica imune e anemia hemolítica autoimune,

que podem se apresentar isoladamente ou em associação. As neutropenias são menos comuns.^{6,62-64} Outras doenças autoimunes podem estar presentes como: doença inflamatória intestinal (doença de Crohn, retocolite ulcerativa), tireoidite, artrite soronegativa, anemia perniciosa, síndrome de Sjögren, vasculite, uveíte, alopecia, lúpus eritematoso sistêmico, vitiligo, cirrose biliar primária e hepatite.^{6,61,65}

Hiperplasia linfóide cervical, mediastinal e abdominal e/ou esplenomegalia são encontradas em pelo menos 20% dos portadores de ICV.^{6,8,66,67}

Sintomas de doenças alérgicas, como asma e rinite, podem estar presentes nos pacientes com ICV, contudo o diagnóstico pode ser complicado já que a maioria dos pacientes tem níveis baixos ou indetectáveis de IgE total e testes de punctura negativos.²⁹ Recentes estudos mostraram baixas incidências de asma alérgica (6,5% de 62 pacientes)⁶⁸ e rinite alérgica (5,6% de 72 pacientes, apesar de 82% terem apresentado sintomas clínicos).⁶⁹

O risco de malignidade (de todos os tipos) em pacientes com ICV é maior que o da população geral, ocorrendo em provavelmente 6 a 9% dos pacientes, sendo que os linfomas são os mais comuns na maioria dos dados da literatura.⁶ Mas segundo relatório recente de grande base de dados europeia (2.212 pacientes), tumores sólidos superaram linfomas em taxas de 5% e 3%, respectivamente.⁸

Doenças gastrointestinais são comuns na ICV. Em cerca de 9% dos pacientes é encontrada alguma forma de enteropatia,⁸ que pode ser decorrente de superinfecção bacteriana, processos inflamatórios diversos ou autoimunidade. Uma manifestação mais desafiadora é a “enteropatia autoimune associada a ICV”, uma forma de inflamação crônica do intestino delgado que ocorre em 4 a 12% dos pacientes e leva a diarreia crônica inexplicada, perda de peso, esteatorreia e má absorção, com perda de minerais e vitaminas lipossolúveis, de patogênese ainda incerta e difícil tratamento.^{6,70,71}

Doença pulmonar crônica é comum em ICV e considerada a principal causa de mortalidade nesta imunodeficiência.^{6,8,30} A inflamação da via aérea (bastante encontrada na ICV) pode progredir ao longo do tempo levando à doença obstrutiva ou restritiva e a bronquiectasias.^{6,32} Outra patologia encontrada é a “doença pulmonar granulomatosa intersticial linfocítica” – GLILD, na qual granulomas são acompanhados de infiltrações linfóides intersticiais pulmonares, de evolução ainda desconhecida.^{6,53}

Várias outras manifestações clínicas, complicações e comorbidades ainda podem surgir na ICV, devido ao intenso processo de imunodesregulação, que ainda não é completamente conhecido.^{6,29}

Dessa forma, é importante que os pacientes sejam diagnosticados e tratados o mais precocemente possível, evitando sequelas e reduzindo a morbimortalidade.

A base do tratamento da ICV é a terapia de reposição de imunoglobulina humana (TRIG), que atualmente é oferecida por via intravenosa (IV) ou subcutânea (SC), com intervalos adequados às necessidades do paciente e à via de infusão. A dose inicial sugerida pela maioria dos *guidelines* internacionais é de 400-500mg/kg/mês, tanto para a imunoglobulina intravenosa (IVIG) como para subcutânea (SCIG), ou de 600 mg/kg/mês se houver bronquiectasia pré-existente. IVIG é administrada a cada 3 a 4 semanas de intervalo e a SCIG a cada semana, geralmente. Doses e intervalos são ajustados de acordo com a evolução do paciente.^{6,72-76} Este tratamento melhora a evolução dos pacientes, diminuindo especialmente o número e gravidade de infecções, o uso de antibióticos e as internações.^{8,74,77-79}

Como a reposição adequada de imunoglobulina humana reduz a frequência de infecções, os portadores de ICV têm apresentado maior sobrevida e, dessa forma, a ocorrência de complicações não infecciosas da doença tem se destacado.

Para as comorbidades eventualmente associadas (autoimunidade, enteropatias, neoplasias e demais), os tratamentos são, em geral, os habitualmente usados para essas doenças na população em geral.

O rigoroso acompanhamento dos pacientes é então fundamental. Sugere-se que sejam consultados e examinados minuciosamente a cada 6 a 12 meses, no mínimo.² Exames complementares devem ser realizados, se necessário, de acordo com exame e história clínica. Monitorização de processos autoimunes e neoplásicos deve ser mantida por toda a vida do paciente, mas não há recomendações atuais sobre frequência de radiografias e demais exames. Para os que permanecem sem queixas recomenda-se realização de exames conforme as recomendações para o restante da população.¹⁹

2 RELEVÂNCIA

A ICV é uma imunodeficiência primária muito complexa, cuja patogênese ainda não é bem elucidada, mesmo tendo sido descrita pela primeira vez há mais de 60 anos, com grande heterogeneidade clínica e imunológica, o que dificulta sobremaneira o reconhecimento médico dos casos suspeitos, contribuindo com a alta morbimortalidade. Em decorrência deste amplo espectro clínico, a ICV é muito frequentemente diagnosticada tardiamente, ou até mesmo negligenciada, o que compromete muito o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes.

Dessa maneira, este estudo poderá contribuir de forma significativa reforçando os conhecimentos sobre as diferentes apresentações clínicas e principais alterações laboratoriais apresentadas pelos pacientes portadores de ICV acompanhados nos ambulatórios terciários de imunologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP).

3 OBJETIVOS

Este estudo tem como objetivos descrever:

1. As infecções mais frequentes nos pacientes com ICV atendidos em hospital terciário do interior do estado de São Paulo, até o momento do diagnóstico;
2. As causas de internações hospitalares para antibioticoterapia intravenosa até o diagnóstico da imunodeficiência;
3. O impacto da terapêutica padrão com reposição de imunoglobulina humana (iniciada assim que é feito o diagnóstico), através da frequência das mesmas infecções e internações durante o primeiro ano do tratamento;
4. As comorbidades não infecciosas mais frequentes nos pacientes;
5. As populações de células B, T auxiliar (*helper*), T citotóxico e *natural killer* (NK), de maneira quantitativa;
6. Os níveis séricos de imunoglobulinas (IgG, IgA e IgM) ao diagnóstico.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 População estudada

O HCFMRP-USP conta atualmente com 2 serviços de referência em imunologia e alergia: a Divisão de Imunologia e Alergia Pediátrica do Departamento de Puericultura e Pediatria, com o Ambulatório de Deficiências Imunológicas Primárias (ADIP) e a Divisão de Alergia e Imunologia Clínica do Departamento de Clínica Médica, com o Ambulatório de Imunodeficiências Primárias (IDPA). Ambos os ambulatórios são considerados referência para o diagnóstico e tratamento de IDPs na região de Ribeirão Preto (SP) e seu entorno.

O ADIP foi criado em 1994, incorporado ao BRAGID (Grupo Brasileiro de Imunodeficiências - *Brazilian Group for Immunodeficiency*) 3 anos após e ao LASID em 1999. Desde sua criação, centralizou os casos confirmados de IDP e infecções recorrentes com suspeita de IDP, que anteriormente eram seguidos nos demais ambulatórios de alergia do serviço, ambulatórios de otorrinolaringologia, dentre outros. Desde sua criação até 2014, 230 pacientes haviam recebido diagnóstico de IDP no ADIP, sendo que 148 (64%) possuíam deficiências predominantemente de anticorpos.⁸⁰

O IDPA foi criado no início de 2015, centralizando os casos de IDP e casos suspeitos, que antes eram acompanhados no Ambulatório de Alergia (ALE), criado em 2008. Até então, os pacientes eram acompanhados em ambulatórios de reumatologia/imunologia, infectologia, dentre outros. Até setembro de 2016 contava com 28 pacientes portadores de IDP em seu registro de seguimento.

Foram selecionados para integrar o estudo todos os pacientes (crianças e adultos, de ambos os sexos) acompanhados nos ambulatórios ADIP e IDPA, que tiveram o diagnóstico de ICV registrado em seu prontuário médico, em algum momento (como caso suspeito ou confirmado), desde 1994 (data de criação do ADIP), até setembro de 2016.

Trinta e dois pacientes com diagnóstico confirmado de ICV foram incluídos no estudo. O diagnóstico de ICV foi baseado nos critérios de definição de ICV publicados no Consenso Internacional (ICON).⁶

4.2 Critérios de inclusão

Todos os pacientes envolvidos apresentaram:

- No mínimo uma manifestação clínica da doença;
- Hipogamaglobulinemia em duas diferentes dosagens com intervalo maior que 3 semanas (níveis menores que 2 desvios-padrão para idade, ou seja, menores que o percentil 10);
- Níveis séricos de IgA e/ou IgM também baixos (menores que o percentil 10);
- Outras causas de hipogamaglobulinemia excluídas (Tabela 1).

A avaliação da resposta vacinal dos pacientes do HCFMRP é feita através dos seguintes exames disponibilizados pelos laboratórios da instituição: dosagem de IgG para rubéola, IgG anti-HbsAg e de anticorpos antipneumocócicos. No entanto, essa análise não foi realizada para todos os pacientes e as razões para isso foram:

- IgG <100 mg/dL;
- Caso fossem apresentar prejuízo do quadro clínico com o atraso do início da reposição de imunoglobulina humana, impossibilitando que se aguardasse o prazo necessário entre dosagem pré e pós-vacinal, por serem pacientes muito graves (estes satisfaziam todos os outros critérios fundamentais para o diagnóstico);
- Indisponibilidade dos exames em certos períodos nos laboratórios do HCFMRP (especialmente da dosagem de anticorpos antipneumocócicos), por questões financeiras.

É importante ressaltar que tais situações específicas permitem o diagnóstico, mesmo na ausência da avaliação de resposta a antígenos T dependentes ou independentes, conforme o ICON.⁶

4.3 Critérios de não inclusão

Nove pacientes não foram incluídos pela impossibilidade de se descartarem outras IDPs ou causas secundárias para a hipogamaglobulinemia.

- Quatro deles faziam uso de medicações causadoras de hipogamaglobulinemia, sem dosagem prévia de imunoglobulinas: 2 mulheres usavam corticosteroide sistêmico em doses altas e por prolongado período antes do início das infecções recorrentes (uma por doença cística traqueobrônquica congênita e uma por dermatomiosite); 1 menino usava anticonvulsivantes desde o nascimento por síndrome cardio-facio-cutânea e 1 adolescente (sexo masculino) havia feito uso de rituximabe por linfoma, sem avaliação imunológica anterior à quimioterapia.
- Uma paciente evoluiu com enteropatia perdedora de proteínas após paracoccidiodomicose intestinal e também não possuía exames imunológicos prévios à sequela.
- Quatro pacientes apresentavam manifestações ou alterações laboratoriais que exigiam diagnóstico diferencial com outras IDPs: 1 mulher com níveis de IgM persistentemente maiores que o percentil 97 em sua evolução (necessário excluir síndrome de hiper-IgM); 1 mulher jovem com histórico de infecções desde os primeiros meses de vida, graves e por vezes por agentes oportunistas, além de células B e T auxiliar em número muito baixo (necessário excluir formas diversas de imunodeficiências combinadas); 1 menino com intensa eosinofilia periférica e altos níveis de imunoglobulina E (posteriormente se confirmou síndrome de hiper-IgE) e 1 homem que chegou a receber reposição de imunoglobulina dos 15 aos 29 anos, contudo seus níveis de IgG séricos subiram espontaneamente, permanecendo normais, mantendo-se posteriormente apenas com deficiência de IgA e sem quadros infecciosos ou comorbidades (possível hipogamaglobulinemia transitória de resolução tardia).

4.4 Métodos

Informações detalhadas dos 32 pacientes foram obtidas exclusivamente dos registros de prontuários médicos, após a dispensa de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP.

Foram coletados dados referentes à caracterização dos pacientes (sexo, etnia), sintomatologia (idade de início de sintomas infecciosos, infecções antes e após reposição de imunoglobulina, sequelas, comorbidades), diagnóstico (idade do diagnóstico de ICV), exames laboratoriais (dosagens de imunoglobulinas, albumina, uréia, creatinina, sorologia anti-HIV, avaliação de resposta vacinal, isohemaglutininas, imunofenotipagem) e de imagens (tomografias computadorizadas, ultrassonografias, ressonâncias magnéticas) e biópsias, quando presentes (Apêndice).

4.4.1 Diagnóstico das infecções e sequelas

Em casos de urgência e/ou emergência, como em processos infecciosos, geralmente os pacientes com ICV são atendidos primeiramente nos pronto-atendimentos ou unidades básicas de saúde, muitas vezes em suas próprias cidades de origem, onde recebem diagnóstico e tratamento, raras vezes sendo referenciados para internação no HC. Dessa forma, na maioria das vezes, comparecem aos Serviços de Imunologia do HCFMRP-USP apenas para consultas médicas de rotina ou para receber a infusão de imunoglobulina humana, em esquema hospital-dia, em datas previamente agendadas (geralmente a cada 3 ou 4 semanas). Em cada um desses atendimentos são realizados anamnese e exame físico, cujos dados são registrados em prontuário médico. Desses registros foram obtidas as informações sobre as infecções do período, uso (ou não) de antimicrobianos, via de administração e necessidade de internação (enfermaria e/ou unidade de terapia intensiva – UTI).

Foram computadas todas as infecções registradas nos prontuários médicos, incluindo as referidas pelos próprios pacientes (maioria), com raras exceções, conforme descrição abaixo.

Foram consideradas todas as otites médias agudas (OMA), rinossinusites agudas (RSA), agudizações de processos crônicos (otite média crônica – OMC e rinossinusite crônica – RSC), pneumonias, faringoamigdalites (AM), infecções do trato urinário (ITU) e infecções de pele e subcutâneo (P/SC) tratadas com antimicrobiano pelas vias oral (VO), IV ou intramuscular (IM). As agudizações de RSC e OMC tratadas com antibióticos foram somadas como novos processos agudos. No caso específico das infecções de pele e subcutâneo (P/SC), também foram contabilizadas aquelas tratadas com antibiótico por via tópica.

Os diagnósticos de RSC e OMC foram retirados das listas de problemas presentes nos prontuários (diagnósticos realizados e/ou confirmados por otorrinolaringologistas do HCFMRP-USP, através de quadro clínico compatível e tomografia computadorizada, quando necessária).

Otite supurativa foi considerada quando havia descrição de perfuração timpânica em exame físico de paciente com otite média prévia, ou a descrição deste diagnóstico em lista de problemas do prontuário.

Hipoacusia foi considerada somente se audiometria realizada no HC estivesse alterada.

Para considerar as complicações pulmonares como derrame pleural e pneumatocele foram exigidos relato de radiografia de tórax com essas alterações ou de uso de dreno de tórax, em vigência de pneumonia.

Embora as bronquiectasias geralmente representem um dano estrutural secundário às infecções pulmonares recorrentes, em pacientes com ICV podem ser decorrentes de processo inflamatório desregulado e exacerbado no local de infecção.^{6,32} Dessa maneira elas foram analisadas dentre as comorbidades não infecciosas da ICV. Mas as bronquiectasias infectadas (exacerbações requerendo antibioticoterapia) registradas nos prontuários foram computadas dentre as infecções.

Foram considerados todos os quadros de diarreia infecciosa, mesmo quando autolimitados e independente do uso de antibióticos, uma vez que pacientes com ICV são mais suscetíveis a infecções intestinais também por enterovírus e protozoários. Diarreia crônica (maior que 14 dias) foi incluída dentre as infecções quando tal diagnóstico foi registrado na lista de problemas do paciente e houve isolamento do agente patogênico responsável em exames parasitológicos de fezes, repetidas vezes durante os sintomas,

caracterizando infecção crônica. Demais quadros de diarreia crônica foram incluídos dentre as comorbidades não infecciosas.

Parasitoses só foram contabilizadas caso exame parasitológico de fezes fosse positivo, ainda que com indivíduo assintomático.

Foram consideradas todas as meningites, encefalites e/ou meningoencefalites (ME) relatadas, desde que houvesse descrição nos registros médicos de exame de líquido alterado (bioquímica e/ou identificação de microrganismo por pesquisa de látex e/ou cultura).

Para sepse foram considerados apenas os casos cujo diagnóstico fosse comprovado através de informações do prontuário (infecção comprovada gerando resposta inflamatória multissistêmica, caracterizada por no mínimo 2 dos seguintes parâmetros: febre ($>38^{\circ}\text{C}$) ou hipotermia ($<36^{\circ}\text{C}$); taquicardia; taquipnéia ou diminuição da paCO_2 e leucocitose ou leucopenia ou desvio à esquerda).⁸¹ Nestes casos, dada a gravidade, a grande maioria dos pacientes trazia relatório médico ou era transferida para internação no próprio HC.

Quanto às internações devido a infecções, foram contabilizadas todas aquelas nas quais foi necessário o uso de antimicrobiano IV e/ou IM, registradas nos prontuários médicos (referidas pelos pacientes ou ocorridas no próprio HCFMRP). As demais internações, como para investigação diagnóstica, foram desconsideradas. E foram considerados todos os registros de necessidade de cuidados em unidade de terapia intensiva (UTI), decorrentes de infecções e/ou suas complicações.

Os pacientes foram considerados como portadores de “infecções de repetição” quando apresentaram infecções em número mínimo descrito dentre os “10 sinais de alerta para imunodeficiência primária - na criança e no adulto”, adaptados da Fundação Jeffrey Modell e da Cruz Vermelha Americana à população brasileira pelo BRAGID⁸²: 2 ou mais pneumonias no último ano, para crianças, ou 1 pneumonia por ano por mais que 1 ano, para adultos; 4 ou mais otites no último ano, para crianças, ou 2 ou mais novas otites no período de 1 ano, para adultos; infecções intestinais de repetição ou diarreia crônica; abscessos de repetição; estomatites de repetição ou monilíase por mais de 2 meses para crianças ou persistente em adultos; 2 ou mais novas sinusites no período de 1 ano, na ausência de alergia, para adultos e, em relação a infecção sistêmica grave (meningite, osteoartrite e septicemia), apesar de ser necessário apenas 1 episódio como sinal de alerta para IDP, foram considerados no mínimo 2 episódios ou 1 episódio de infecção sistêmica grave associada a infecções outras de repetição.

4.4.2 Definição dos períodos para avaliação do impacto da terapêutica empregada

O período para avaliação das infecções previamente à terapia de reposição de imunoglobulina (pré-TRIG) foi considerado do início das manifestações infecciosas até o diagnóstico de ICV, momento em que é iniciado este tratamento. O período de avaliação após a terapia de reposição de imunoglobulina (pós-TRIG) foi até um ano de uso regular do tratamento.

4.4.3 Avaliação de comorbidades não infecciosas

Qualquer manifestação não infecciosa (comorbidade) apresentada por determinado paciente em qualquer momento de sua vida (independente da época em que surgiu), registrada em prontuário médico do HCFMRP até setembro de 2016, foi considerada. Tais comorbidades foram separadas em grupos de manifestações clínicas, conforme descrito abaixo:

- Doença pulmonar crônica: bronquiectasias, comprovadas por tomografia computadorizada (TC) de alta resolução realizada no HCFMRP; GLILD (comprovada por TC do HCFMRP); nódulos pulmonares (cujo diagnóstico permanecia indefinido até a última revisão dos prontuários, mas sem suspeita de malignidade) e outras doenças pulmonares crônicas, exceto asma, que foi incluída dentre as doenças alérgicas.
- Doença granulomatosa: incluídos pacientes com granulomas de qualquer localização, comprovados por biópsia.
- Doenças do trato gastrointestinal: diarreia crônica sem diagnóstico definido (descartadas causas infecciosas ativas, neoplásicas e doenças inflamatórias intestinais, que foram alocadas dentre os processos autoimunes), enteropatias associadas à ICV, hepatopatias inespecíficas, gastropatias, esofagites e duodenites (comprovadas por endoscopia digestiva alta com biópsia), hiperplasia intestinal linfóide, dentre outras.
- Hiperplasia linfóide: esplenomegalia, linfadenopatia crônica (cervical, torácica e/ou abdominal) e hepatomegalia inexplicada, evidenciadas por TC, ressonância nuclear

magnética e/ou ultrassonografia (USG), quando descartados processos malignos. Hiperplasias causadas por presença de granulomas encontrados em biópsias foram excluídos deste grupo e alocados isoladamente em doença granulomatosa. Hiperplasia intestinal linfóide também foi excluída e alocada entre as manifestações gastrointestinais.

- Doenças hematológicas: citopenias como trombocitopenia, anemia e/ou neutropenia de causa indefinida, que não foram diagnosticadas como autoimunes, mas com malignidade descartada por mielograma (s), além de outros transtornos hematológicos.
- Autoimunidade: qualquer fenômeno autoimune apresentado (anemia hemolítica autoimune, púrpura trombocitopênica autoimune, neutropenia autoimune, doença inflamatória intestinal - comprovada por biópsia, artrites soronegativas, anemia perniciosa, síndrome de Sjögren, síndrome Sicca (ceratoconjuntivite seca), vasculites, tireoidites, alopecia, vitiligo, hepatites autoimunes, cirrose biliar primária - comprovada por biópsia, colangite esclerosante primária de pequenos ductos - comprovada por biópsia, lúpus eritematoso sistêmico, diabetes mellitus insulínica, dentre outras). As citopenias de causa indefinida até a última revisão dos prontuários foram excluídas deste grupo (e alocadas no grupo de doenças hematológicas). As artrites transitórias e cuja etiologia infecciosa ainda não havia sido descartada também foram excluídas.
- Doenças alérgicas: rinite alérgica, asma, alergia a fármaco (s), alergia alimentar, dermatite atópica, dermatite de contato alérgica e conjuntivite alérgica. Tais doenças foram consideradas mesmo na ausência de testes alérgicos (prick teste e/ou dosagens de imunoglobulinas E - IgEs específicas), desde que quadro clínico compatível e diagnóstico registrado em lista de problemas.
- Malignidade: qualquer processo maligno apresentado.
- Outras comorbidades: drusas de papila ocular e outras complicações não incluídas nos grupos acima.

4.4.4 Exames complementares

A grande maioria dos exames laboratoriais (para diagnóstico de ICV, avaliação de

imunidade celular e para auxílio na exclusão de causas secundárias) foi realizada nos laboratórios do HCFMRP-USP (localizados em suas dependências), cujos métodos encontram-se abaixo:

- Hemogramas: realizados por contador automático de células e posteriormente avaliados por hematologista.
- Dosagem de imunoglobulinas séricas: realizada por nefelometria automatizada. Os resultados foram comparados aos valores de referência de acordo com a faixa etária, utilizando-se a tabela de “Níveis séricos de imunoglobulinas e de subclasses de IgG (mg/dL) em população brasileira” adotada e disponibilizada pelo BRAGID⁸² como referência nacional (retirada de tese de doutorado de Fujimura, de 1991), a qual estratifica os níveis de acordo com os percentis 3, 10, 25, 50, 75 e 97. Foram selecionadas as dosagens cujos valores de IgG, IgA e IgM eram os mais baixos no momento do diagnóstico, dentre as existentes no prontuário.
- IgE total: realizada por método imunoenzimático (ELISA).
- Imunofenotipagem: realizada por citometria de fluxo. Foram quantificados os marcadores celulares CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD19+ e CD3-CD16+CD56+. Os resultados foram comparados com a tabela de “Valores de referência de linfócitos/mm³ em população brasileira saudável”, também adotada e disponibilizada pelo BRAGID⁸² como referência nacional (retirada de Moraes-Pinto MI et al, 2005) e que estratifica os valores de acordo com os percentis 10, 50 e 90. Foi usada a primeira imunofenotipagem existente no prontuário de cada paciente.
- Uréia e creatinina: realizadas por método enzimático e reação de Jaffe, respectivamente.
- Albumina e/ou eletroforese de proteínas: realizadas por métodos colorimétrico e eletroforese capilar, respectivamente.
- Sorologia para HIV: realizada por método imunoenzimático (ELISA). Apesar da sorologia para HIV não ser o exame de escolha para se descartar tal infecção em portadores de hipogamaglobulinemia (visto que ela se destina primariamente à detecção de anticorpos IgG contra o HIV-1 e o HIV-2), no HCFMRP-USP a determinação da carga viral (método de PCR – reação em cadeia da polimerase) é reservada exclusivamente para os pacientes com a retrovirose. Contudo, o teste ELISA para HIV adotado no laboratório do hospital permite também a detecção do antígeno p24 do HIV, além dos anticorpos, podendo ser utilizado para rastreio da retrovirose

em pacientes hipogamaglobulinêmicos.

- Dosagem de anticorpos antipneumocócicos tipo IgG: realizada por método imunoenzimático (ELISA). Foram avaliados apenas 6 ou 7 sorotipos de pneumococos dentre os seguintes: 1, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F. Considerou-se como resposta adequada níveis de anticorpos maiores ou iguais a 1,3 microgramas/mL e/ou maiores que 4 vezes o valor basal (pré-vacinal), contra pelo menos 50% dos sorotipos testados para pacientes dos 2 aos 5 anos e contra pelo menos 70% dos sorotipos testados para pacientes com 6 anos ou mais.^{83,84} No caso da vacina pneumocócica 23-valente (polissacarídica não conjugada), a avaliação se refere a antígenos T-independentes. E das vacinas 10 e 13-valentes (conjugadas), a avaliação é para antígenos T-dependentes. No entanto, tal avaliação nem sempre foi realizada nos pacientes, pois o exame muitas vezes esteve indisponível no HC por motivos financeiros. Além disso, quando realizada, às vezes não o foi na época adequada (3 a 6 semanas após a vacina⁶), pelo mesmo motivo.
- Dosagem de isohemaglutininas: realizada por método de Coombs indireto/gel centrifugação. Isohemaglutininas são anticorpos do tipo IgM e IgG precoce e naturalmente produzidos contra antígenos polissacarídicos de tipos sanguíneos A e B (opostos ao do paciente, no caso), cuja dosagem é uma alternativa para a avaliação de antígenos T-independentes, em indivíduos que não sejam do tipo sanguíneo AB. Esse exame pode ser feito mesmo em pacientes que já iniciaram a reposição de imunoglobulina humana. Entretanto, nas preparações desta há isohemaglutininas do tipo IgG oriundas do “pool” de doadores necessário para seu preparo.⁸⁵ Dessa forma, avalia-se geralmente os níveis de IgM, cujos títulos normais são geralmente $\geq 1:8$ no caso do anti-A e $\geq 1:4$ para o anti-B.⁸⁶
- Tipagem sanguínea (ABO): realizada por hemaglutinação/Coombs indireto. Para possibilitar avaliação das isohemaglutininas.
- Dosagem de IgG para rubéola: realizada por método imunoenzimático (ELISA). Para avaliação de resposta vacinal (antígeno T-dependente).
- Dosagem de IgG anti-HBsAg: realizada por método imunoenzimático (ELISA). Para avaliação de resposta vacinal (antígeno T-dependente).

A resposta às vacinas contra rubéola e hepatite B não são as habitualmente usadas na avaliação da competência funcional dos anticorpos aos antígenos (especialmente no caso da hepatite B devido à grande frequência de não respondedores, mesmo na

população saudável). Contudo, dosagens de anticorpos para difteria, tétano e *H. influenzae* tipo b, classicamente usadas para tal fim,⁶ dentre outras, não estão disponíveis rotineiramente no HCFMRP-USP.

4.5 Delineamento do estudo e local de realização

Trata-se de estudo descritivo retrospectivo, tipo série de casos, no qual a coleta dos dados presentes no protocolo clínico (Apêndice) foi obtida somente de registros dos prontuários médicos dos pacientes com ICV, acompanhados nos ambulatórios terciários de imunologia do HCFMRP-USP desde 1994 (data de criação do primeiro destes ambulatórios) até 01 de setembro de 2016.

A pesquisa foi realizada exclusivamente no Setor de Arquivos Médicos (SAME), localizado nas dependências físicas do próprio hospital.

4.6 Aspectos éticos

O projeto e o protocolo clínico do estudo foram submetidos ao Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP e aprovados (CAAE 14303613.0.0000.5440 / Número do parecer 313.915). O estudo foi dispensado do Termo de Consentimento Livre Esclarecido, devido à ausência de interação de qualquer espécie com os pacientes ou seu manejo, utilizando-se, apenas, dos registros de prontuários médicos.

4.7 Aspectos estatísticos

Foi realizada análise descritiva e os dados relacionados às características clínicas, epidemiológicas e laboratoriais para caracterização da população estudada foram

apresentados em tabelas. Na análise descritiva foram utilizados valores de média, mediana e frequência absoluta (porcentagens) para as variáveis discretas.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Características dos pacientes e atraso para o diagnóstico

Trinta e dois pacientes com ICV acompanhados nos ambulatórios terciários de imunologia do HCFMRP-USP (17 do IDPA e 15 do ADIP), desde o início de 1994 a setembro de 2016, foram incluídos neste estudo, sendo 19 (59,4%) do sexo masculino e 13 (40,6%) do sexo feminino. A maioria deles era composta por brancos (96,9%), com apenas 1 paciente negro (Tabela 2).

Tabela 2 - Características dos pacientes - distribuição por sexo, cor, idade de início dos sintomas (em anos), idade ao diagnóstico de ICV (em anos) e intervalo de tempo entre elas (“atraso para o diagnóstico”, em anos)

(continua)

Paciente	Sexo	Cor	ID início dos sintomas	ID DX	Atraso DX
1	M	B	11	18	7
2	M	B	6	11	5
3	F	B	0,75	7	6,25
4	F	B	0,33	7	6,67
5	F	B	3	11	8
6	M	B	21	28	7
7	F	B	9	15	6
8	F	B	5	10	5
9	M	B	18	24	6
10	M	B	20	22	2
11	M	B	20	26	6
12	M	B	18	19	1
13	M	B	6	15	9
14	M	B	6*	19	13
15	M	B	8*	38	30
16	M	B	49	50	1
17	M	B	2	13	11
18	M	B	6	13	7
19	F	N	39	40	1
20	M	B	15	48	33
21	F	B	20	29	9
22	F	B	37	39	2
23	F	B	15	17	2
24	M	B	2	12	10
25	M	B	6,67	7	0,33

Tabela 2 - Características dos pacientes - distribuição por sexo, cor, idade de início dos sintomas (em anos), idade ao diagnóstico de ICV (em anos) e intervalo de tempo entre elas (“atraso para o diagnóstico”, em anos)

(conclusão)

Paciente	Sexo	Cor	ID início dos sintomas	ID DX	Atraso DX
26	F	B	5	19	14
27	M	B	2	13	11
28	M	B	46	49	3
29	F	B	26	32	6
30	F	B	3	17	14
31	F	B	13	16	3
32	M	B	5	8	3

Notas: ID = idade (em anos); DX = diagnóstico; F = sexo feminino; M = sexo masculino; B = branco(a); N = negro(a); ATRASO DX = intervalo de tempo (em anos) entre início dos sintomas e diagnóstico de ICV; * = pacientes que tiveram sintomas não infecciosos (autoimunes) como primeira manifestação.

Foi encontrada discreta predominância do sexo masculino, com taxa homens/mulheres de 1,46. Na literatura, a distribuição da ICV é considerada equivalente entre os sexos ou com discreta predominância de um dos sexos em relação ao outro, como por exemplo: 102 homens para 146 mulheres em coorte histórica americana;³⁷ 1:1 em coorte italiana com 224 pacientes;³² 0,77 de taxa homens/mulheres em estudo francês com 252 pacientes;³⁸ 17 homens para 7 mulheres em estudo do Irã⁸⁷ e de 1:1 de taxa mulheres/homens em geral (51,1% mulheres) em recente e grande coorte multicêntrica europeia com 2212 pacientes.⁸

A ICV é descrita como mais frequente em pacientes caucasianos (origem europeia) e rara em negros afrodescendentes.^{37,38} Neste estudo esta diferença em relação à etnia também foi observada, contudo deve-se levar em consideração que no Brasil não há relação bem definida entre cor de pele e ancestralidade e/ou etnia, dada a grande miscigenação da população.

A idade média do início dos sintomas foi de 13,8 anos e a mediana de 8,5 anos (variando de 0,33 a 49 anos), sendo que 17 (53,1%) pacientes apresentaram as primeiras manifestações antes dos 10 anos de idade, mostrando um pico precoce. Onze (34,4%) iniciaram a doença entre 10 e 29 anos de idade. Dois (6,25%) pacientes iniciaram com sintomas durante a quarta década de vida e 2 (6,25%) durante a quinta década (Figura 1). Nenhum dos pacientes estudados teve início da doença após a quinta década de vida.

Figura 1 - Idade de início dos sintomas de 32 portadores de ICV

Em recente estudo europeu (com 2212 pacientes), Gathmann et al⁸ observaram que 33,7% dos pacientes apresentaram início da doença antes dos 10 anos de idade, representando um nítido pico precoce, mais pronunciado nos homens (2:1). Contudo, observaram uma curva bimodal de idade de apresentação, com um secundo pico (apesar de menos pronunciado) entre 30 a 40 anos de idade, que por sua vez teve discreta predominância do sexo feminino (1,3:1). Este segundo pico não foi observado em nosso estudo, talvez pelo pequeno número de indivíduos.

Quando os indivíduos deste estudo foram separados em relação ao sexo, a média da idade de início dos sintomas nas mulheres foi de 13,5 anos e a mediana de 9 (0,33 - 39); nos homens a média foi de 14 anos e a mediana de 8 anos (2 - 49), praticamente não se observando diferença entre os sexos com relação a idade de início da apresentação.

O diagnóstico de ICV foi confirmado em uma média de idade de 21,63 anos e mediana de 17,5 anos (7 - 50). A média de “atraso para o diagnóstico” (intervalo de tempo entre início dos sintomas até o diagnóstico de ICV) foi de 7,75 anos e mediana de 6,13 anos, com grande variação (de 0,33 até 33 anos) (Tabela 2), sendo que em 68,8% dos pacientes (22 casos) o atraso para o diagnóstico foi de 5 anos ou mais (Figura 2).

Figura 2 - Atraso para o diagnóstico (intervalo de tempo entre início dos sintomas e diagnóstico de ICV)

O diagnóstico permanece um dos principais desafios na ICV. Foi tardio (média de 7,75 anos) nesta casuística, assim como ainda o é, mesmo em países de primeiro mundo. Em coorte americana esse atraso foi de aproximadamente 4 a 6 anos;³⁷ em antiga coorte europeia a média do atraso para o diagnóstico foi de 7,5 anos;⁸⁸ em coorte italiana a média foi de 8,9 anos;³² em estudo francês a mediana foi de 7 anos³⁸ e em recente relatório multicêntrico europeu a mediana geral do atraso foi de 4,1 anos (apesar de ter variado bastante entre os países, sendo mais baixa na Polônia - 1,8 anos - e mais alta na Espanha - 7 anos).⁸

5.2 Antecedentes pessoais e familiares

Somente 1 (3,13%) paciente desta casuística apresentou reação vacinal não habitual (excetuando-se febre e mal-estar), com formação de abscesso em local de aplicação de vacina antipneumocócica aos 2 anos. Nenhum paciente apresentou atraso de queda do coto umbilical. É possível que reação vacinal grave e queda tardia do coto umbilical não sejam sinais de alerta tão significativos para ICV na nossa população, como são para outras IDPs.

Apenas 1 (3,13%) paciente apresentou história familiar de imunodeficiência

confirmada (avô materno com hipogamaglobulinemia aos 4 anos).

Outro paciente relatou familiar (tia) com infecções de repetição e mãe com aborto espontâneo prévio, entretanto ambas sem investigação diagnóstica. Consanguinidade parental foi observada em 1 (3,13%) caso e autoimunidade em familiares de 3 pacientes: lúpus eritematoso sistêmico (avó e tia maternas) em 1 paciente (mesmo caso da consanguinidade parental); artrite idiopática juvenil (pai) em 1 paciente e anemia perniciosa associada a gastrite atrófica (mãe e avô maternos) no terceiro paciente. História materna de abortos (2) espontâneos foi relatada em 1 caso, além do já descrito acima.

Outras doenças ou manifestações em familiares (além das autoimunes e sinais sugestivos de imunodeficiência) não foram pesquisadas neste estudo.

Na literatura, a maioria dos casos de ICV é descrita como esporádica,⁶ com cerca de 5 a 25% sendo de origem familiar.^{31,33} Contudo, estudos genéticos não são rotineiramente disponibilizados pelo HCFMRP e não foram realizados nesta população estudada.

5.3 Manifestações clínicas até o diagnóstico de ICV

5.3.1 Primeiras manifestações

Trinta pacientes (93,8%) tiveram as infecções de repetição como primeira manifestação da ICV. Os outros 2 (6,25%) apresentaram primeiramente doenças autoimunes (Tabela 2): artrite idiopática juvenil (1 ano antes das manifestações infecciosas) e alopecia areata (iniciada 16 anos antes das infecções recorrentes).

Segundo o ICON,⁶ infecções frequentes e graves são comuns no momento do diagnóstico de ICV. Cunningham-Rundles e Bodian,³⁷ por exemplo, encontraram infecções recorrentes em quase todos (98%) os seus casos, assim como observado neste estudo. Para Oksenhendler et al,³⁸ as infecções do trato respiratório foram os sintomas iniciais mais frequentes.

As doenças autoimunes, além de frequentes, podem ser a primeira manifestação clínica da ICV. Oksenhendler et al³⁸ observaram citopenias autoimunes como primeiro

sintoma em 10% dos seus pacientes (e diarreia crônica e esplenomegalia em 7 e 6%, respectivamente). Quinti et al³² descreveram autoimunidade como uma das manifestações iniciais da ICV em 17% de 224 pacientes e em 2,3% elas foram a única manifestação ao diagnóstico.

5.3.2 Infecções e suas complicações até o diagnóstico de ICV

Todos os pacientes deste estudo apresentaram infecções de repetição e este foi o motivo do encaminhamento aos ambulatorios de imunologia e que levou ao diagnóstico da doença em 100% dos casos.

As infecções do trato respiratório foram as mais frequentes até o diagnóstico de ICV, o que se encontra em concordância com a literatura.^{37,38,87}

Pneumonias foram as infecções mais frequentes, apresentadas por 27 (84,38%) pacientes, seguidas pelas rinossinusites (RSAs ou agudizações de RSC), que ocorreram em 26 (81,25%) indivíduos. Treze (40,63%) pacientes tiveram amigdalites, 9 (28,13%) apresentaram otites médias (OMAs ou agudizações de OMC) e 1 (3,13%) teve bronquiectasia infectada (Tabelas 3 e 4).

Tabela 3 - Frequência de infecções em 32 pacientes até o diagnóstico de ICV

Infecções	Número de pacientes (%)
Pneumonia	27 (84,38)
Sinusite	26 (81,25)
Amigdalite	13 (40,63)
Otite média	9 (28,13)
BQTi	1 (3,13)
Diarreia (aguda, aguda recorrente, crônica infecciosa)	13 (40,63)
Parasitose	6 (18,75)
Sepse	7 (21,88)
Infecções de pele e tecido subcutâneo	7 (21,88)
Infecções SNC (ME, abscesso)	5 (15,63)
ITU	5 (15,63)
Outras	16 (50)

Notas: BQTi = bronquiectasia infectada; ITU = infecção do trato urinário; SNC = sistema nervoso central; ME = meningite e/ou encefalite.

Tabela 4 - Número e tipo de infecções ocorridas até o diagnóstico de ICV em 32 casos do HCFMRP

P	OMA	RSA	PNM	BQTI	Am	ME	Dia	Par	ITU	P/SC	Sepse	Outras
1	0	2	4	0	1	0	CR	REP	0	2 (1 abscesso; 1 piодermite - ATB IV ambos)	0	4 (nefrite, hepatite A, caxumba e sarampo)
2	0	0	5	0	4	0	0	0	0	1 (impetigo -ATB tóxico)	0	1 (HSV labial)
3	3	0	8	0	0	0	3	0	3	2 (1 celulite; 1 piодermite - ATB IV ambos)	1 (ITU - <i>Klebsiella</i>)	5 (parvovirose, gengivostomatite herpética, úlcera oral infectada, candidíase oral, zoster)
4	REP	4	7	0	REP	0	2	4	0	1 (piодermite - ATB VO e IV)	0	0
5	0	REP	1	0	REP	0	4	0	1	0	0	1 (estomatite)
6	REP	REP	12	0	0	0	1	0	0	1 (impetigo - ATB tóxico)	1 (PNM)	1 (escabiose)
7	0	1	21	0	0	1 (bact. NE)	1	1	0	0	0	1 (conjuntivite - ATB tóxico)
8	REP	1	3	0	REP	0	REP	0	1	0	0	2 (HSV6 sistêmico, vulvovaginite)
9	0	19	0	0	REP	0	0	0	0	2 (2 celulites - ATB IV ambas)	0	0
10	0	7	0	0	REP	0	0	0	0	0	0	0
11	0	REP	9	0	0	1 (bact. NE)	0	0	0	0	0	1 (gonorreia)
12	0	REP	1	0	REP	0	0	0	0	0	0	0
13	REP	0	REP	1	0	0	REP	0	0	0	0	2 (varicela, caxumba)
14	0	REP	9	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (conjuntivites bacterianas)
15	0	1	19	0	REP	0	REP	0	0	1 (piодermite - ATB IV)	1 (PNM)	2 (1conjuntivite bacteriana membranosa, 1 monilíase oral)
16	0	0	2	0	0	2 (cripto-coco; nocardia)	0	0	0	0	1 (estafilococcia)	0
17	3	REP	2	0	0	1 (bact. gram +)	0	0	0	0	0	22 (20 laringites, 1 onicomicose, 1 molusco contagioso disseminado)
18	0	REP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	0	0	7	0	0	0	0	0	0	0	1 PNM - <i>S. pneumoniae</i>	2 (1 miocardite, 1 monilíase oral)
20	0	30	31	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21	0	REP	1	0	REP	0	0	0	1	0	1 (PNM - <i>S. pneumoniae</i>)	1 (apendicite supurada)
22	0	REP	3	0	REP	0	0	0	0	0	0	0
23	3	5	3	0	1	0	0	1	0	0	0	0
24	0	REP	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25	0	REP	2	0	0	1 (viral)	1	0	0	0	0	0
26	0	REP	REP	0	REP	0	0	0	0	0	0	0
27	REP	2	REP	0	0	0	REP	0	0	0	0	0
28	0	REP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
29	0	REP	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
30	0	0	26	0	0	0	REP	1	0	0	0	1 (apendicite gangrenosa)
31	0	1	6	0	0	0	0	0	1	0	0	1 (infecção de glândula salivar)
32	REP	1	18	0	0	0	0	1	0	0	1 (PNM - <i>S. pneumoniae</i> oxaR/penR)	0

Notas: P = paciente; OMA = nº otites médias agudas e/ou agudizações de otite média crônica; RSA = nº rinossinites agudas e/ou agudizações de rinossinite crônica; PNM = nº pneumonias; BQTI = nº bronquiectasias infectadas; Am = nº amigdalites; ME = nº meningites e/ou encefalites; Dia = nº episódios de diarreia infecciosa (ou presença de diarreia aguda de repetição ou crônica de causa infecciosa estabelecida); CR = diarreia crônica infecciosa; Par = nº parasitoses identificadas; ITU = nº infecções do trato urinário; P/SC = nº infecções de pele e/ou subcutâneo; Outras pré = nº outras infecções apresentadas até o momento do diagnóstico e quais; REP = infecções “de repetição” (presentes e descritas dessa maneira no prontuário, mas não quantificadas); ATB = antibiótico; IV = intravenoso; HSV = herpes simples vírus; BACT. NE = bacteriana não especificada; HSV6 = herpes simples vírus tipo 6; oxaR = oxacilina-resistente; penR = penicilina-resistente.

Em alguns estudos da literatura, pneumonia também foi a infecção mais comum nos pacientes até o diagnóstico de ICV, contudo ocorrendo em porcentagens variadas: 78% dos pacientes de Cunningham-Rundles e Bodian;³⁷ 87,5% dos de Salehzadeh et al⁸⁷ (de modo similar a este estudo) e apenas 31% dos de Oksenhendler et al,³⁸ por exemplo. Por outro lado, Quinti et al³² descreveram pneumonia em 49% dos pacientes e “bronquite aguda” em 62,9% dos casos, até o diagnóstico. Tais diferenças podem ser explicadas por diferentes critérios usados para o diagnóstico das infecções, lembrando que, em nosso estudo, a ocorrência de pneumonia pode ter sido superestimada, uma vez que foram incluídas infecções “relatadas” pelos pacientes, diagnosticadas em outros serviços de saúde.

Dentre 29 pacientes desta casuística cujas pneumonias foram quantificadas (pois em 3 casos havia apenas registro de “pneumonias de repetição” nos prontuários), somaram-se 210 episódios de pneumonia até o diagnóstico de ICV, perfazendo uma média de 7,2 pneumonias por paciente. Apesar da grande variação do número de pneumonias (de 0 a 31 episódios/paciente), 14 indivíduos tiveram 5 ou mais episódios (Figura 3).

Figura 3 - Número de pneumonias até o diagnóstico de ICV. Obs.: NQ = não quantificadas (presentes, mas registradas como “de repetição”).

“Sinusites de repetição” foram relatadas por 14 (43,75%) pacientes e “otites médias de repetição” por 6 (18,75%), prejudicando a quantificação dessas infecções (Tabela 4). É

importante ressaltar que alguns estudos relatam “sinusites e otites recorrentes e/ou crônicas” ao momento do diagnóstico da ICV e não expõem como foram realizados os diagnósticos de tais infecções, nem detalhes sobre a cronicidade.^{32,37} Quinti et al³² descreveram ocorrência de otite aguda em 38,4% dos pacientes (porcentagem maior que a deste estudo - 28,13%) e Oksenhendler et al³⁸ relataram 21% de pacientes com histórico de sinusite ao diagnóstico de ICV (porcentagem bem menor que a encontrada nesta casuística - 81,25%).

Diarreia de origem infecciosa (aguda, aguda recorrente ou crônica) foi observada em 13 (40,63%) pacientes desta casuística, mas na grande maioria dos casos não havia identificação etiológica. Através de exame parasitológico de fezes, identificou-se parasitose em 6 (18,75%) pacientes, sendo *Giardia lamblia* o parasita encontrado em 5 deles (em 1 de modo crônico, mesmo após uso de diversos antiparasitários, causando diarreia crônica) e *Ascaris lumbricoides* em 1 indivíduo (Tabelas 3 e 4).

Oksenhendler et al³⁸ observaram uma porcentagem similar - 47% (118 indivíduos) - de diarreia infecciosa dentre seus 252 pacientes, contudo identificaram o patógeno envolvido na maior parte dos casos, sendo que as espécies de *Giardia* foram as mais comumente encontradas (35 casos), apesar de também terem identificado *Campylobacter spp* e *Salmonella spp* com certa frequência (19 casos cada) e *Clostridium difficile* e *Yersinia enterocolitica* em menor número de casos. Outros autores também descrevem diarreia infecciosa como sendo frequente e *Giardia lamblia* como o principal agente envolvido nessas infecções em portadores de ICV.^{6,26,19,29,37-40} Já o *Ascaris lumbricoides* observado em 1 dos pacientes deste estudo não é geralmente relatado nos portadores de ICV.

Sete (21,88%) dos nossos pacientes apresentaram sepse (foco pulmonar em 5 e com identificação de *S. pneumoniae* em 3 deles), conforme observado nas Tabelas 3 e 4. Essa frequência foi maior que a observada por Quinti et al (0,9%)³² e Oksenhendler et al³⁸ (que observaram 3% de pacientes com sepse e/ou endocardite prévia ao diagnóstico de ICV); contudo aproximada dos 18,3% de Kokron et al,²⁶ em estudo com população brasileira (cidade de São Paulo).

Infecções do sistema nervoso central ocorreram em 5 (15,63%) pacientes (Tabelas 3 e 4): meningite bacteriana em 3 (9,4%), meningoencefalite viral em 1 (3,13%) e fúngica - neurocriptococose - em 1 (3,13%).

Este último paciente apresentou ainda um segundo processo infeccioso de SNC por microrganismo oportunista - abscesso cerebral por *Nocardia*. Devido a estas infecções

oportunistas pouco habituais em ICV, infecção pelo HIV (1 e/ou 2) foi afastada por técnica de PCR (reação em cadeia de polimerase) neste indivíduo. Curiosamente, este paciente não apresentava alterações quantitativas de linfócitos T CD4⁺, nem de linfócitos T CD8⁺, mas apenas células NK menores que o percentil 10 para idade. Análises funcionais celulares não foram realizadas, pois não são disponibilizadas rotineiramente pelos laboratórios do HCFMRP, impossibilitando melhor avaliação da imunidade celular desse indivíduo.

Apesar de não serem frequentes, infecções oportunistas já foram relatadas em portadores de ICV de algumas coortes, em proporções de 5%³⁷ a 6%,³⁸ sugerindo que defeitos de células T devam ser ativamente pesquisados nos pacientes e profilaxia apropriada seja considerada.

As meningoencefalites também foram mais frequentes em nosso estudo que na literatura. Quinti et al³² observaram meningite bacteriana em 1,3% dos pacientes; Oksenhendler et al³⁸ descreveram ocorrência de meningite em 6% dos indivíduos; Cunningham-Rundles e Bodian³⁷ relataram meningite bacteriana em 0,8% e encefalite fatal por sarampo em 0,4% de seus pacientes e Gathmann et al⁸ observaram meningoencefalite em apenas 4% de 902 pacientes de sua coorte (sendo que nos dois últimos estudos a frequência de infecções foi analisada de maneira cumulativa, sem separação entre antes e após diagnóstico de ICV). Abscesso cerebral por *Nocardia* e pulmonar por criptococos também foram descritos por Cunningham-Rundles e Bodian³⁷ em menos de 1% dos pacientes (para cada infecção).

Sete (21,88%) pacientes do HCFMRP tiveram infecções de pele e tecido subcutâneo e 5 (15,63%), de trato urinário (Tabelas 3 e 4). Apesar dessas infecções não serem tão frequentes em indivíduos com ICV, já foram descritas por outros autores. Infecções bacterianas de pele e subcutâneo foram reportadas por Kokron et al (em 8,5% dos pacientes);²⁶ Quinti et al (em 2,2% ao diagnóstico da ICV);³² Oksenhendler et al (2%)³⁸ e Cunningham-Rundles e Bodian (0,8%).³⁷ Webster et al,⁸⁹ relataram infecções recorrentes do trato urinário por *Ureaplasma urealyticum*; Quinti et al³² reportaram infecções urinárias em 7,1% de seus pacientes já ao diagnóstico de ICV e Kokron et al²⁶ em 14% de seus pacientes brasileiros, porcentagem similar à do nosso estudo.

Foram observadas ainda outras infecções em 16 (50%) pacientes desta casuística (Tabelas 3 e 4).

As complicações infecciosas agudas de maior ocorrência nos pacientes desta casuística até o momento do diagnóstico de ICV foram a supuração em otite média e o

derrame pleural, ocorridos ao menos uma vez em 8 e 5 pacientes, respectivamente. Sete (21,88%) pacientes já haviam evoluído com rinossinusite crônica e 1 (3,13%) com otite média crônica até o diagnóstico de ICV. Demais complicações encontram-se na Tabela 5.

Quinti et al³² relataram uma prevalência maior (36,6%) de RSC ao diagnóstico de ICV em seus 224 pacientes.

Tabela 5 - Complicações infecciosas em 32 pacientes até o diagnóstico de ICV

Complicação	Número de pacientes (%)
Supuração em otite média	8 (25)
Rinossinusite crônica	7 (21,88)
Derrame pleural (com necessidade de drenagem)	5 (15,63)
Complicação em apendicite (supurada e/ou gangrenosa)	2 (6,25)
Desnutrição crônica	2 (6,25)
Otite média crônica	1 (3,13)
Abcesso cervical por amigdalite	1 (3,13)
Necrose de pele por piodermite (com necessidade de enxerto por 2x)	1 (3,13)
Vasculite necrotizante pós infecciosa (levando a AVEi e necrose de extremidades de polpas digitais)	1 (3,13)
Aplasia de série vermelha por parvovirose	1 (3,13)
Integração de HSV6 ao DNA	1 (3,13)
Celulite periorbitária por sinusite	1 (3,13)
Monoartrite crônica (por artrite séptica por <i>S.aureus</i>)	1 (3,13)
Hepatite transinfecciosa (em sepse de foco pulmonar)	1 (3,13)
Abscesso cerebral (em infecção de SNC por <i>Nocardia</i>)	1 (3,13)
Miocardite (em sepse de foco pulmonar)	1 (3,13)
Crises convulsivas (pós encefalite viral)	1 (3,13)
Derrame pericárdico com “ <i>shaking heart</i> ” (em sepse de foco pulmonar, com necessidade de drenagem)	1 (3,13)

Notas: AVEi = acidente vascular encefálico isquêmico; HSV6 = herpes simples vírus tipo 6; SNC = sistema nervoso central. Obs.: integração de HSV6 ao DNA foi considerada devido ao vírus ter sido encontrado em todos os exames de reação em cadeia de polimerase realizados e de todos os materiais (urina, escarro, entre outros), cronicamente, mesmo em paciente assintomática, após tratada a infecção aguda e “*shaking heart*” foi definido no prontuário do paciente como “quadro de arritmia, instabilidade hemodinâmica e insuficiência cardíaca, devido a derrame pericárdico de grande volume”.

5.3.3 Internações por causa infecciosa até o diagnóstico de ICV

Vinte e oito (87,5%) indivíduos desta casuística necessitaram de internação hospitalar devido a infecções, para uso de antimicrobiano intravenoso. Destes, 11 (39,3%) foram internados por 3 ou 4 vezes; 8 (28,6%) por 1 ou 2 vezes e 7 (25%) por 5 ou mais vezes. Em 2 casos o número de internações não pode ser quantificado, já que nos registros médicos constava apenas a informação de “internações de repetição” ou “inúmeras” (Tabela 6). Três

pacientes (9,4%) desta casuística necessitaram de cuidados em unidade de terapia intensiva (UTI), por causa infecciosa (Tabela 6).

Tabela 6 - Internações por causa infecciosa até o diagnóstico de ICV

Paciente	Internações pré - tratamento (número e causa)	UTI pré - tratamento (número e causa)
1	3 (1 piodermite; 1 abscesso periamigdaliano; 1 PNM)	0
2	4 (PNMs)	0
3	9 (3 itus; 5 PNMs; 1 neutropenia febril)	0
4	3 (PNMs)	0
5	3 (2 infecções intestinais bacterianas; 1 RSC agudizada)	0
6	3 (PNMs)	0
7	NQ ("internações frequentes")	NQ ("por vezes em UTI")
8	2 (1 PNM bacteriana + pansinusite, evoluiu com pneumonite intersticial por hsv6, usando ATB e ganciclovir IV; 1 por reativação hsv6 - ganciclovir IV)	0
9	1 (celulite periorbitária)	0
10	0	0
11	5 (4 PNMs; 1 meningite bacteriana)	0
12	4 (3 RSAs; 1 PNM)	0
13	7 (6 PNMs; 1 BQT infectada)	0
14	9 (PNMs)	0
15	2 (1 PNM c/sepse e hepatite transinfeciosa ou medicamentosa; 1 infecção pele)	0
16	3 (1 criptocose - pulmonar + neuro; 1 recidiva do quadro em fase de manutenção; 1 nocardiose cerebral abscedada, que evoluiu com estafilococcia)	0
17	3 (1 meningite bacteriana; 2 PNMs)	0
18	0	0
19	6 (PNMs, em 1 teve sepse e miocardite)	0
20	NQ ("inúmeras, por PNM")	0
21	2 (1 PNM c/ DP e sepse, por <i>S.pneumoniae</i> ; 1 apendicite supurada)	0
22	4 (PNMs)	0
23	3 (PNMs)	0
24	7 (PNMs, C/ DP em 2 episódios)	0
25	1 (PNM bacteriana + encefalite viral)	1 (encefalite - sedação por crises convulsivas e hidantalização, com IOT)
26	1 (PNM)	0
27	3 (PNMs)	0
28	0	0
29	1 (prolongada - diarreia crônica grave, com hiperproliferação bacteriana intestinal, desnutrição e distúrbios hidroeletrólitos)	0
30	1 (apendicite gangrenosa, evoluiu com infecção de FO)	0
31	0	0
32	13 (PNMs)	1 PNM bilateral extensa, complicada com DP bilateral, D. pericárdico, IRA, "shaking heart", → UTI, dobuta, O ₂ máscara, drenagem de tórax e pericárdio - <i>S. Pneumoniae</i> oxa-R, pen-R)

Notas: UTI = unidade de terapia intensiva; PNM (s) = pneumonia (s); RSC = rinossinusite crônica; HSV6 = herpes simples vírus tipo 6; ATB = antibiótico; IV = intravenoso; RSA (s) = rinossinusite (s) aguda (s); DP = derrame pleural; IOT = intubação oro-traqueal; FO = ferida operatória; D. = derrame; IRA = insuficiência respiratória aguda; oxa-R = oxacilina-resistente; pen-R = penicilina-resistente.

Considerando os 30 pacientes cujas internações puderam ser quantificadas, a média do número de internações por paciente foi de 3,4 e a mediana de 3 (0 - 13). Além disso, um total

de 103 internações foi encontrado, sendo que os processos infecciosos do trato respiratório foram os que mais contribuíram para esse montante, correspondendo a 85 internações (82,5%). As infecções do trato gastrointestinal e do sistema nervoso central contribuíram com 5 (4,85%) internações cada (Figura 4). E dentre as infecções do trato respiratório, pneumonia foi a causa mais frequente, gerando 79 internações hospitalares (76,7% do total de internações).

Figura 4 - Distribuição das internações por sítio de infecção de 26 pacientes até o diagnóstico de ICV. Obs.: TR: trato respiratório. TGI: trato gastrointestinal. P/SC: pele e subcutâneo. TGU: trato genitourinário. Obs.: Dos 32 pacientes da casuística, 4 pacientes não haviam sido internados nenhuma vez e 2 não possuíam quantificação de internações (“internações de repetição”).

Esses dados enfatizam a grande morbidade da ICV, que traz prejuízos tanto à saúde dos indivíduos e sua qualidade de vida (inclusive com absenteísmo escolar e/ou no trabalho), quanto aos serviços de saúde pública, com altos custos devido ao grande número de internações hospitalares pelas infecções recorrentes.

5.4 Imunoglobulinas séricas ao diagnóstico

Todos os pacientes desta casuística apresentavam IgG sérica menor que o percentil 3 para idade no momento do diagnóstico em duas ou mais dosagens realizadas, em concordância com critérios diagnósticos recomendados pelo ICON.⁶ A mediana do nível sérico de IgG ao diagnóstico foi de 158,00 mg/dL (variação de 0,44 a 673,00 mg/dL) e a média de 217,88 mg/dL. A maioria dos pacientes (84,4%) apresentou níveis séricos menores que 450 mg/dL. Dezenove (59,4%) pacientes tiveram níveis menores que 200 mg/dL (Figura 5). Destes, 15 indivíduos tiveram níveis menores que 100 mg/dL.

Grandes estudos retrospectivos americanos e europeus sugerem que, apesar da grande heterogeneidade da síndrome, a maioria dos portadores de ICV tenha níveis séricos de IgG menores que 450 mg/dL, pois cerca de 85 a 94% de seus pacientes apresentaram essa característica ao diagnóstico, de modo semelhante ao nosso estudo.^{6,17,32,37,88} Cunningham-Rundles e Bodian³⁷ reportaram uma média de nível sérico de IgG de 246 mg/dL ao diagnóstico; Quinti et al,³² de 258,12 mg/dL e Salehzadeh et al,⁸⁷ de 272,91 mg/dL. Já Oksenhendler et al³⁸ relataram mediana de 230 mg/dL, sendo que 41% de seus pacientes apresentaram níveis séricos menores que 200 mg/dL ao diagnóstico.

Figura 5 - Imunoglobulina G sérica ao diagnóstico

Todos os pacientes do HCFMRP também apresentaram os níveis séricos de IgA e de IgM menores que o percentil 3 para a idade. A mediana do menor nível sérico de IgA ao diagnóstico foi de 10,15 mg/dL (3,2 - 58,4), sendo que em 17 (53,13 %) pacientes era menor que 11 mg/dL. E a mediana do menor nível sérico de IgM foi de 17 mg/dL (0,5 - 117), sendo que em 16 (50%) indivíduos era menor que 17 mg/dL (Tabela 7).

De acordo com a literatura, os níveis séricos de IgA são baixos ou indetectáveis na maioria dos pacientes com ICV,^{6,17} sendo que a mediana do nível sérico de IgA ao diagnóstico variou de 5,5 a 14 mg/dL segundo alguns autores.^{37,38,87} A maioria (70%) dos pacientes de Cunningham-Rundles e Bodian³⁷ apresentou nível sérico menor que 10 mg/dL, proporção maior que a aqui encontrada. No que diz respeito aos níveis séricos de IgM, os mesmos estudos citados acima^{37,38,87} encontraram mediana que variou de 22 a 28,5 mg/dL, valores maiores do que a mediana dos pacientes de nosso estudo. Já foi reportado que os níveis de IgM são mais variáveis, podendo ser baixos, normais ou até elevados.^{6,17}

Tabela 7 - Média e mediana dos níveis séricos de imunoglobulinas ao diagnóstico de ICV em 32 pacientes

	Média (mg/dL)	Mediana (mg/dL)	Varição (mg/dL)
IgG	217,88	158	0,44 - 673
IgA	18,18	10,15	3,2 - 58,4
IgM	18,12	17	0,5 - 117

Nota: Todos os pacientes apresentavam níveis séricos de IgG, IgA e IgM menores que o percentil 3 para idade.

5.5 Imunofenotipagem

A análise quantitativa das populações celulares CD19⁺ (células B), CD3⁺CD4⁺ (linfócitos T auxiliar - Ta) e CD3⁺CD8⁺ (linfócitos T citóxico - Tc) foi obtida de 30 indivíduos que haviam realizado ao menos uma imunofenotipagem. A quantificação de CD3⁺CD16⁺CD56⁺ (células NK) só foi realizada em 18 destes indivíduos. Dois pacientes da casuística não compareceram para coleta de imunofenotipagem.

Anormalidades de células B foram frequentes: 22 pacientes (73,33%) apresentaram número absoluto destas células menor que o percentil 10 para idade. Em relação à

porcentagem, a variação encontrada foi de 1 a 16%. Onze (36,7%) pacientes apresentaram porcentagens reduzidas (de 1 a 6%), sendo que somente 1 deles (3,3%) apresentou apenas 1% de células B. A mediana do número absoluto foi de 148 células B/mm³ (27 - 679).

Segundo a literatura, o número de células B na ICV é bastante variável, podendo ser normal, baixo ou até elevado.^{6,17,88} Chapel et al⁸⁸ reportaram redução do número de células B (1-6%) em 12% de seus pacientes (proporção de pacientes menor que a de nosso estudo), aumento (>17%) em 24% (não observado em nenhum de nossos pacientes), níveis indetectáveis (<1%) em 12% (também não observados em nossa casuística) e normais na maioria dos seus pacientes.

Atualmente, sugere-se ainda que a diferenciação dos subtipos de células B por imunofenotipagem (divisão entre células B de memória, transitórias, dentre outras) seja realizada nos portadores de ICV, já que os níveis de algumas dessas células estariam mais relacionados a certas manifestações clínicas dos indivíduos (linfoproliferação, autoimunidade, dentre outros)^{6,90,91}. Essa análise não está disponível de modo rotineiro no HCFMRP e não foi realizada em nenhum dos pacientes.

Alterações quantitativas de linfócitos T e células NK também foram observadas em nossos pacientes.

Decréscimo do número absoluto de linfócitos T CD4⁺ para valor menor que o percentil 10 para idade foi detectado em 12 (40%) pacientes e aumento para valor maior que percentil 90 para idade em 3 (10%). A mediana foi de 338,5 células/mm³ (com pequena variação total, independentemente da idade, de 324 a 354 células/mm³). Resnick et al³⁰ descreveram redução de linfócitos Ta em 29% de seus pacientes, além de resposta proliferativa anormal a mitógenos em metade de sua coorte. Redução do número de células T CD4⁺ *naive* e T reguladoras (subtipos de células T CD4⁺) também já foram relatados em portadores de ICV e parecem estar relacionadas com a patogênese das diversas complicações clínicas desses pacientes, como as inflamatórias e autoimunes.⁹²⁻⁹⁵ A pesquisa de marcadores destes subtipos de células Ta também não foi realizada nos pacientes do HCFMRP.

Com relação ao número absoluto de linfócitos T CD8⁺, a mediana foi de 677,5 células/mm³ (748 - 1924) nesta casuística, sendo que 3 (10%) pacientes apresentaram valor menor que o percentil 10 e 13 indivíduos (43,3%) apresentaram valor maior que o percentil 90 para idade.

Relação CD4/CD8 menor que 1 foi encontrada em 53,33% (16) dos pacientes

avaliados, devido à redução de linfócitos T CD4⁺, aumento de linfócitos T CD8⁺ ou ambos, proporção similar à encontrada por Kokron et al²⁶ (56%) e por Salehzadeh et al⁸⁶ (45,8%).

A mediana do número absoluto de células NK (para os 18 indivíduos) foi de 128 células/mm³ (32 - 640), sendo que 10 (55,56%) pacientes apresentaram número menor que o percentil 10 para idade. Redução de células NK circulantes já havia sido observada por Aspalter et al.⁹⁶

A Tabela 8 representa a distribuição do número absoluto de células B, Ta, Tc e NK nos indivíduos desta casuística que foram avaliados para tais subpopulações celulares.

Tabela 8 - Perfil imunofenotípico de pacientes com ICV do HCFMRP (número absoluto de células/mm³).

Célula	N	Mínimo	Q1	Mediana	Q3	Máximo	Média
T CD4 ⁺	30	324,00	331,50	338,50	346,50	354,00	338,97
T CD8 ⁺	30	175,00	459,00	677,50	980,00	1924,00	748,03
B	30	27,00	61,00	148,00	206,00	679,00	164,53
NK	18	32,00	76,00	128,00	374,00	640,00	219,56

Notas: T CD4⁺ = linfócitos T auxiliares; T CD8⁺ = linfócitos T citotóxicos; B = células B (CD19⁺); NK = células *natural killer* (CD3⁺CD16⁺CD56⁺); N = número de pacientes avaliados; Q1 = primeiro quartil; Q3 = terceiro quartil.

5.6. Impacto da terapia de reposição de imunoglobulina humana

Foram analisadas as manifestações clínicas infecciosas nos primeiros 12 meses de uso regular da TRIG de 29 pacientes desta casuística. Estes foram considerados o total da amostra (100% dos casos) para análise dos dados em relação à eficácia da TRIG. Os 3 demais ainda não haviam iniciado o tratamento até setembro de 2016, pois eram casos novos nos ambulatorios e aguardavam resultados de alguns exames.

Dos 29 indivíduos analisados, 1 paciente recebeu a TRIG por via IM no primeiro ano do tratamento (paciente mais velho, que iniciou tratamento antes da criação do Serviço de Alergia e Imunologia da Clínica Médica). Todos os demais fizeram uso de imunoglobulina humana por via IV no período analisado.

A dose média inicial de imunoglobulina humana utilizada foi de 403,4 mg/kg/dose em intervalos de 3 a 4 semanas (na maioria das vezes 4). Somente 2 pacientes adultos, que ao início eram acompanhados por outras especialidades médicas do HCFMRP pois ainda não existia o IDPA, receberam doses iniciais menores que 400 mg/kg (100 mg/kg/dose a cada 2 semanas por via IM e 200 mg/kg/dose a cada 4 semanas por via IV).

O impacto da TRIG na frequência de infecções pode ser observado na Tabela 9. As maiores reduções foram observadas dentre as pneumonias e rinossinusites.

Tabela 9 - Comparação entre infecções ocorridas em portadores de ICV: antes deste diagnóstico e durante primeiro ano de uso regular da terapia de reposição de imunoglobulina humana (TRIG)

Tipo de infecção	% (nº de pacientes) pré -TRIG n = 32	% (nº pacientes) pós -TRIG (1º ano de uso regular) n = 29
Pneumonia	84,38 (27)	13,79 (4)
Sinusite	81,25 (26)	37,93 (11)
Amigdalite	40,63 (13)	10,34 (3)
Otite média	28,13 (9)	3,45 (1)
BQTi	3,13 (1)	20,69 (6)
Diarreia (aguda, aguda recorrente, crônica infecciosa)	40,63 (13)	27,59 (8)
Parasitose	18,75 (6)	17,24 (5)
Sepse	21,88 (7)	3,45 (1)
Infecções de pele e tecido subcutâneo	21,88 (7)	0
Infecções SNC (ME, abscesso)	15,63 (5)	0
ITU	15,63 (5)	3,45 (1)
Outras infecções	50,00 (16)	6,9 (2)

Notas: BQTi = bronquiectasia infectada; ITU = infecção do trato urinário; SNC = sistema nervoso central; ME = meningite e/ou encefalite.

As infecções do trato respiratório continuaram sendo as mais frequentes, porém dentre elas pneumonia deixou de ser o principal tipo, ocorrendo em apenas 13,79% dos indivíduos no período de tratamento analisado, em contraste aos 84,38% de antes da TRIG (Tabela 9). Além disso, a média de episódios de pneumonia por paciente era de 7,2 antes da TRIG e passou a ser de 0,2 (variando de 0 a 3) após iniciado o tratamento.

A ocorrência de rinossinusite, mesmo sendo a infecção mais frequente no período pós-TRIG, também sofreu redução, assim como ocorreu com as amigdalites e otites médias (Tabela 9). Enquanto 14 (43,75%) indivíduos referiram “sinusites de repetição” ao diagnóstico de ICV, a média de rinossinusites no período pós-TRIG foi de 0,8 infecções por paciente (variando de 0 a 5). Seis (18,75%) pacientes apresentaram “otites de repetição” antes

do tratamento e 1 paciente apresentou 1 única OMA no período pós-TRIG (Tabelas 4 e 10).

Tabela 10 - Número e tipo de infecções ocorridas durante o primeiro ano de uso regular de TRIG em portadores de ICV do HCFMRP

P	OMA	RSA	PNM	BQTi	Am	ME	Dia	Par	ITU	P/SC	Sepse	Outras
1	0	0	0	0	0	0	CR (até 6º mês)	CR* (até 6º mês)	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (foco: PNM)	8 (<i>tinea pedis</i> ; monilíase perineal; HSV - 6x)
4	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5		2	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0
6	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
8	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
10	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
11	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	0	2	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
13	0	0	0	2	0	0	1	1	0	0	0	1 (artrite - atípico?)
14	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
15	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
18	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
19	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
20	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
21	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
22	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
23	0	1	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0
24	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0
25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
26	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
27	0	0	0	0	0	0	CR*	CR*	0	0	0	0
28	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#
29	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0
31	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
32	0	3	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0

Notas: P = paciente; OMA = nº otites médias agudas e/ou agudizações de otite média crônica; RSA = nº rinossinusites agudas e/ou agudizações de rinossinusite crônica; PNM = nº pneumonias; BQTi = nº bronquiectasias infectadas; Am = nº amigdalites; ME = nº meningites e/ou encefalites; Dia = nº episódios de diarreia infecciosa (ou presença de diarreia aguda de repetição ou crônica de causa infecciosa estabelecida); Par = nº parasitoses identificadas; ITU = nº infecções do trato urinário; P/SC = nº infecções de pele e/ou subcutâneo; Outras = nº outras infecções apresentadas nos primeiros 12 meses de uso regular da terapia de reposição de imunoglobulina humana (TRIG); CR = crônica; HSV = herpes simples vírus; * pacientes com giardíase crônica sintomática (diarreia crônica); # paciente(s) não havia(m) iniciado TRIG até a data da última revisão dos prontuários médicos; ? artrite foi considerada como provavelmente devida a germe atípico pela resposta a macrolídeo.

A frequência de bronquiectasias infectadas aumentou de 3,13% para 20,69% (Tabela 9). Contudo, na interpretação deste dado deve-se levar em consideração que provavelmente

algumas bronquiectasias infectadas anteriores ao início da TRIG devem ter sido erroneamente diagnosticadas como “pneumonias”, pelo desconhecimento da complicação estrutural pulmonar presente (10 pacientes já tinham bronquiectasia ao diagnóstico da ICV).

Diarreia crônica de origem infecciosa foi documentada em 2 (6,9%) pacientes no período pós-TRIG (Tabela 10), em ambos devido a giardíase. Um deles já possuía essa manifestação ao diagnóstico de ICV e a manteve até o 6º mês da TRIG, com resolução dos sintomas e negatização dos exames parasitológicos de fezes (antiparasitários também foram usados). O outro paciente não apresentava tal queixa ao seu diagnóstico de ICV e diarreia crônica surgiu já ao início de seu tratamento. Desde então *Giardia lamblia* passou a ser identificada persistentemente nos exames parasitológicos de fezes, apesar de diversos antiparasitários utilizados, persistindo com a infecção crônica até seu último contato com o HCFMRP.

Giardíase refratária, assim como outras infecções intestinais (também observadas em nossos pacientes), podem ser encontradas em portadores de ICV, mesmo em uso regular de TRIG,^{32,37} já que as formulações de imunoglobulina humana repõem basicamente IgG e não contém quantidades significativas de IgA, principal anticorpo secretório envolvido na resposta intraluminal a patógenos intestinais e que se encontra deficiente na maioria desses indivíduos (no caso desta casuística, em todos).

Com relação à sepse, que antes da TRIG foi observada em 21,88% dos pacientes, no período pós-TRIG a mesma ocorreu em apenas 1(3,45%) paciente e que havia recebido uma única dose de imunoglobulina humana até então (Tabela 9). Este paciente evoluiu com vasculite necrotizante pós-infecciosa, única complicação infecciosa aguda observada no período pós-TRIG desta população estudada. Tal paciente apresentava, também, neutropenia persistente como comorbidade, já presente desde o diagnóstico de ICV.

Infecções do trato urinário ocorreram em 15,63% dos pacientes antes do diagnóstico e somente em 3,45% no período pós-TRIG (Tabela 9).

Nenhum paciente apresentou infecção de sistema nervoso central ou pele e/ou subcutâneo após o início da TRIG.

Enquanto metade dos pacientes havia apresentado pelo menos um outro tipo de infecção antes do diagnóstico de ICV, apenas 6,9% as tiveram no período pós-TRIG (Tabelas 3, 4, 9 e 10).

Nenhum dos pacientes apresentou derrame pleural ou supuração de otite ou qualquer outra complicação infecciosa aguda no período pós-TRIG analisado, com exceção da vasculite necrotizante descrita acima.

Em relação às complicações infecciosas crônicas como RSC e OMC, não foram diagnosticados novos casos (além dos já presentes ao diagnóstico de ICV) durante o primeiro ano de TRIG.

No que diz respeito às internações hospitalares por infecção, enquanto 87,5% dos pacientes (28 dos 32) haviam sido internados ao menos 1 vez até o diagnóstico de ICV, apenas 6,9% (2 de 29) foram internados durante os primeiros 12 meses de uso regular da TRIG.

Até o diagnóstico da imunodeficiência, somaram-se 103 internações em 30 pacientes; e somente 2 pacientes foram internados no primeiro ano de TRIG, dentre os 29 indivíduos em tratamento. As causas destas internações foram: bronquiectasia infectada (tratamento de *Pseudomonas aeruginosa*) em 1 dos indivíduos e pneumonia complicada com sepse e vasculite necrotizante pós-infecciosa (necessitando de cuidados em UTI) no outro paciente. Este último paciente havia recebido uma única dose de imunoglobulina humana até a infecção. Com relação à necessidade de internação em UTI, a TRIG representou impacto na redução de 9,4% para 3,4%.

A dose média de imunoglobulina humana no décimo segundo mês de tratamento foi de 448,27 mg/kg/mês, realizados a cada 3 ou 4 semanas (a exceção foi 1 paciente, que recebia imunoglobulina por via IM, cujos intervalos permaneceram de 2 semanas). Nove (31%) pacientes necessitaram de aumento de dose, em relação à inicial, para melhor controle de infecções ou comorbidades não infecciosas. Isso enfatiza a necessidade de individualização da dose e de vigilância constante desses pacientes.^{6,17,19,73,74}

A TRIG é o tratamento padrão da ICV^{2,6} há mais de 30 anos¹⁷ e tem como objetivo principal diminuir a morbimortalidade associada a infecções recorrentes.^{6,17,19} Inicialmente de uso intramuscular, esta via foi abandonada assim que preparações mais seguras de imunoglobulinas IV e SC surgiram.¹⁷ Ambas as preparações (IVIG e SCIG) são eficazes na redução de infecções bacterianas graves, principalmente pneumonias e outras ameaçadoras à vida, como sepse e meningoencefalites.^{73,74,79,97-99}

Em acordo com a literatura, também observamos redução destas infecções no período pós-TRIG, bem como na ocorrência de outras infecções como otite, amigdalite, ITU, P/SC e

rinossinusite, embora esta última ainda tenha ocorrido em grande número de indivíduos no pós-TRIG (cerca de 38%). Tem sido demonstrada uma dificuldade de controle de episódios recorrentes de sinusite, mesmo com doses maiores de IVIG.¹⁰⁰ A razão para a permanência de RSC com exacerbações em portadores de IDP, apesar da TRIG, ainda não é completamente conhecida, mas tem sido sugerido que possa estar relacionada à não restauração de anticorpos IgA e IgM na superfície da mucosa nasal.¹⁰¹

5.7 Manifestações não infecciosas (comorbidades) da ICV

O tempo médio de seguimento dos portadores de ICV nos ambulatórios de imunologia do HCFMRP foi de 8,2 anos (variando de 3 meses a 27 anos). E a presença de manifestações não infecciosas foi pesquisada durante todo o período de seguimento de cada um dos pacientes, até setembro de 2016.

De modo similar ao reportado em grandes casuísticas de pacientes com ICV,^{8,32,37,38} um amplo espectro de condições clínicas associadas (como doenças autoimunes, gastrointestinais, hiperplasia linfóide, doença pulmonar crônica, tumores, dentre outras) foi encontrado neste estudo.

As comorbidades foram muito frequentes nesta casuística, sendo que apenas 1 (3,13%) paciente não as desenvolveu até seu último contato com o HCFMRP. Todos os demais 31 (96,88%) indivíduos evoluíram com, no mínimo, uma manifestação não infecciosa ao longo de suas vidas. Vinte e nove pacientes apresentaram 2 ou mais comorbidades.

Essa foi a maior diferença encontrada entre nosso estudo e a literatura, pois enquanto apenas 1 (3,13%) de nossos pacientes tinha infecções recorrentes como única manifestação da doença, um estudo multicêntrico europeu reportou prevalência de 14 a 79% de indivíduos exclusivamente com infecções.⁸⁸ Entretanto, diferentes prevalências podem ser encontradas devido a metodologias divergentes no modo de estudo dos pacientes. Além disso, as comorbidades não infecciosas estão se tornando cada vez mais evidentes em consequência do tratamento com reposição de imunoglobulina humana, o que tem aumentado a sobrevida dos pacientes. Embora a prevalência seja variável, essas complicações são descritas em todas as coortes pesquisadas.

Em nosso estudo, hiperplasia linfoide e doença pulmonar crônica foram as comorbidades mais frequentes, tendo sido observadas em 17 (53,13%) e 16 (50%) pacientes, respectivamente (Tabela 11).

Tabela 11 - Prevalência de comorbidades não infecciosas em 32 pacientes com ICV

Comorbidade	N [#]	%
Hiperplasia linfoide	17	53,13
Doença pulmonar crônica	16	50
Doenças alérgicas	15	46,88
Doenças gastrointestinais*	13	40,63
Doenças hematológicas**	8	25
Doenças autoimunes	7	21,88
Malignidade	2	6,25
Doença granulomatosa	1	3,13
Outras	18	56,25

Notas: N = número de pacientes; # = a maioria dos pacientes apresentou mais de uma comorbidades; * = não estão incluídas doença inflamatória intestinal e colangite esclerosante primária de pequenos ductos, que foram incluídas dentre as autoimunes; ** = não está incluída anemia hemolítica autoimune, que foi incluída dentre as autoimunes.

5.7.1 Doença pulmonar crônica

Do total de 16 (50%) pacientes deste estudo com doença pulmonar crônica (sendo que 34,4% já as apresentavam ao diagnóstico de ICV), bronquiectasias foram documentadas em 15 (46,88%), todos eles com passado de pneumonia (de 2 a 31 episódios por paciente), sendo que 10 (31,25%) pacientes já as apresentavam ao diagnóstico de ICV e os demais evoluíram com a complicação ao longo dos anos, mesmo em uso de TRIG. Outras manifestações encontradas foram GLILD (6,25%) e micronódulos pulmonares, de causa indefinida (Tabela 12).

Bronquiectasias são um achado comum na ICV.^{6,43,44,45} Foram encontradas em 37% dos pacientes de Oksenhendler et al³⁸ (14% já ao diagnóstico); 29% dos de Quinti et al³² (25% já ao diagnóstico) e 23% dos de Gathmann et al.⁸ Mas podem ser encontradas em até 79% dos portadores de ICV, conforme uma revisão elaborada a partir de 26 estudos.¹⁰² No Brasil, 2 casuísticas documentaram prevalência de BQT de 53%²⁷ e 63%.¹⁰³ Frente a esses dados, a prevalência de BQT encontrada neste estudo (cerca de 47%) está de acordo com demais coortes e estudos realizados.

Possivelmente, o atraso para o diagnóstico da imunodeficiência foi uma das razões da alta prevalência (34,4%) de doença pulmonar crônica já ao diagnóstico de ICV, mas essa prevalência foi similar à encontrada por Quinti et al³² (34,2%), por exemplo. Infelizmente, o número de pacientes com essa complicação ainda aumentou ao longo do seguimento (50%), apesar do controle das pneumonias com adequada reposição de imunoglobulina humana, provavelmente devido à continuidade do processo inflamatório pulmonar, comum na ICV, causando alterações obstrutivas e restritivas.^{6,32,88,98}

Tabela 12 - Doença pulmonar crônica em 32 pacientes com ICV

Tipo	% ao DX de ICV (N)	% após o DX de ICV (N)	% Total (N)
BQT*	31,25 (10)	15,63 (5)	48,88 (15)*
GLILD*	3,125 (1)	3,125 (1)	6,25 (2)*
Micronódulos A/E	0	3,125 (1)	3,125 (1)

Notas: DX = diagnóstico; N = número de pacientes; BQT = bronquiectasias; A/E = a esclarecer (permaneciam em investigação até a realização deste estudo); * = 2 pacientes apresentaram BQT e GLILD. Total de 16 pacientes com doença pulmonar crônica (50%).

5.7.2 Doença granulomatosa

Foi documentada em apenas 1 (3,13%) paciente com linfadenopatia generalizada, presente já ao diagnóstico ICV, prevalência menor que a descrita pela literatura (8-22%).⁵³⁻⁶⁰ Provavelmente os dados de nosso estudo estão subestimados devido ao baixo número de biópsias realizadas nos pacientes.

5.7.3 Autoimunidade

Foi encontrada autoimunidade em 7 (21,88%) pacientes (4 do sexo masculino e 3 do sexo feminino) desta casuística, sendo que em 2 (sexo masculino) esse foi o primeiro sintoma da ICV, presente ainda na infância (Tabela 2). Um adulto de sexo masculino apresentou associação de 3 doenças autoimunes (colangite esclerosante primária, hipotireoidismo e síndrome Sicca, ou ceratoconjuntivite seca) e uma adolescente, de 2 (doença de Crohn e

síndrome Sicca). As manifestações autoimunes mais comuns em nossos pacientes foram o hipotireoidismo, seguido da ceratoconjuntivite seca, conforme Tabela 13.

Comorbidades autoimunes são relatadas como frequentes na ICV, ocorrendo em cerca de 25 a 30% dos pacientes,^{8,19,61} podendo inclusive ser uma das primeiras manifestações da doença, conforme mostrado por Quinti et al³² e também observado neste estudo. Além disso, ressalta-se que a prevalência de autoimunidade aqui encontrada pode estar subestimada, já que a maioria dos casos de citopenia não possuía diagnóstico definido em prontuário médico e por isso não foram incluídos neste grupo de manifestações (as citopenias são reportadas como as principais manifestações autoimunes da ICV).^{38,62-65}

Tabela 13 - Autoimunidade em 32 pacientes com ICV

Tipo	% ao DX de ICV (N)	% após o DX de ICV (N)	% Total (N)
Alopecia areata	3,13 (1)	0	3,13 (1)
AIJ	3,13 (1)	0	3,13 (1)
AHAI	3,13 (1)	0	3,13 (1)
Colangite esclerosante primária de pequenos ductos ^a	3,13 (1)	0	3,13 (1) ^a
Doença de Crohn ^b	0	3,13 (1)	3,13 (1) ^b
Ceratoconjuntivite seca (síndrome Sicca) ^{ab}	0	6,25 (2) ^{ab}	6,25 (2) ^{ab}
Hipotireoidismo ^a	3,13 (1)	6,25 (2) ^a	9,38 (3) ^a

Notas: DX = diagnóstico; N = número de pacientes; AIJ = artrite idiopática juvenil; AHAI = anemia hemolítica autoimune; ^a e ^b = 2 pacientes apresentaram associação de processos autoimunes. Total de 7 pacientes com autoimunidade (21,88%).

5.7.4 Doenças hematológicas

Manifestações hematológicas (não referidas como autoimunes nos registros médicos) foram observadas em 8 (25%) pacientes. Citopenias de causa indefinida corresponderam a 7 desses casos. Neutropenia persistente foi documentada em 4 (12,5%) indivíduos, sendo necessário uso regular de fator estimulador de colônias de granulócitos em 3 pacientes. Um paciente apresentou episódio agudo de pancitopenia, sem febre associada ou outros sinais de infecção ativa, cuja investigação descartou malignidade. Evoluiu com resolução espontânea do quadro à época (Tabela 14).

Hiperesplenismo (sequestro esplênico) é uma possível causa para as citopenias que permaneciam sem diagnóstico. Entretanto, autoimunidade não pode ser descartada, pois como

os pacientes são hipogamaglobulinêmicos, a identificação de marcadores sorológicos de autoimunidade, geralmente anticorpos da classe IgG, fica prejudicada.

Tabela 14 - Doenças hematológicas em 32 pacientes com ICV

Tipo	% ao DX de ICV (N)	% após o DX de ICV (N)	% Total (N)
Neutropenia persistente (de causa indefinida)	9,38 (3)	3,13 (1)	12,5 (4)
PTI aguda *	3,125 (1)*	3,125 (1)	6,25 (2)*
Pancitopenia (aguda e transitória)*	0	3,125 (1)*	3,125 (1)*
Plaquetopenia secundária a hiperesplenismo	0	3,125 (1)	3,125 (1)
Talassemia minor (traço talassêmico)	3,125 (1)	0	3,125 (1)

Notas: DX = diagnóstico; N = número de pacientes; PTI = púrpura trombocitopênica idiopática; * = 1 paciente apresentou 2 manifestações hematológicas em tempos diferentes. Total de 8 pacientes (25%) com alteração hematológica de causa indefinida.

5.7.5 Doenças gastrointestinais

Treze (40,63%) pacientes desta casuística evoluíram com manifestações do trato gastrointestinal ao longo da vida, sendo as hepatopatias as mais frequentes dentre elas (21,88%), seguidas da diarreia crônica não infecciosa (15,63%), como pode ser observado na Tabela 15. Dois pacientes com diarreia crônica apresentaram resolução dos sintomas durante o primeiro ano de uso da TRIG: um com enteropatia grave, má absorção, distúrbios hidroeletrólíticos e necessidade de nutrição parenteral (ao 11^o mês) e um cuja causa permaneceu indefinida (ao 6^o mês). Os demais pacientes persistiram com o quadro.

Diversas manifestações gastrointestinais têm sido descritas em pacientes com ICV, mas elas variam em prevalência na literatura, conforme a maneira que foram estudadas. A prevalência de diarreia crônica (15,6%) em nosso estudo foi menor que a encontrada em alguns estudos, mas Oksenhendler et al³⁸ incluíram casos decorrentes de granulomatose intestinal em seus 23% e Quinti et al³² incluíram causas infecciosas e granulomatose dentre seus 36,4%. Já Gathman et al⁸ reportaram alguma forma de enteropatia em 9% de sua coorte multicêntrica, mas não as caracterizaram detalhadamente. Além disso, diarreia crônica por doença autoimune não foi incluída em nossa casuística.

Desconsiderando os casos de esteatose hepática (sem outras alterações), hepatite foi

encontrada em 4 (12,5%) de nossos pacientes, porcentagem similar aos 11,9% observados por Cunningham-Rundles e Bodian.³⁷ Contudo, estes incluíram hepatite infecciosa (tipo C) e autoimune dentre seus casos, prejudicando melhor comparação.

Tabela 15 - Manifestações do trato gastrointestinal em 32 pacientes com ICV

Tipo	% ao DX de ICV (N)	% após o DX de ICV (N)	% Total (N)
Doenças hepáticas			21,88 (7)
- esteatohepatite não-alcóolica (NASH)		3,13 (1)	- 3,13 (1)
- hepatite crônica inespecífica		3,13 (1)	- 3,13 (1)
- hepatite crônica A/E		6,25 (2)	- 6,25 (2)
- esteatose hepática ^a	3,13 (1) ^a	6,25 (2)	- 9,38 (3) ^a
Diarreia crônica			15,63 (5)
- enteropatia com má absorção (necessidade de nutrição parenteral)	3,13 (1)		- 3,13 (1)
- colite inespecífica (com hiperplasia nodular linfóide)		3,13 (1)	- 3,13 (1)
- intolerância à lactose		3,13 (1)	- 3,13 (1)
- A/E ^b	3,13 (1) ^b	3,13 (1)	- 6,25 (2) ^b
Esogafogastroduodenite		3,13 (1)	3,13 (1)
Doença diverticular forma hipertônica ^a	3,13 (1)		3,13 (1)^a
Gastropatia hipertensiva ^b		3,13 (1)	3,13 (1)^b

Notas: DX = diagnóstico; N = número de pacientes; A/E = a esclarecer (em investigação ou com diagnóstico indefinido); ^a e ^b = 2 pacientes apresentaram 2 manifestações gastrointestinais. Total de 13 pacientes (40,63%) com doenças gastrointestinais. Obs.: não foram incluídas doenças gastrointestinais autoimunes.

5.7.6 Doenças alérgicas

Foi encontrada uma prevalência de doenças alérgicas de 46,88% (15 indivíduos) nesta população estudada. Tais manifestações foram: rinite alérgica, asma, farmacodermia e dermatite de contato (Tabela 16). Não foram observadas dermatite atópica, alergia alimentar e conjuntivite alérgica.

A prevalência de asma (12,5%) e rinite alérgica (40,63%) foi maior que recentes estudos em alergias respiratórias na ICV, que mostraram 6,5% de asma⁶⁸ e 5,6% de rinite alérgica⁶⁹ nesses pacientes. Contudo, tais estudos consideraram exclusivamente casos com documentação de sensibilização a aeroalérgenos (através de imunoglobulina E - IgE - específica aumentada), enquanto nesta casuística incluímos todos os indivíduos com história clínica compatível, já que nenhum possuía dosagens de IgE específicas e raros tinham prick teste.

Tabela 16 - Doenças alérgicas em 32 pacientes com ICV

Tipo	% ao DX de ICV (N)	% após o DX de ICV (N)	%Total (N)
Rinite alérgica *	40,63 (13)		40,63 (13)*
Asma *	12,5 (4)		12,5 (4)*
Farmacodermia *	9,38(3)	3,13 (1)	12,5 (4)*
Dermatite de contato *	3,13 (1)		3,13 (1)*

Notas: DX = diagnóstico; N = número de pacientes; * = total de 15 pacientes com doenças alérgicas, sendo que 6 possuíam mais de 1 doença (2 com RA e asma; 2 com RA, asma e farmacodermia; 1 com RA e dermatite de contato; 1 com RA e farmacodermia).

5.7.7 Hiperplasia linfoide

A prevalência de hiperplasia linfoide nesta população foi de 53,13% (17 indivíduos, distribuídos por um ou mais órgãos comprometidos conforme a Tabela 17), predominando a esplenomegalia isolada (25%).

Encontramos uma prevalência de hiperplasia linfoide maior que a observada por autores de outros países, os quais reportaram 20% a 26% de pacientes afetados por essa comorbidade;^{8,66,67} entretanto similar à de casuísticas brasileiras, que mostraram prevalência variando de 31% a cerca de 50%, nas quais a esplenomegalia também foi predominante.^{27,103,104}

Tabela 17 - Hiperplasia linfoide em 32 pacientes com ICV

Tipo	% ao DX de ICV(N)	% após o DX de ICV(N)	% Total (N)
Esplenomegalia isolada	6,25 (2)	18,75 (6)	25 (8)
Hepatoesplenomegalia e linfadenomegalia	15,62 (5)	3,13 (1)	18,75 (6)
Hepatoesplenomegalia		6,25 (2)	6,25 (2)
Linfadenomegalia	3,13 (1)		3,13 (1)

Notas: DX = diagnóstico; N = número de pacientes. Total de 17 pacientes com hiperplasia linfoide (53,13%).

5.7.8 Malignidade

Dois (6,25%) indivíduos deste estudo evoluíram com neoplasia: 1 (3,13%) com carcinoma basocelular de face, tratado com exérese e 1 (3,13%) com tumor maligno de seio

endodérmico, de localização retroperitoneal, que exigiu quimioterapia pré-cirúrgica, exérese de tumor associada a nefrectomia esquerda.

A prevalência de malignidade em pacientes com ICV variou de 6% a 17% em diferentes estudos pesquisados,^{8,32,37,38,88,105,106} sendo que em estudos brasileiros variou de 6% a 10%,^{26,27,103} dado semelhante ao encontrado em nosso estudo.

5.7.9 Outras comorbidades

Dezoito (56,25%) pacientes apresentaram outras manifestações não infecciosas. Drusas de papila ocular foram documentadas em 1(3,13%) paciente. Lesões de pele disseminadas e consideradas como “secundárias à ICV” (pela resolução após 6 meses de uso da TRIG, com triagem laboratorial negativa para infecções e ausência de alterações específicas à biópsia) foram observadas em 1 (3,13%) paciente. Demais comorbidades encontradas podem ser vistas na Tabela 18.

Tabela 18 - Outras comorbidades de 32 pacientes com ICV

Manifestação	% (N)
Drusas de papila ocular	3,13 (1)
Lesões de pele disseminadas secundárias à ICV	3,13 (1)
Transtornos psiquiátricos	12,5 (4)
- depressão	-3,13 (1)
- síndrome do pânico	-3,13 (1)
- transtorno de ansiedade + fobia locais públicos	-3,13 (1)
- transtorno de ansiedade + somatoforme	-3,13 (1)
Enurese noturna	3,13 (1)
Duplicação pielocalicial	3,13 (1)
Litíase renal	3,13 (1)
Cisto renal simples unilateral	6,25 (2)
Hérnia inguinal unilateral	3,13 (1)
Síndrome metabólica	6,25 (2)
Dislipidemia	3,13 (1)
Hipertensão arterial sistêmica	3,13 (1)
Baixa estatura constitucional	3,13 (1)
Baixa estatura secundária	3,13 (1)
Líquen escleroatrófico	3,13 (1)
Acne grau IV	3,13 (1)
Labirintopatia	3,13 (1)
Deficiência mental - distúrbio de aprendizado	3,13 (1)
Condromatose femoropatelar	3,13 (1)
Epilepsia focal	3,13 (1)
Cromossomopatia - Trissomia 4p	3,13 (1)
Síndrome da apnéia obstrutiva do sono	3,13 (1)

Notas: N = número de pacientes. Essas 24 manifestações ocorreram em 18 indivíduos da casuística.

5.8 Mortalidade e sobrevida

A mediana do tempo de seguimento destes pacientes com ICV foi de 6 anos (0-27). Dois (6,25%) pacientes desta casuística evoluíram a óbito, durante o seguimento:

- 1 paciente do sexo feminino, aos 16 anos, após 9 anos do diagnóstico. A causa do óbito não foi bem documentada em prontuário pois ocorreu durante internação hospitalar na cidade de origem da paciente, sabendo-se apenas que estava internada para tratamento de infecção com foco pulmonar.
- 1 paciente do sexo masculino, aos 53 anos de idade, após 5 anos do diagnóstico da ICV, por falência hepática (apresentava cirrose hepática, secundária a colangite esclerosante primária de pequenos ductos).

Desde a primeira pesquisa em sobrevida na ICV, a expectativa de vida dos pacientes tem aumentado, especialmente após o advento e consolidação da terapia de reposição com altas doses de IVIG.

Segundo relatório do Reino Unido, de 1969,¹⁰⁷ citado por Bonilla et al,⁶ a sobrevida dos portadores com ICV 12 anos após o diagnóstico da doença era de apenas 30% àquela época.

Em coorte americana de 1999 (na qual pacientes já faziam uso de IVIG), a taxa de sobrevivência 20 anos após o diagnóstico era de 64% nos homens e de 67% nas mulheres.³⁷

Em 2012, foi encontrada sobrevida geral de 35% aos 40 anos de diagnóstico em coorte italiana. As neoplasias foram o motivo desta baixa taxa, já que nenhum paciente com câncer sobreviveu mais que 35 anos após o diagnóstico da ICV. Em contrapartida, nos pacientes sem malignidade a sobrevida encontrada foi de 65% aos 40 anos após o diagnóstico.¹⁰⁸

Atualmente, sabe-se que o prognóstico individual depende do fenótipo clínico do paciente, sendo que aqueles sem comorbidades (apenas com infecções) têm melhor expectativa de vida^{6,17} e aqueles com enteropatia, doença pulmonar crônica, hiperplasia linfóide e/ou citopenias têm menor sobrevida.⁸⁸ Isso porque a terapia padrão com reposição de imunoglobulina não parece tratar nem prevenir tais complicações não-infecciosas relacionadas à doença e que, dessa maneira, vêm se tornando os maiores desafios no manejo desses pacientes.^{74,88}

5.9 Dificuldades encontradas

A maior dificuldade encontrada neste estudo foi a ausência de informações mais completas em registros de prontuários médicos, especialmente no que diz respeito às infecções, como: quantificação destas, agente etiológico responsável (quando isolado) e detalhamento dos sintomas que as caracterizaram em outras unidades de saúde, por exemplo.

Outra limitação foi o pequeno número de casos avaliados, considerando-se que o estudo foi realizado em um único centro.

6. CONCLUSÃO

As infecções mais frequentes (tanto antes do diagnóstico de ICV, quanto no primeiro ano de TRIG) foram as bacterianas do trato respiratório, de modo semelhante ao encontrado por outros estudos. Dentre elas, pneumonia foi a mais frequente e também a maior causa de internações hospitalares para antibioticoterapia intravenosa até o momento do diagnóstico da imunodeficiência. A frequência de outros tipos de infecção foi em geral similar à descrita na literatura, exceto em relação às sepses e meningoencefalites, que ocorreram em maior proporção de nossos pacientes.

O tratamento com reposição de imunoglobulina humana reduziu a incidência das infecções e o número de internações de causa infecciosa no período analisado, especialmente em relação às pneumonias e infecções graves e ameaçadoras à vida, como sepses e meningoencefalites.

Todos os pacientes apresentaram níveis séricos reduzidos de IgG, IgA e IgM no momento do diagnóstico de ICV. A maioria dos indivíduos apresentou IgG sérica menor que 450 mg/dL e mais da metade apresentou níveis menores que 200 mg/dL.

Anormalidades quantitativas de células B, T e NK foram comuns em nosso estudo. A maioria dos pacientes apresentou número de células B circulantes reduzido. Inversão da relação CD4/CD8 foi encontrada em cerca de metade dos indivíduos e diminuição de células NK em aproximadamente metade dos pacientes avaliados.

As manifestações não infecciosas mais prevalentes foram a hiperplasia linfoide e a doença pulmonar crônica. A maior diferença encontrada em nossa casuística em relação à literatura diz respeito a essas comorbidades. Enquanto a maioria de nossos pacientes apresentou, no mínimo, uma comorbidade relacionada à doença, com apenas 1 indivíduo apresentando exclusivamente infecções, um estudo europeu multicêntrico reportou que a maioria dos pacientes avaliados apresentou infecções como única manifestação da ICV.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 suppl. 2):S182-94.
2. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;94(5 suppl. 1):S1-63.
3. Casanova JL, Abel L. Primary immunodeficiencies: a field in its infancy. *Science*. 2007;317:617-9.
4. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol*. 2015;35:696-726.
5. Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W, Ailal F, Casanova JL, Chatila T, et al. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2015;35:727-738.
6. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, Morena MT, et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(1):38-59.
7. Ameratunga R, Woon S-T, Gillis D, Koopmans W, Steele R. New diagnostic criteria for common variable immune deficiency (CVID), which may assist with decisions to treat with intravenous or subcutaneous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol*. 2013;174:203-11. doi:10.1111/cei.12178
8. Gathmann B, Mahlaoui N, CEREDIH, Gérard L, Oksenhendler E, Warnatz K, et al. Clinical Picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(1):116-26. e.doi:10.1016/j.jaci.2013.12.1077
9. Janeway CA, Apt L, Gitlin D. Agammaglobulinemia. *Trans Assoc Am Physicians* 1953; 66: 200-02.
10. Fudenberg H, Good RA, Goodman HC, Hitzig W, Kunkel HG, Roitt IM, et al. Primary immunodeficiencies: report of a World Organization Committee. *Pediatrics*. 1971;47:927-46.
11. Cooper MD, Faulk WP, Fudenberg H, Good RA, Hitzig W, Kunkel HG, et al. Classification of primary immunodeficiencies. *N Eng J Med*. 1973;288:966-7.

12. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (pan-American group for immunodeficiency) and ESID (European society for immunodeficiencies). Clin Immunol. 1999;93(3):190-7. doi:10.1006/clim.1999.4799
13. Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. J Allergy Clin Immunol. 2009;124:1161-78.
14. European Society for Immunodeficiencies Registry. Disponível em: <http://www.esid.org/Working-Parties/Registry/Diagnosis-criteria>.
15. Boyle JM, Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. J Clin Immunol. 2007;27(5):497-502.
16. Bousfiha A, Jedane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. J Clin Immunol. 2013;33(1):1-7.
17. Chapel H, Cunningham-Rundles C. Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions. Br J Haematol. 2009;145(6):709-27.
18. 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;27:101-8.
19. 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.
20. Schroeder HW Jr. Genetics of IgA deficiency and common variable immunodeficiency. Clin Rev Allergy Immunol. 2000;19:127-40.
21. Gathmann B, Binder N, Ehl S, Pourpak Z, Reazei N, Abolmaali K. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011. Clin Exp Immunol. 2012;167:479-91.
22. Immunodeficiencies ESf. New ESID Registry 2013. Disponível em: <http://esid.org/Working-Parties/Registry/New-ESID-Registry>. Acessado em novembro de 2014.
23. Network USI. USIDNET Registry. Towson, MD: Immune Deficiency Foundation. 2014. Disponível em: <http://www.usidnet.org/pub/Registries-Info>. Acessado em: novembro de 2014.

24. Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias. LASID Registry. Estadísticas LASID Junio 2015. Disponível em:
http://www.lasid.org/index.php?option=com_content&view=article&id=91&Itemid=72&lang=en. Acessado em: dezembro de 2016.
25. Ishimura M, Takada H, Doi T, Imai K, Sasahara Y, Kanegane H, et al. Nationwide survey of patients with primary immunodeficiency diseases in Japan. *J Clin Immunol*. 2011;31:968-76.
26. Kokron CM, Errante PR, Barros MT, Baracho GV, Camargo MM, Kalil J, et al. Clinical and laboratory aspects of common variable immunodeficiency. *An Acad Bras Cien*. 2004;76(4):707-26.
27. Nunes, JBS. Análise dos perfis fenotípicos dos pacientes portadores de imunodeficiência comum variável acompanhados no serviço de imunologia do Hospital das Clínicas / UFMG [dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina; 2012. Disponível em:
http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/bitstream/handle/1843/BUOS-97YFEB/disserta_...pdf?sequence=1.
28. Bonilla FA, Geha RS. Common Variable Immunodeficiency. *Pediatr Res*. 2009; 65:13R-19R.
29. Ahn S, Mayer L, Cunningham-Rundles C. Clinical manifestations, epidemiology, and diagnosis of common variable immunodeficiency in adults. [atualizada em 2015 mar 20; acessada em 2015 ago 25]. In: UpToDate [internet]. Wolters Kluwer Health. Disponível em:
http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-epidemiology-and-diagnosis-of-common-variable-immunodeficiency-in-adults?source=search_result&search=Common+variable+immunodeficiency&selectedTitle=1~150.
30. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immunodeficiency over 4 decades. *Blood*. 2012;119:1650-7.
31. Finck A, Van der Meer JW, Schaffer AA, Pfannstiel J, Fieschi C, Plebani A, et al. Linkage of autosomal-dominant common variable immunodeficiency to chromosome 4p. *Eur J Hum Genet*. 2006;14:867-75.
32. Quinti I, Soresina A, Spadaro G, Martino S, Donnanno S, Agostini C, et al. Long-Term Follow-Up and Outcome of a Large Cohort of Patients with Common Variable Immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2007;27:308-16.
33. Hammarström L, Vorechovsky I, Webster D. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol*. 2000;120:225-31.

34. Hammarström L, Smith CIE. Genetical approach to common variable immunodeficiency. Em: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM, editores. Primary immunodeficiency diseases. A molecular and genetic approach. Oxford: Oxford University Press; 1999. p.3-12.
35. Alper CA, Husain Z, Larsen CE, Dubey DP, Stein R, Day C, et al. Incomplete penetrance of susceptibility genes for MHC-determined immunoglobulin deficiencies in monozygotic twins discordant for type 1 diabetes, J Autoimmun. 2006;27:89-95.
36. Ahn S, Cunningham-Rundles C. Pathogenesis of common variable immunodeficiency. [atualizada em 2015 abr 16; acessada em 2015 ago 25]. In: UpToDate [internet]. Wolters Kluwer Health. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-common-variable-immunodeficiency?source=see_link.
37. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common Variable Immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. Clin Immunol 1999; 92: 34-48.
38. Oksenhendler E, Gérard L, Fieschi C, et al. Infections in 252 patients with Common Variable Immunodeficiency. Clinical Infectious Diseases 2008; 46: 1547-54.
39. Grumach AS. Imunodeficiências humorais. In: Grumach AS, editor. Alergia e Imunologia na infância e na adolescência. São Paulo: Atheneu; 2001. p. 433 – 437.
40. Roxo Júnior P, Sorensen RU. Imunodeficiências predominantemente humorais. In: Roxo Júnior P, editor. Alergia e imunodeficiências em pediatria – abordagem prática. Ribeirão Preto: Tecmedd; 2006. p.255-260.
41. Webster ADB. Common Variable Immunodeficiency. Immunol Allergy Clin North Am. 2001;21:1.
42. Franz A, Webster AD, Furr PM, Taylor-Robinson D. Mycoplasmal arthritis in patients with primary immunoglobulin deficiency: clinical features and outcome in 18 patients. Br J Rheumatol. 1997;36:661.
43. Kainulainen L, Varpula M, Liippo K, Svedstrom E, Nikoskelainem J, Ruuskanen O. Pulmonary abnormalities in patients with primary hypogammaglobulinemia. J Allergy Clin Immunol. 1999;104:1031-36
44. Curtin JJ, Webster AD, Farrant J, Katz D. Bronchiectasis in hypogammaglobulinemia – a computed tomography assessment. Clin Radiol. 1991;44:82-84.
45. Obregon RG, Lynch DA, Kaske T, Newell JD Jr, Kirkpatrick CH. Radiologic findings of adult primary immunodeficiency disorders. Contribution of CT. Chest. 1994;106:490-95.

46. Morimoto Y, Routes JM. Immunodeficiency Overview. Primary Care: Clinics in Office Practice 2008; 35: 159–173.
47. Giovannetti A, Pierdominici M, Aiuti F. T-cell homeostasis: the dark(ened) side of common variable immunodeficiency. Blood. 2008;112:446. author reply 446-7.
48. Spickett GP, Webster AD, Farrant J. Cellular abnormalities in common variable immunodeficiency induced by supernatants of T cells clones. Clin Exp Immunol. 1989; 78: 341-47.
49. Sneller MC, Strober W. Abnormalities of lymphokine gene expression in patients with common variable immunodeficiency. J Immunol. 1990; 144:3762-69.
50. Bavry J, Hermine O, Webster DA, et al. Common variable immunodeficiency: the system immune in chaos. Trends in Molecular Medicine. 2005; 11(8):370-76.
51. Cunningham-Rundles C, Radigan L, Knight AK, et al. TLR9 activation is defective in common variable immunodeficiency. J Immunol. 2006; 176(3): 1978-87.
52. Banchereau J, Briere F, Caux C, et al. Immunobiology of dendritic cells. Annu Rev Immunol. 2000; 18:767-811.
53. Morimoto Y, Routes JM. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. Curr Allergy Asthma Rep. 2005;5:370-5.
54. Ardeniz O, Cunningham-Rundles C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. Clin Immunol. 2009;133:198-207.
55. Cunningham-Rundles C. Common variable immunodeficiency. Curr Allergy Asthma Rep. 2001;1:421-9.
56. Fasano MB, Sullivan KE, Sarpong SB, Wood RA, Jones SM, Johns CJ, et al. Sarcoidosis and common variable immunodeficiency: report of 8 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore). 1996;75:251-61.
57. Knight AK, Cunningham-Rundles C. Inflammatory and autoimmune complications of common variable immune deficiency. Autoimmun Rev. 2006;5:156-9.
58. Mullighan CG, Fanning GC, Chapel HM, Welsh KI. TNF and lymphotoxin alpha polymorphisms associated with common variable immunodeficiency: role in the pathogenesis of granulomatous disease. J Immunol. 1997;159:6236-41.

59. Park JH, Levinson AI. Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Immunol*. 2010;134:97-103.
60. Boursiquot JN, Gerard L, Malphettes M, Fieschi C, Galicier L, Boutboul D, et al. Granulomatous disease in CVID: retrospective analysis of clinical characteristics and treatment efficacy in a cohort of 59 patients. *J Clin Immunol*. 2013;33:84-95.
61. Boileau J, Mouillot G, Gerard L, Carmagnat M, Rabian C, Oksenhendler E, et al. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: correlation with lymphocyte phenotype in the French DEFI study. *J Autoimmun*. 2011;36:25-32.
62. Cunningham-Rundles C. Hematologic complications of primary immune deficiencies. *Blood Rev*. 2002;16:61-4.
63. Michel M, Chanet V, Galicier L, Ruivard M, Levy Y, Hermine O, et al. Autoimmune thrombocytopenic purpura and common variable immunodeficiency: analysis of 21 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83:254-63.
64. Wang J, Cunningham-Rundles C. Treatment and outcome of autoimmune hematologic disease in common variable immunodeficiency (CVID). *J Autoimmun*. 2005;25:57-62.
65. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2009;9:347-52.
66. Elenitoba-Johnson KS, Jaffe ES. Lymphoproliferative disorders associated with congenital immunodeficiencies. *Semin Diagn Pathol* 1997;14:35-47.
67. Gompels MM, Hodges E, Lock RJ, Angus B, White H, Larkin A, et al. Lymphoproliferative disease in antibody deficiency: a multi-centre study. *Clin Exp Immunol* 2003;134:314-20.
68. Agondi RC, Barros MT, Rizzo LV, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Allergic asthma in patients with common variable immunodeficiency. *Allergy*. 2010;65:510-5.
69. Agondi RC, Barros MT, Kokron CM, Cohon A, Oliveira AK, Kalil J, et al. Can patients with common variable immunodeficiency have allergic rhinitis? *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27:79-83.
70. Agarwal S, Mayer L. Pathogenesis and treatment of gastrointestinal disease in antibody deficiency syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:658-64.
71. Malamut G, Verkarre V, Suarez F, Viallard JF, Lascaux AS, Cosnes J, et al. The enteropathy associated with common variable immunodeficiency: the delineated frontiers with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2262-75.

72. Stiehm ER, Keller MA, Vyas GN. Preparation and use of therapeutic antibodies primarily of human origin. *Biologicals*. 2008;36:363-74.
73. Bonagura VR. Using intravenous immunoglobulin (IVIG) to treat patients with primary immune deficiency disease. *J Clin Immunol*. 2013;33:S90-4.
74. Lucas M, Lee M, Lortan J, Lopez-Granados E, Misbah S, Chapel H. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1354-1360.e4.
75. Berger M, Jolles S, Orange JS, Sleasman JW. Bioavailability of IgG administered by the subcutaneous route. *J Clin Immunol*. 2013;33:984-90.
76. Lucas M, Hugh-Jones K, Welby A, Misbah S, Spaeth P, Chapel H. Immunomodulatory therapy to achieve maximum efficacy: doses, monitoring, compliance, and self-infusion at home. *J Clin Immunol*. 2010;30:S84-9.
77. Wood P, Stanworth S, Burton J, et al. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibodies deficiencies: a systematic review. *Clin Exp Immunol*. 2007; 149 (3):410-23.
78. Ammann AJ, Ashman RF, Buckley RH, et al. Use of intravenous gamma-globulin in a antibody immunodeficiency: results of a multicenter controlled trial. *Clin Immunol Immunopathol*. 1982; 22(1):60-67.
79. Cunningham-Rundles C, Siegal FP, Smithwick EM, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin in primary humoral immunodeficiency disease. *Ann Intern Med*. 1984; 101(4): 435-39.
80. Langer SS, Martins CSFM, Guedes LC, Oliveira DM, Oliveira FTLB, Menezes UP, Roxo Jr P. Classificação das imunodeficiências primárias no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. In: Anais do 13 Congresso Brasileiro de Alergia e Imunologia em Pediatria; 2015 jun 17-20; Salvador, Brasil. Disponível em: <http://anais.sbp.com.br/trabalhos-de-congressos-da-sbp/13-congresso-brasileiro-de-alergia-e-imunologia-em-pediatria/0042-classificacao-das-imunodeficiencias-primarias-no.pdf>.
81. Matos GFJ, Victorino JA. Critérios para o diagnóstico de sepse, sepse grave e choque séptico. In: Consenso Brasileiro de Sepse. *Rev Bras Terapia Intensiva*. 2004;16(2):102-4. Disponível em: <http://www.amib.org.br/fileadmin/ConsensoSepse.pdf>
82. Brazilian Group for Immunodeficiency. Disponível em: <http://www.bragid.org.br>

83. Sorensen RU, Leiva LE, Javier FC 3rd, Sacerdote DM, Bradford N, Butler B, et al. Influence of age on the response to *Streptococcus pneumoniae* vaccine in patients with recurrent infections and normal immunoglobulin concentrations. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102:215-21.
84. Orogen JS, Ballow M, Stiehm ER, Ballas ZK, Chinen J, Morena MDL, et al. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: A working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:S1-24.
85. Branch DR. Anti-A and anti-B: what are they and where do they come from? *Transfusion*. 2015;55:S74-S79.
86. Fernandez J. Approach to the Patient With Suspected Immunodeficiency. 2016 [atualizado em 2016 ago]. In: MSD MANUAL Professional Version [internet]. Kenilworth, NJ (USA): Merck Sharp & Dohme Corp. Disponível em: <http://www.msdmanuals.com/professional/immunology-allergic-disorders/immunodeficiency-disorders/approach-to-the-patient-with-suspected-immunodeficiency>.
87. Salehzadeh M, Aghamohammadi A, Rezaei N. Evaluation of Immunoglobulin Levels and Infection Rate in Patients with Common Variable Immunodeficiency After Immunoglobulin Replacement Therapy. *J Microbiol Immunol Infect*. 2010;43(1):11-7.
88. Chapel H, Lucas M, Lee M, Bjorkander J, Webster D, Grimbacher B, et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood*. 2008;112(2):277-86.
89. Webster AD, Taylor-Robinson D, Furr PM, Asherson GL. Chronic cystitis and urethritis associated with ureaplasma and mycoplasma infection in primary hypogammaglobulin. *Br J Urol*. 1982;54:287-91.
90. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, Ferry B, Witte T, Eren E, et al. The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood*. 2008;111:77-85.
91. Warnatz K, Denz A, Dräger R, Braun M, Groth C, Wolff-Vorbeck G, et al. Severe deficiency of switched memory B cells (CD27⁺IgM⁺IgD⁻) in subgroups of patients with common variable immunodeficiency: a new approach to classify a heterogeneous disease. *Blood*. 2008;111:77-85.
92. Moratto D, Gulino AV, Fontana S, Mori L, Pirovano S, Soresina A, et al. Combined decrease of defined B and T cell subsets in a group of common variable immunodeficiency patients. *Clin Immunol*. 2006;121:203-14.

93. Malphettes M, Gerard L, Carmagnat M, Mouillot G, Vince N, Boutboul D, et al. Late-onset combined immune deficiency: a subset of common variable immunodeficiency with severe T cell defect. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1329-38.
94. Arandi N, Mirshafiey A, Jeddi-Tehrani M, Abolhassani H, Sadeghi B, Mirminachi B, et al. Evaluation of CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells function in patients with common variable immunodeficiency. *Cell Immunol*. 2013;281:129-33.
95. Horn J, Manguiat A, Berglund LJ, Knerr V, Tahami F, Grimbacher B, et al. Decrease in phenotypic regulatory T cells in subsets of patients with common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol*. 2009;156:446-54.
96. Aspalter RM, Sewell WA, Dolman K, Farrant J, Webster AD. Deficiency in circulating natural-killer (NK) cell subsets in common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinaemia. *Clin Exp Immunol*. 2000; 121:506-14.
97. Roifman CM, Lederman HM, Lavi S, Stein LD, Levison H, Gelfand EW. Benefit of intravenous IgG replacement in hypogammaglobulinemic patients with chronic sinopulmonary disease. *Am J Med*. 1985;79:171-74.
98. Busse Pj, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:1001-04.
99. Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, Engl W, Eibl MM, Bjorkander J. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol*. 2000;20:94-100.
100. Favre O, Leimgruber A, Nicole A, Spertini F. Intravenous immunoglobulin replacement prevents severe and lower respiratory tract infections, but not upper respiratory tract and non respiratory infections in common variable immunodeficiency. *Allergy*. 2005;60:385-90.
101. Rose MA, Schubert R, Schmitt-Grohe S, Reichenbach J, Sielen S. Immunoglobulins and inflammatory cytokines in nasal secretions in humoral immunodeficiencies. *Laryngoscope*. 2006;116(2):239-44.
102. Touw CM, Van de Ven AA, de Jong PA, et al. Detection of pulmonary complications in patients with common variable immunodeficiency. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010; 21 (5):793-805.
103. Pedreschi, M. Classificação de pacientes com imunodeficiência comum variável através da identificação de subtipos de linfócitos B [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2011. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5146/tde-07102011-142727/>.

104. Lawrence TC. Avaliação das subpopulações de linfócitos B em pacientes com imunodeficiência comum variável [dissertação]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2009.
105. Cunningham-Rundles C. How I treat common variable immunodeficiency. *Blood*. 2010;116:7-15.
106. Cunningham-Rundles C, Knight AK. Common variable immunodeficiency: reviews, continued puzzles and a new registry. *Immunol Res*. 2007;38:78-86.
107. Hypogammaglobulinaemia in the United Kingdom: summary report of a Medical Research Council working-party. *Lancet* 1969;1:163-8.
108. Quinti I, Agostini C, Tabolli S, Brunetti G, Cinetto F, Pecoraro A, et al. Malignancies are the major cause of death in patients with adult onset common variable immunodeficiency. *Blood*. 2012;120:1953-4.

APÊNDICE

Protocolo clínico

INFECÇÕES NA VIDA - ANTES DO INÍCIO DE IVIG:

	OMA	RSA	PNM	BQT	AM	ME	DIA	PAR	ITU	P/SC	SEP	OUT
Nº												
COMP												
CRON												
ID.AG?												

INFECÇÕES ATÉ 1 ANO APÓS INÍCIO DE REPOSIÇÃO DE IVIG (USO REGULAR):

	OMA	RSA	PNM	BQT	AM	ME	DIA	PAR	ITU	P/SC	SEP	OUT
Nº												
COMP												
CRON												
ID.AG?												

COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS: NÃO: _____; SIM: _____.

SE SIM, QUAL? (QUAIS?):

OMS: _____ OMC: _____; RSC: _____; PNEUMATOCELE:
 _____; DERRAME PLEURAL: _____ (Nº VEZES: _____);
 BQT: _____;

OUTRAS:

INTERNAÇÕES ANTES DE INÍCIO DE IVIG:

Nº: _____

MOTIVO (DOENÇA)	ATB - EV	ENFERMARIA	UTI	OBSERVAÇÕES

INTERNAÇÕES ATÉ 1 ANO APÓS INÍCIO DE IVIG (USO REGULAR):

Nº: _____

MOTIVO (DOENÇA)	ATB - EV	ENFERMARIA	UTI	OBSERVAÇÕES

“TOTAL” ATÉ 1 ANO APÓS INÍCIO DE IVIG:

Nº DE EVOLUÇÕES PARA UTI: _____

Nº VEZES EM QUE FOI NECESSÁRIO ATB – EV E MOTIVOS (DOENÇAS):

COMORBIDADES NÃO INFECCIOSAS:
QUAL(IS)?

NÃO: _____; SIM: _____;