MAYRA DE BARROS DORNA

**Alterações tomográficas e funcionais pulmonares em
pacientes com hipogamaglobulinemia primária em reposição
de imunoglobulina humana**

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

Programa de: Pediatria

Orientadora: Profa. Dra. Cristina Miuki Abe Jacob

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 5890, de 20 de dezembro de 2010.

A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Dorna, Mayra de Barros

Alterações tomográficas e funcionais pulmonares em pacientes com
hipogamaglobulinemia primária em reposição de imunoglobulina humana / Mayra de
Barros Dorna. -- São Paulo, 2012.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Pediatria.

Orientadora: Cristina Miuki Abe Jacob.

Descritores: 1.Síndromes de imunodeficiência 2.Imunoglobulinas
3.Bronquiectasia 4.Pneumopatias 5.Espirometria

USP/FM/DBD-346/12

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes com imunodeficiências primárias e seus familiares.

À Prof^a. Dra. Cristina Miuki Abe Jacob a quem serei eternamente grata por todos os ensinamentos, incentivo, oportunidades e desafios durante este trabalho e na minha vida acadêmica.

Ao Dr. Antônio Carlos Pastorino pelas incontáveis e valiosas contribuições, pela amizade, pelos ensinamentos, oportunidades e pelo exemplo de dedicação.

À Dra. Ana Paula Moschione Castro por sua amizade e carinho, pelo companheirismo, ensinamentos e pela torcida.

À Prof^a. Dra Magda Carneiro-Sampaio pelas oportunidades e incentivo.

À Dra. Eugénia Carnide por sua amizade e por me ensinar a gostar das imunodeficiências.

Às amigas Letícia Aki Watanabe e Adriana Almeida de Jesus pelo apoio em todos os momentos, pela amizade e companheirismo.

Às amigas Glauce Yonamine, Andrea Gushken, Flávia Frahya e Rejane Casagrande pelas dicas e torcida.

Ao Dr. Clóvis Artur Silva e Dra. Juliana Folloni pelo apoio e incentivo constantes.

Aos pós-graduandos da Unidade de Alergia e Imunologia pelo apoio e pelos desafios.

Ao Dr. Ulysses Dória Filho pelos ensinamentos e pelas análises estatísticas.

À Dra. Marina Buarque de Almeida pela obtenção e revisão das espirometrias.

Ao Dr. Luiz Antônio Nunes de Oliveira, Dra Lisa Suzuki e Dra Andrea Ferme pela aplicação do escore de Bhalla às tomografias.

À bibliotecária Mariza Yoshikawa pelo carinho e dedicação na ajuda com a pesquisa bibliográfica e correções das referências.

À Milene e Nivaldo pela torcida.

À secretária da pós-graduação Mônica Alves de Souza por todo o auxílio.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Aos meus pais por todo o amor e carinho com que sempre me trataram, pela dedicação constante, pelo apoio incondicional e incentivo aos estudos.

Ao meu querido marido Mauricio por me tratar com tanto carinho, me apoiar incondicionalmente, pela amizade, pelo amor, pela companhia e por fazer meus dias mais felizes.

Aos meus irmãos pela amizade e companheirismo e pela alegria que me trazem.

Aos meus queridos avós Eduardo e Maria Isabel por todo o amor e por serem as pessoas mais incríveis que já conheci.

Aos meus queridos tios e primos Tê, Tonho, Thales e Thais pelo carinho.

Aos meus queridos sogros Eliana e Hugo pelo incentivo e carinho.

Às minhas queridas amigas Adriana, Déborah, Kelly, Priscila, Roberta e Thais pela amizade verdadeira, pelo companheirismo e apoio.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journal Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

SUMÁRIO

LISTAS DE ABREVIATURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE GRÁFICOS

LISTA DE QUADROS

LISTA DE ANEXOS

SUMÁRIO

RESUMO

SUMMARY

INTRODUÇÃO.....	1
OBJETIVOS	7
MÉTODOS.....	9
RESULTADOS	16
Infecções respiratórias	19
Avaliação funcional pulmonar por espirometria	21
Avaliação da morfologia pulmonar por TC de tórax	25
Escore de Bhalla	30
DISCUSSÃO.....	34
ANEXOS.....	55
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63

LISTAS

ABREVIATURAS

IDP	Imunodeficiência primária
AGAMA	Agamaglobulinemia
IDCV	Imunodeficiência Comum Variável
SHIGM	Síndrome Hiper IgM
IUIS	International Union of Immunology Societies
XLA	X-linked agamaglobulinemia
Btk	Bruton tirosine kinase
BLNK	B-cell linker
IgG	Imunoglobulina G
CD40L	Ligante do CD40
AID	Activation induced deaminase
UNG	Uracil N-glicosilase
PAGID	Pan-american group for immunodeficiencies
ESID	European Society for Immunodeficiencies
IOT	Intubação orotraqueal
UTI	Unidade de terapia Intensiva

SBPT	Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
ATS	American Thoracic Society
TC	Tomografia computadorizada
BQT	Bronquiectasia
DVO	Distúrbio ventilatório obstrutivo
DVR	Distúrbio ventilatório restritivo
VEF1	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
CVF	Capacidade vital forçada
FEF25-75%	Fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

TABELAS

- Tabela 1.** Distribuição dos grupos de pacientes com hipogamaglobulinemia primária em relação ao sexo, idade à última avaliação e tempo total de seguimento. **17**
- Tabela 2.** Comparação dos grupos de pacientes com hipogamaglobulinemia primária em relação à idade de início dos sintomas, idade ao diagnóstico, intervalo de tempo entre início dos sintomas e início do tratamento e tempo de seguimento após início do tratamento. **18**
- Tabela 3.** Frequência anual de pneumonias e sinusites por paciente antes e após o início do tratamento com imunoglobulina humana em 30 pacientes com hipogamaglobulinemia primária. **20**
- Tabela 4.** Frequência anual de pneumonias e sinusites por paciente antes e após o início do tratamento nos grupos AGAMA, IDCV E SHIGM..... **21**
- Tabela 5.** Comparação entre as características dos pacientes com hipogamaglobulinemia primária em relação à primeira e última espirometria realizadas durante o seguimento. **23**
- Tabela 6.** Comparação entre os 30 pacientes com hipogamaglobulinemia primária em relação à presença de bronquiectasias à primeira tomografia computadorizada de tórax (TC). **26**
- Tabela 7.** Comparação entre os pacientes com e sem bronquiectasias à tomografia computadorizada de tórax ao início do tratamento. **27**
- Tabela 8.** Comparação entre os 30 pacientes com e sem bronquiectasias à avaliação final. **29**

GRÁFICOS

- Gráfico 1.** Correlação entre escore de Bhalla e VEF1, realizada em 13 pacientes. **31**
- Gráfico 2.** Correlação entre escore de Bhalla e VEF1 após broncodilatador, realizada em 13 pacientes. **31**
- Gráfico 3.** Correlação entre escore de Bhalla e CVF, realizada em 13 pacientes. **32**
- Gráfico 4.** Correlação entre escore de Bhalla e FEF25-75%, realizada em 13 pacientes. **32**
- Gráfico 5.** Correlação entre escore de Bhalla e o número de pneumonias após o início da reposição de imunoglobulina, realizada em 16 pacientes.. **33**

QUADRO

Quadro 1. Escore de Bhalla.....	13
---------------------------------	----

ANEXOS

Anexo 1 – Aprovação do estudo pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.....	56
Anexo 2 – Dados demográficos e clínicos dos 30 pacientes com hipogamaglobulinemia primária em tratamento com reposição de imunoglobulina humana endovenosa.	57
Anexo 3 – Dados relativos à frequência de pneumonias, pneumonias graves e sinusites antes e após o diagnóstico e início do tratamento nos 30 pacientes com hipogamaglobulinemia primária em reposição de imunoglobulina humana endovenosa.	58
Anexo 4 – Dados relativos à primeira espirometria realizada por 25 dos 30 pacientes com hipogamaglobulinemia primária após o diagnóstico e início do tratamento com imunoglobulina humana endovenosa.....	59
Anexo 5 – Dados relativos à última espirometria realizada por 23 dos 30 pacientes com hipogamaglobulinemia primária após o diagnóstico e início do tratamento com imunoglobulina endovenosa.	60
Anexo 6 – Dados relativos à presença de bronquiectasia ao diagnóstico, primeira e última TC de tórax dos 30 pacientes com hipogamaglobulinemia primária em reposição de imunoglobulina endovenosa.	61
Anexo 7 – Dados relativos ao cálculo do escore de Bhalla da última TC de tórax de 13 dos 30 pacientes com hipogamaglobulinemia primária em reposição de imunoglobulina, cuja última tomografia pode ser recuperada, e da espirometria realizada no mesmo ano.	62

RESUMO

Dorna MB. Alterações tomográficas e funcionais pulmonares em pacientes com hipogamaglobulinemia primária em reposição de imunoglobulina humana [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012.

Introdução: A Agamaglobulinemia, a Imunodeficiência Comum Variável (IDCV) e a Síndrome Hiper IgM (SHIGM) são imunodeficiências primárias predominantemente humorais que se beneficiam da reposição de imunoglobulina humana, com redução da morbimortalidade. No entanto, apesar da reposição adequada de imunoglobulina, complicações pulmonares podem ocorrer, influenciando o prognóstico destes pacientes.

Objetivo: O objetivo do estudo foi descrever as alterações morfológicas e funcionais pulmonares em pacientes com hipogamaglobulinemia primária em tratamento com reposição de imunoglobulina humana. **Métodos:** Foram avaliados 30 pacientes (agamaglobulinemia n=14; IDCV n=9; SHIGM n=7) que receberam imunoglobulina e antibioticoterapia profilática regularmente. A avaliação utilizou dados dos prontuários sobre o início e a evolução da doença, bem como dados de espirometria e tomografia computadorizada de tórax. O escore de Bhalla foi aplicado à tomografia mais recente de cada um dos pacientes para correlacionar as alterações tomográficas pulmonares com os dados clínicos, resultados das espirometrias e ocorrência de processos infecciosos sino-pulmonares após o início da reposição de imunoglobulina. Para as análises estatísticas utilizou-se o programa SPSS 13.0, e valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. As variáveis nominais foram comparadas através do teste de Fisher e as contínuas, através de testes não paramétricos (Mann-Whitney, Kruskal-Wallis e Wilcoxon). Para as correlações do escore de Bhalla com as demais variáveis foi utilizado o coeficiente de Spearman. **Resultados:** Houve diminuição na frequência de pneumonias ($p < 0,001$) e aumento na frequência de sinusites ($p < 0,001$) após o início da reposição de imunoglobulina. Distúrbios ventilatórios foram evidenciados em 14 dos 23 pacientes que puderam realizar espirometria (7 obstrutivos, 5 restritivos e 2

inconclusivos). Pacientes com bronquiectasias ao diagnóstico e aqueles à primeira avaliação tomográfica apresentaram mediana de idade mais elevada ao diagnóstico ($p=0,015$ e $p=0,001$, respectivamente) e tempo mais prolongado entre o início dos sintomas e o diagnóstico que aqueles sem bronquiectasias ($p=0,010$ e $p=0,001$, respectivamente). Sete pacientes desenvolveram bronquiectasias durante o tratamento. Pacientes com bronquiectasias à avaliação final apresentaram maior frequência de sinusites antes do início da reposição de imunoglobulina que aqueles sem bronquiectasias ($p=0,010$). Houve correlação estatisticamente significativa do escore de Bhalla com VEF1 pré e pós-broncodilatador ($r= -0,778$ e $r= -0,837$, respectivamente), CVF ($r= -0,773$), FEF25-75% ($r= -0,571$) e com a frequência de pneumonias após o início do tratamento ($r= 0,561$).

Conclusões: O tratamento com reposição regular de imunoglobulina e antibioticoterapia profilática reduziu a frequência e gravidade das infecções pulmonares, porém não evitou a ocorrência de sinusites, o aparecimento de bronquiectasias nem de outras alterações morfológicas e funcionais pulmonares.

Descritores: Síndromes de imunodeficiência. Imunoglobulinas. Bronquiectasia. Pneumopatias. Espirometria.

SUMMARY

Dorna MB. Pulmonary tomographic and functional abnormalities in patients with primary hypogammaglobulinemia receiving human immunoglobulin replacement. [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2012.

Introduction: Agammaglobulinemia, Common Variable Immunodeficiency (CVID) and Hyper IgM Syndrome (HIGM) are predominantly antibody deficiencies that benefit from immunoglobulin replacement therapy, with reduction of their morbidity and mortality. Despite regular immunoglobulin replacement, pulmonary complications may occur in those patients, affecting their prognosis. **Objective:** The aim of this study was to describe tomographic and functional pulmonary abnormalities in patients with primary hypogammaglobulinemia receiving immunoglobulin replacement therapy. **Methods:** Thirty patients (agammaglobulinemia n=14, CVID n=9, HIGM n=7) receiving antimicrobial prophylaxis and regular immunoglobulin infusions were evaluated. Clinical records were reviewed to obtain data concerning the onset and evolution of the disease and the results of spirometry and computed tomography of the chest. Bhalla score was applied to the most recent tomography of each patient to correlate tomographic pulmonary abnormalities with clinical data, spirometry results and the occurrence of sinus and pulmonary infections after the onset of the immunoglobulin replacement. Statistical analysis was performed using the software SPSS 13.0 and p values < 0.05 were interpreted as statistically significant. Nominal variables were tested using Fisher’s exact test and continuous variables were tested using non-parametric tests (Mann-Whitney, Kruskal-Wallis e Wilcoxon). Spearman coefficient was used to correlate Bhalla score with the other variables. **Results:** The frequency of pneumonias decreased ($p<0.001$) and the frequency of sinusitis increased ($p<0.001$) after the onset of immunoglobulin replacement. Pulmonary function was abnormal in 14 of 23 patients (7 obstructive, 5 restrictive, 2 inconclusive). Patients with bronchiectasis at diagnosis and those with bronchiectasis at the first tomographic evaluation presented higher median age at diagnosis ($p=0.015$).

and $p=0.001$, respectively) and longer duration between the onset of symptoms and diagnosis than those without bronchiectasis ($p=0.010$ e $p=0.001$, respectively). Seven patients developed bronchiectasis during treatment. Patients with bronchiectasis at the last tomographic evaluation presented a higher frequency of sinusitis before therapy onset than those without bronchiectasis ($p=0.001$). Statistically significant correlation was found between Bhalla score and pre and post bronchodilator FEV1 ($r= -0.778$ and $r= -0.837$, respectively), FVC ($r= -0.773$) and FEF25-75% ($r= -0.571$) and between Bhalla score and the frequency of pneumonias after the onset of immunoglobulin replacement therapy ($r=0.561$). **Conclusions:** Immunoglobulin replacement therapy and antimicrobial prophylaxis reduced the frequency and severity of pulmonary infections but did not prevent the occurrence of sinusitis, the development of bronchiectasis or other morphological and functional pulmonary abnormalities.

Descriptors: Immunologic deficiency syndromes. Immunoglobulins. Bronchiectasis. Lung diseases. Spirometry.

INTRODUÇÃO

As imunodeficiências primárias (IDP) predominantemente humorais constituem o mais prevalente grupo das imunodeficiências primárias (Gathmann et al., 2012) e decorrem de falhas na produção de anticorpos por defeitos nos linfócitos B ou por defeitos na interação entre os linfócitos T e os linfócitos B. Muitas doenças fazem parte deste grupo de patologias, entre elas as Agamaglobulinemias (Agamaglobulinemia ligada ao X e autossômica recessiva), a Imunodeficiência Comum Variável (IDCV), a Síndrome Hiper IgM (SHIGM), a Deficiência seletiva de IgA, a Deficiência de produção de anticorpo antipolissacáride, a Hipogamaglobulinemia transitória da infância e a Deficiência de subclasses de IgG (Geha et al., 2011). No estudo em questão, foram avaliadas as seguintes hipogamaglobulinemias primárias: a Agamaglobulinemia, a IDCV e a SHIGM.

A Agamaglobulinemia é uma IDP caracterizada por diminuição no número de linfócitos B no sangue periférico (CD19 <2%), acentuada diminuição na concentração de todos os isótipos de imunoglobulinas e ausência de resposta anticorpo-específica (Conley et al., 1999), correspondendo a cerca de 6% das IDP (Gathmann et al., 2012). A forma de herança mais comum é aquela ligada ao X (XLA), decorrente de mutação no gene da Btk (tirosino-kinase de Bruton). Menos frequentes são as formas autossômicas recessivas determinadas por mutações no gene da cadeia pesada μ , $\lambda 5$, cadeia leve substituta Ig α ou BLNK (B cell linker). Clinicamente estes pacientes apresentam ausência ou hipoplasia de tonsilas e gânglios linfáticos, e infecções bacterianas graves ou recorrentes por germes encapsulados que acometem predominantemente os tratos respiratórios superior e inferior (Lederman e Winkelstein, 1985; Plebani et al., 2002; Moin et al., 2004; Aghamohammadi et al., 2006; Winkelstein et al., 2006; Basile et al., 2009). A susceptibilidade a infecções geralmente inicia por volta dos 6 meses de idade, em decorrência da perda da imunoglobulina G (IgG) de origem materna, transportados ativamente pela placenta. Nestes casos, a imunidade celular encontra-se preservada. O tratamento consiste em reposição regular de imunoglobulina humana por via endovenosa ou subcutânea, o que garantiu diminuição na frequência e gravidade dos

processos infecciosos (Roifman et al., 1987; Skull e Kemp, 1996; Plebani et al., 2002; Aghamohammadi et al., 2004).

A Imunodeficiência Comum Variável (IDCV) é a imunodeficiência sintomática mais comum e corresponde a cerca de 21% dos pacientes com IDP (Gathmann et al., 2012). Nos últimos anos, defeitos em diversos genes foram relacionados à IDCV: ICOS (inducible T-cell costimulator), TACI (transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor), BAFFR (B cell activating factor receptor), CD19, CD20, CD81 (Al-Herz et al., 2011). As manifestações clínicas são bastante heterogêneas e apresentam-se na infância ou, mais tipicamente, no início da vida adulta. Caracteriza-se por baixas concentrações séricas de IgG e de IgA ou IgM (mais de 2 desvios-padrão abaixo da média para a idade), número normal ou pouco reduzido de linfócitos B, resposta de anticorpos ausente ou diminuída. A imunidade celular pode estar comprometida, sendo este comprometimento evidenciado através da baixa resposta linfoproliferativa aos mitógenos, diminuição relativa no número de linfócitos T CD4+ ou inversão da relação de linfócitos T CD4+/CD8+ (Cunningham-Rundles e Bodian, 1999; Martínez García et al., 2001; Aghamohammadi et al., 2005). Esta doença manifesta-se predominantemente por infecções sinopulmonares e diarreia crônica ou recorrente ou mesmo por manifestações autoimunes e neoplasias (Hausser et al., 1983; Watts et al., 1986; Cunningham-Rundles e Bodian, 1999; Martínez García et al., 2001; Aghamohammadi et al., 2005; Aghamohammadi et al., 2007; Aydogan et al., 2008). De maneira semelhante à Agamaglobulinemia, o tratamento substitutivo com imunoglobulina humana por via endovenosa ou subcutânea está indicado.

A Síndrome Hiper IgM (SHIGM) é uma imunodeficiência rara, que representa cerca de 2% das IDP (Gathmann et al., 2012) e tem incidência mínima estimada em 1/1.030.000 nascidos vivos (Winkelstein et al., 2003). A SHIGM é caracterizada por concentrações normais ou elevadas de IgM associados a concentrações muito reduzidos de IgG, IgA e IgE, refletindo defeitos no processo de troca de classes de imunoglobulinas. Esta doença é bastante heterogênea em decorrência de diferentes defeitos genéticos,

podendo ter herança ligada ao cromossomo X (defeito no ligante do CD40) ou autossômica (defeitos do CD40, activation-induced cytidine deaminase ou uracil N-glicosilase). Os pacientes com SHIGM apresentam predisposição a infecções bacterianas dos tratos respiratório e gastrintestinal (Banatvala et al., 1994, Revy et al., 2000; Winkelstein et al., 2003; Quartier et al., 2004). Pacientes com SHIGM por deficiência no CD40 (autossômica recessiva) e por defeito no ligante do CD40 (ligada ao X) apresentam expressão clínica compatível com imunodeficiências combinadas de linfócitos B e T, estando predispostos a infecções oportunistas por *Pneumocystis jiroveci* e *Cryptosporidium sp* (Banatvala et al., 1994; Ferrari, 2001; Winkelstein et al., 2003; Lin et al., 2006). Esta predisposição a agentes oportunistas intracelulares decorre da importância da interação do CD40, expresso constitutivamente na superfície dos linfócitos B, monócitos e células dendríticas, com o ligante do CD40 (CD40L) nos linfócitos T CD4+ ativados, para a geração de sinais intracelulares que levam à ativação destas células. Defeitos nesta interação impedem a geração de sinais que desencadeiam nos linfócitos B os processos de troca de classes de imunoglobulinas e de recombinação somática, responsáveis pela diversidade de isótipos (IgG, IgA, IgM, IgE) e pela especificidade e afinidade dos anticorpos. Nas células dendríticas e mononucleares, estes sinais levam à secreção de IL-12, citocina importante para a ativação dos linfócitos T e secreção de interferon γ (Notarangelo L et al., 2006). A AID (activation-induced cytidine deaminase) e a UNG (uracil N-glicosilase) são proteínas envolvidas nos processos de troca de classes e hipermutação somática das imunoglobulinas. Pacientes que apresentam SHIGM de herança autossômica por deficiência de AID ou UNG, manifestam-se clinicamente como imunodeficiência predominantemente humoral, com preponderância de infecções sinopulmonares e gastrintestinal recorrente e, diferente dos outros grupos de SHIGM, estes pacientes não apresentam maior predisposição a infecções por agentes oportunistas (Revy et al., 2000; Quartier et al., 2004). Pacientes com SHIGM por deficiência de AID ou UNG apresentam frequentemente hiperplasia linfóide (Revy et al., 2000; Quartier et al., 2004).

A reposição de imunoglobulina endovenosa ou subcutânea está indicada como tratamento, principalmente para pacientes com Agamaglobulinemia, IDCV e SHIGM. Estudos realizados com estes grupos de pacientes têm demonstrado diminuição no número e gravidade das infecções após início do tratamento substitutivo com imunoglobulina humana (Dukes et al., 1978; Roifman et al., 1987; Skull e Kemp, 1996; Aghamohammadi et al., 2004; Quartier et al., 2004; Aghamohammadi et al., 2005; Pourpak et al., 2006). No entanto, o impacto exercido pela reposição de imunoglobulina em relação à prevenção de complicações pulmonares ainda é controverso, visto que a doença pulmonar crônica continua sendo uma das complicações mais frequentes (Hausser et al., 1983; Winkelstein et al., 2006; Aghamohammadi et al., 2007; Aydogan et al., 2008; Basile et al., 2009). Espessamento brônquico, aprisionamento aéreo, opacidades em vidro fosco, bronquiectasias, espessamento pleural, consolidações, cavidades, atelectasias e nódulos parenquimatosos são alterações pulmonares previamente descritas nestes grupos de pacientes (Obregon et al., 1994; Feydy et al., 1996; Martinez-García et al., 2001; Moin et al., 2004; Aghamohammadi et al., 2005; Aghamohammadi et al., 2006; Aydogan et al., 2008; Gregersen et al., 2009; Costa-Carvalho et al., 2011). A doença pulmonar crônica representa importante causa de morbimortalidade e influencia a qualidade de vida dos pacientes (Lederman e Winkelstein, 1985; Cunningham-Rundles e Bodian, 1999; Thickett et al., 2002; Howard et al., 2006; Aghamohammadi et al., 2007; Chapel et al., 2008).

A Unidade de Alergia e Imunologia do Instituto da Criança do HCFMUSP é considerada um centro de referência para IDP. Durante o seguimento de crianças com IDP temos notado que um grande número de pacientes evolui com complicações pulmonares a despeito da reposição de imunoglobulina e do uso de profilaxia antimicrobiana. Este estudo foi elaborado com o objetivo de avaliar o impacto do tratamento com imunoglobulina endovenosa e os possíveis fatores associados ao desenvolvimento de complicações pulmonares nos pacientes com hipogamaglobulinemia primária. O conhecimento destes fatores poderá

permitir a adoção de novas medidas visando diminuir a prevalência destas complicações, a melhora da qualidade de vida e, eventualmente, a redução da mortalidade destes pacientes com o uso da imunoglobulina.

OBJETIVOS

GERAL:

- Avaliar as alterações morfológicas e funcionais pulmonares em pacientes com hipogamaglobulinemia primária em uso de imunoglobulina humana endovenosa.

ESPECÍFICOS:

- Avaliar o impacto da reposição de imunoglobulina endovenosa na frequência das pneumonias e sinusites em pacientes com hipogamaglobulinemia primária.
- Avaliar a função pulmonar de pacientes com hipogamaglobulinemia primária em reposição de imunoglobulina humana endovenosa, comparando os resultados da primeira e última espirometria.
- Comparar pacientes com bronquiectasias e aqueles sem, em relação a dados epidemiológicos, dados clínicos e frequência de infecções respiratórias antes e após o início do tratamento.
- Quantificar a extensão e gravidade das alterações tomográficas pulmonares em pacientes com hipogamaglobulinemia primária em reposição de imunoglobulina endovenosa e correlacionar estes achado com dados clínicos e espirométricos.

MÉTODOS

Estudo transversal incluindo 32 pacientes com hipogamaglobulinemia primária com os diagnósticos de Agamaglobulinemia, IDCV e SHIGM em seguimento na Unidade de Alergia e Imunologia do Instituto da Criança HCFMUSP em regime de Hospital-dia para infusão de imunoglobulina humana entre os anos de 2005 a 2011. Em 2005 foi iniciado protocolo de seguimento para todos os pacientes que recebiam imunoglobulina endovenosa, que incluiu a realização anual de tomografia computadorizada de tórax e espirometria. Todos receberam imunoglobulina endovenosa com doses e intervalos ajustados individualmente e antibioticoterapia profilática com amoxicilina ou sulfametoxazol-trimetoprima. Um paciente foi excluído por abandono do tratamento e outro por impossibilidade de obtenção de seus dados, totalizando 30 pacientes que foram alocados em 3 grupos: AGAMA (n=14), IDCV (n=9), SHIGM (n=7).

O grupo AGAMA é composto de 14 pacientes do sexo masculino com diagnóstico de Agamaglobulinemia de acordo com os critérios do PanAmerican Group for Immunodeficiency and European Society for Immunodeficiency (PAGID/ESID) (Conley et al., 1999). Entre estes, nove têm diagnóstico definitivo: oito pacientes com linfócitos B CD19+ < 2% e presença de mutação no gene da Btk e um paciente com linfócitos B CD19+ < 2% e ausência de expressão da proteína Btk em monócitos. Os outros 5 pacientes têm diagnóstico provável (< 2% de linfócitos B CD19+, início de infecções nos primeiros 5 anos de idade, concentrações séricas de IgG, IgA e IgM mais de 2 desvios-padrão abaixo da média para a idade, ausência de resposta vacinal e de isohemaglutininas, com exclusão das outras causas de hipogamaglobulinemia).

O grupo IDCV é composto por 7 pacientes do sexo feminino e 2 do sexo masculino, com IgG e IgA ou IgM mais de 2 desvios-padrão abaixo da média para a idade, ausência de isohemaglutininas e/ou de resposta vacinal e com exclusão de outras causas definidas de hipogamaglobulinemia (IUIS, 2009; Chapel e Cunningham-Rundles, 2009).

O grupo SHIGM é formado por 5 pacientes do sexo masculino e 2 do sexo feminino. Dois dos 5 pacientes masculinos têm diagnóstico definitivo de

SHIGM ligada ao X de acordo com PAGID/ESID (Conley et al., 1999): concentração sérica de IgG mais de 2 desvios-padrão abaixo da média para a idade e mutação no gene do CD40L identificada. Os outros 3 pacientes masculinos apresentam diagnóstico possível (concentração sérica de IgG mais de 2 desvios-padrão abaixo da média para a idade, número normal de linfócitos T e B e um ou mais dos seguintes: concentrações de IgM mais de 2 desvios-padrão acima da média para a idade (n=3), infecção por *P. jiroveci* no primeiro ano de vida (n=0), anemia aplásica por induzida por parvovírus (n=0), diarreia relacionada ao *Cryptosporidium sp* (n=2) ou doença hepática grave (n=1)). As duas pacientes do sexo feminino apresentam SHIGM por mutação no gene AID.

A pesquisa foi retrospectiva e baseada na extração de dados dos prontuários médicos. Os dados avaliados foram: sexo, idade de início dos sintomas, idade ao diagnóstico, idade no momento da última avaliação, tempo de evolução entre início de sintomas e início do tratamento, tempo de seguimento após o início do tratamento, frequência de sinusites e pneumonias, presença de pneumonias graves antes e após o início do tratamento, presença de bronquiectasias (ao diagnóstico, à primeira avaliação tomográfica e ao final do seguimento) e presença de alterações na função pulmonar avaliada por espirometria. Foram consideradas graves aquelas pneumonias que preencheram ao menos um dos seguintes critérios: presença de empiema, necessidade de intubação endotraqueal (IOT), necessidade de internação por mais de 14 dias ou qualquer período em unidade de terapia intensiva (UTI) e as pneumonias relatadas como graves no prontuário médico.

Para determinar a presença de complicações pulmonares foram utilizados os resultados de avaliações funcionais e de imagens realizadas anualmente de maneira sistemática nestes pacientes, nos últimos 6 anos. Os estudos de imagem pulmonar foram realizados através de tomografia computadorizada de alta resolução em cortes axiais de espessura variável (1,25-10 milímetros) e seus resultados determinados por especialistas do serviço de radiologia do Instituto da Criança HCFMUSP. Foram excluídas as

avaliações de imagem realizadas em vigência de processos infecciosos agudos. As imagens tomográficas de cortes finos (<2,5mm) que puderam ser recuperadas foram reavaliadas por um grupo de 3 radiologistas do Instituto da Criança HCFMUSP para a aplicação do escore tomográfico de Bhalla (Bhalla et al., 1991). A opção pela aplicação deste escore baseou-se principalmente na inexistência de um escore tomográfico específico para IDP até o ano de 2010, quando um escore específico para IDCV foi proposto e publicado (van de Ven et al., 2010). Este escore não foi utilizado nas demais patologias englobadas no presente estudo, envolve características específicas da IDCV que não ocorrem nas demais patologias e requer a realização de tomografia em expiração, o que só ocorreu em uma minoria dos pacientes avaliados pelo presente estudo. Além disso, o escore de Bhalla apresenta pequena variação entre examinadores, boa reprodutibilidade e boa correlação com a prova de função pulmonar. A pontuação por este sistema é feita através de 9 categorias, sendo a maior pontuação indicativa de maior lesão estrutural (quadro 1). Sete categorias têm valor máximo de 3 pontos cada (gravidade das bronquiectasias, espessamento peribrônquico, extensão das bronquiectasias, extensão das rolhas de muco, abscessos ou saculações, ramificações da árvore brônquica envolvida, número de bolhas) e duas categorias têm valor máximo de 2 pontos cada (enfisema, colapso ou consolidação). A pontuação final do escore foi determinada por um consenso entre os 3 médicos radiologistas, de forma cega, sem o conhecimento do diagnóstico e das características clínicas e funcionais dos pacientes.

Quadro 1. Escore de Bhalla

CATEGORIA	0	1	2	3
Gravidade das Bronquiectasias	Ausente	Leve (luz sutilmente maior que vaso adjacente)	Moderada (luz 2 a 3 vezes maior que o vaso adjacente)	Grave (luz 3 vezes maior que o vaso adjacente)
Espessamento peribrônquico	Ausente	Leve (espessamento da parede igual vaso)	Moderado (espessamento ≤ 2 vezes do vaso adjacente)	Grave (espessamento $>$ que 2 vezes do vaso adjacente)
Extensão das BQT (nº de segmentos broncopulmonares)	Ausente	1 a 5	6 a 9	>9
Extensão de rolhas de muco (nº de segmentos broncopulmonares)	Ausente	1 a 5	6 a 9	>9
Abscessos ou saculações (nº de segmentos broncopulmonares)	Ausente	1 a 5	6 a 9	>9
Ramificações da árvore brônquica envolvida	Ausente	até a 4ª geração	até a 5ª geração	até a 6ª geração
Número de bolhas	Ausente	Unilateral ≤ 4	Bilateral ≤ 4	>4
Enfisema (nº de segmentos broncopulmonares)	Ausente	1 a 5	>5	
Colapso ou consolidação	Ausente	Subsegmentar	Segmentar ou lobar	

Quadro adaptado do artigo original de Bhalla et al., 1991.

A função pulmonar foi avaliada pelo laboratório de prova de função pulmonar da Unidade de Pneumologia do Instituto da Criança, utilizando espirômetro computadorizado portátil (Multispiro Creative Biometrics), em posição supina com clipe nasal e seguindo as recomendações das Diretrizes Brasileiras para Testes de Função Pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) de 2002 (Pereira e Neder, 2002) e da American Thoracic Society/ European Respiratory Society (Miller et al.,

2005). Os valores foram estabelecidos através de espirometria basal e após inalação de 400 microgramas de salbutamol através de inaladores dosimetrados. Os valores previstos foram determinados segundo a equação de Polgar e Promadhat (Polgar e Promadhat, 1971) para pacientes com idade inferior a 17 anos e segundo a equação de Knudson (Knudson et al., 1983) para pacientes maiores de 17 anos. A classificação de gravidade foi realizada de acordo com as orientações da American Thoracic Society/ European Respiratory Society (ATS/ ERS) publicadas em 2005 (Pellegrino et al., 2005). Os pacientes foram inqueridos em relação aos sintomas respiratórios como tosse, sibilância e dispnéia a cada visita no Hospital-dia.

As análises estatísticas foram realizadas por meio do software estatístico SPSS 13.0, adotando-se um nível de significância de 5%. As variáveis nominais (sexo, presença de bronquiectasias ao diagnóstico, presença de bronquiectasias na evolução, presença de bronquiectasias à última avaliação) foram descritas através de suas frequências e comparadas através do teste de Fisher. As variáveis contínuas (idade, idade ao início dos sintomas, idade ao diagnóstico, tempo entre início dos sintomas e início do tratamento, tempo de seguimento após início do tratamento, frequência de pneumonias, frequência de pneumonias graves e frequência de sinusites antes e após o início do tratamento, VEF1, CVF, VEF1/CVF e FE25-75%) foram descritas através de suas medianas, valores máximos e mínimos e comparadas através de testes não paramétricos (Mann-Whitney, Kruskal-Wallis e Wilcoxon). Foram também avaliadas as correlações (Spearman) entre o escore de Bhalla e os seguintes parâmetros: espirometria, idade ao diagnóstico, tempo entre início dos sintomas e início do tratamento, frequência de pneumonias, frequência de pneumonias graves e frequência de sinusites antes e após o início do tratamento.

Aspectos éticos:

O Projeto foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Departamento de Pediatria e Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP e aprovado sob número 1172/09 (Anexo 1).

Os dados descritos referem-se aos exames e inquéritos realizados dentro da rotina de assistência ao paciente no Hospital-dia e das necessidades relacionadas à patologia de cada paciente. Nenhum exame adicional foi realizado em virtude do estudo em questão.

O termo de consentimento livre e esclarecido foi dispensado, conforme norma da CAPPesq no ano de 2009, por tratar-se de um estudo retrospectivo e basear-se apenas em dados de prontuário, mantendo-se sigilo sobre a identidade dos pacientes.

RESULTADOS

Foram avaliados 30 pacientes (21 do sexo masculino) com idades entre 4,6 e 23,4 anos no momento da última avaliação (mediana de idade 16,7 anos) e tempo de seguimento variando entre 1,8 a 17,5 anos (mediana de 9,9 anos). A mediana da idade de início dos sintomas foi de 8 meses (1 mês a 8 anos) e o tempo entre o início dos sintomas e o início do tratamento variou entre 2 meses e 13 anos (mediana 4,7 anos). A idade ao diagnóstico variou de 7 meses a 14,5 anos (mediana de 5,8 anos). O tempo de seguimento após o início do tratamento variou de 1,8 a 17,5 anos (mediana 9,2 anos), sendo a diferença estatisticamente significativa entre os 3 grupos de pacientes ($p=0,025$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os 3 grupos em relação à idade de início dos sintomas, idade ao diagnóstico ou tempo entre o início dos sintomas e início do tratamento. Os dados demográficos e clínicos de cada paciente estão referidos no anexo 2 e os dados de cada um dos grupos estão referidos nas tabelas 1 e 2.

Tabela 1. Distribuição dos grupos de pacientes com hipogamaglobulinemia primária em relação ao sexo, idade à última avaliação e tempo total de seguimento.

GRUPO		AGAMA (n=14)	IDCV (n=9)	HIPERIGM (n=7)
Masculino/Feminino		14/0	2/7	5/2
Idade (anos)	mediana	16,5	18,9	13
	mín-máx	10,7-23,4	12-20	4,6-19,7
Tempo total de seguimento (anos)	mediana	11,2	9,2	6,5
	mín-máx	3,8-17,5	4,9-16,5	2,7-10,2

Tabela 2. Comparação dos grupos de pacientes com hipogamaglobulinemia primária em relação à idade de início dos sintomas, idade ao diagnóstico, intervalo de tempo entre início dos sintomas e início do tratamento e tempo de seguimento após início do tratamento.

GRUPO		AGAMA (n=14)	IDCV (n=9)	SHIGM (n=7)	p*
Início dos sintomas (meses)	mediana	8	10	10	0,746
	mín-máx	1-52	2-96	4-48	
Idade ao diagnóstico (meses)	mediana	50	108	74	0,078
	mín-máx	20-96	9-164	7-175	
Tempo entre início de sintomas e início do tratamento (anos)	mediana	3,3	6	4,9	0,096
	mín-máx	0,2-6,8	0,33-11,1	0,3-13	
Tempo de seguimento após início do tratamento (anos)	mediana	11,2	8,7	6,5	0,025
	mín-máx	3,8-17,5	1,8-14,5	2,7-10,2	

*Kruskal-Wallis

Em relação à história familiar nenhum dos pacientes do grupo AGAMA relatou antecedente familiar de imunodeficiência. No grupo IDCV, apenas uma paciente apresentava antecedente familiar de IDP (irmão com IDCV falecido por linfoma). No grupo SHIGM, seis pacientes formavam 2 pares de irmãos e 1 par de irmãs.

No grupo IDCV, um paciente que estava em seguimento por deficiência seletiva de IgA há 6,4 anos evoluiu com aumento da frequência de infecções e queda progressiva nas concentrações de IgG, preenchendo critérios para o diagnóstico de IDCV com 13,5 anos de idade.

O início do tratamento com reposição de imunoglobulina endovenosa coincidiu com o diagnóstico em 27 dos 30 pacientes. Um paciente do grupo SHIGM, que apresentava concentrações de IgM normais, foi diagnosticado inicialmente como hipogamaglobulinemia e iniciou reposição de imunoglobulina 3 meses após o diagnóstico. Uma paciente do grupo IDCV iniciou reposição de imunoglobulina 3,5 anos após o diagnóstico e outra paciente do mesmo grupo iniciou reposição 7 meses após o diagnóstico. No grupo AGAMA todos os pacientes iniciaram o tratamento ao diagnóstico. No entanto, um dos pacientes teve intervalo de 1 ano e 4 meses

entre a suspeita de imunodeficiência e dosagem das concentrações de imunoglobulina e o diagnóstico, por não comparecimento ao hospital neste período.

Infecções respiratórias

As manifestações clínicas mais frequentes antes do diagnóstico foram as infecções dos tratos respiratórios superior e inferior, com predominância das pneumonias que ocorreram em 24 dos 30 pacientes (80%). Três dos 24 pacientes apresentaram episódio único de pneumonia antes do início do tratamento com imunoglobulina endovenosa. Os demais 21 pacientes apresentaram múltiplos episódios: 13 apresentaram entre 2 e 5 episódios de pneumonia cada, 4 pacientes apresentaram entre 6 e 10 episódios e 4 apresentaram mais de 11 episódios de pneumonia cada no período entre o início dos sintomas e o início da reposição de imunoglobulina endovenosa. O tempo entre o início dos sintomas e o início do tratamento variou entre 2 meses e 13 anos (mediana de 4,7 anos) e neste período as pneumonias ocorreram com mediana de frequência de 0,6 pneumonias/ano por paciente. Pneumonias graves ocorreram em 12 dos 30 pacientes (40%), sendo que apenas 4 destes apresentaram mais de um episódio: uma paciente do subgrupo IDCV teve 2 pneumonias com necessidade de intubação endotraqueal (IOT); um paciente do subgrupo AGAMA que apresentou 2 pneumonias com necessidade de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) sem necessidade de IOT e uma pneumonia com empiema bilateral drenado; uma paciente do grupo SHIGM que apresentou 4 pneumonias relatadas como graves em prontuário, com necessidade de internação em UTI em uma delas. Sinusites e otites também foram relatadas, mas com baixa frequência.

A mediana da frequência de pneumonias diminuiu de 0,6 pneumonias/ano por paciente (0-12 pneumonias/ ano por paciente) no período entre o início dos sintomas e início do tratamento para 0,1 pneumonias/ano por paciente (0-1,7 pneumonias/ ano por paciente) no

período posterior ao início do tratamento ($p<0,001$). Pneumonias graves ocorreram em 4 dos 30 pacientes (13,3%) após o início da gamaglobulina, sendo que 2 destes apresentaram episódio único e os outros 2 pacientes, dois episódios cada.

Em relação às sinusites, estas foram relatadas por 6/30 pacientes no período entre o início dos sintomas e o início do tratamento, sendo que 3/6 apresentaram um episódio cada e os outros 3 apresentaram 2, 3 e 5 episódios de sinusite cada, no referido período. Após o início da reposição de imunoglobulina endovenosa, 25/30 pacientes apresentaram sinusite, com aumento estatisticamente significativo para mediana de frequência de 0,55 sinusites/ano por paciente em comparação ao período entre o início dos sintomas e o início do tratamento ($p<0,001$). Os dados relativos às frequências de pneumonias e sinusites antes e após o início da reposição de imunoglobulina endovenosa estão referidos na tabela 3 e os dados individuais de cada paciente estão referidos no anexo 3. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os 3 grupos em relação à frequência de pneumonias e sinusites por ano por paciente antes ou após a introdução da imunoglobulina (Tabela 4).

Tabela 3. Frequência anual de pneumonias e sinusites por paciente antes e após o início do tratamento com imunoglobulina humana em 30 pacientes com hipogamaglobulinemia primária.

Pneumonias/ano/paciente	Mediana	Mínimo	Máximo	p*
Pré-tratamento	0,6	0	12	
Após início do tratamento	0,1	0	1,7	<0,001
Sinusites /ano/paciente	Mediana	Mínimo	Máximo	p*
Pré-tratamento	0	0	1,1	
Após início do tratamento	0,55	0	1,1	<0,001

*Wilcoxon

Tabela 4. Frequência anual de pneumonias e sinusites por paciente antes e após o início do tratamento nos grupos AGAMA, IDCV E SHIGM.

Pneumonias / ano		AGAMA (n=14)	IDCV (n=9)	SHIGM (n=7)	p*
Pré-tratamento	mediana	1,3	0,5	0,3	0,508
	mín-máx	0-12	0 -1,1	0-12	
Após início do tratamento	mediana	0,1	0,2	0	0,16
	mín-máx	0-1,4	0-1,7	0-0,4	
Sinusites / ano					
Pré-tratamento	mediana	0	0	0	0,182
	mín-máx	0-1,1	0-0,4	0-0,4	
Após início do tratamento	mediana	0,6	0,6	0	0,117
	mín-máx	0,1-1,1	0 -1	0-0,8	

*Kruskal-Wallis

Avaliação funcional pulmonar por espirometria

Em relação à avaliação funcional pulmonar, 25/30 pacientes foram avaliados por espirometria. Quatro pacientes não realizaram espirometria por terem menos de 6 anos de idade ou de 120 centímetros de altura (n= 3) ou por falta de compreensão ou colaboração (1 paciente por surdez). Foram encontrados os resultados de espirometria de 9 pacientes IDCV, 13 pacientes AGAMA e 3 pacientes SHIGM. Uma paciente com IDCV realizou 4 espirometrias, porém apenas o resultado da primeira estava disponível para análise. Um paciente AGAMA realizou apenas uma espirometria durante o período de seguimento (primeira espirometria).

A primeira avaliação funcional pulmonar por espirometria foi realizada em tempos variáveis em relação ao início do tratamento. A mediana do tempo entre o início da reposição de imunoglobulina e a realização da primeira espirometria dos 25 pacientes foi de 4 anos (variação de 0-12 anos). Este tempo foi menor entre os pacientes IDCV (mediana de 1 ano) e maior entre os pacientes AGAMA (mediana de 5 anos). Os pacientes com SHIGM (n=3) tiveram sua primeira avaliação realizada ao diagnóstico, 2 anos e 4 anos após o diagnóstico e início do tratamento.

O VEF1 variou entre 32 e 134% do valor previsto (mediana 91%), estando alterado (<80% do previsto) em 8/25 pacientes (2 IDCV, 4 AGAMA, 2 SHIGM). A mediana da CVF foi 93,5% do previsto (variação de 30,9 a 138% do previsto). Em 8/25 pacientes a CVF estava menor que 80% do previsto (3 IDCV, 3 AGAMA e 2 SHIGM). A relação VEF1/CVF variou de 63 a 112% do previsto (mediana 90,7% do previsto) e estava abaixo de 80% do previsto em apenas 2 pacientes (1 AGAMA, 1 SHIGM). O FEF25-75% variou de 18-161% do previsto (mediana 77% do previsto). Os dados referentes à primeira espirometria de cada um dos pacientes estão referidos no anexo 4. As medianas, valores mínimos e máximos de VEF1, CVF, VEF1/CVF e FEF25-75% dos 25 pacientes estão demonstrados na tabela 5.

Em relação à última espirometria realizada por 23/30 pacientes, a mediana do tempo entre o início da reposição de imunoglobulina e sua realização foi de 9 anos (variação de 1-15 anos). Este tempo foi maior entre os pacientes AGAMA (mediana de 10 anos). A mediana do tempo entre o início da reposição de gamaglobulina e a realização da espirometria no grupo IDCV foi de 8 anos. No grupo SHIGM a última avaliação espirométrica dos 3 pacientes foram realizadas 6, 7 e 10 anos após o início do tratamento (média 7,7 anos).

O VEF1 variou entre 24,3 e 136% do valor previsto (mediana 80%), estando alterado (<80% do previsto) em 11/25 pacientes (2 IDCV, 7 AGAMA, 2 SHIGM). A mediana da CVF foi 90,6% do previsto (variação de 25,6 a 137% do previsto). Sete pacientes apresentaram CVF <80% do previsto (2 IDCV, 3 AGAMA, 2 SHIGM). A relação VEF1/CVF variou de 54,1-102% do previsto (mediana 85,5% do previsto), estando alterada (<80% do previsto) em 7 pacientes (2 IDCV, 4 AGAMA, 1 SHIGM). O FEF25-75% variou de 28,6-163% do previsto (mediana 67% do previsto) e foi menor que 70% do previsto em 12 pacientes (CVID n=3, AGAMA n=7, SHIGM n=2). Os dados referentes à última espirometria de cada um dos pacientes estão referidos no anexo 5. A comparação entre as medianas, valores mínimos e máximos de VEF1, CVF, VEF1/CVF e FEF25-75% na primeira e última espirometria estão referidos na tabela 5.

Tabela 5. Espirometria inicial e final dos pacientes com hipogamaglobulinemia primária.

		Primeira Espirometria	Última Espirometria	p*
Pacientes avaliados		25/30	23/30	
Tempo após início do tratamento (anos)	Mediana	4	9,0	
	mín-máx	0-12	1-15	
VEF1 (% do previsto)	Mediana	91	80	0,485
	mín-máx	32-134	24,3-136	
CVF (% do previsto)	Mediana	93,5	90,6	0,82
	mín-máx	30,9-138	25,6-137	
VEF1/CVF	Mediana	90,7	85,5	0,016
	mín-máx	63-112	54,1-102	
FEF25-75% (% do previsto)	Mediana	77	67,0	0,516
	mín-máx	18-161	19,1-163	

*Wilcoxon

Em relação à avaliação funcional pulmonar mais recente, 14 dos 23 pacientes avaliados apresentaram alterações (grupo AGAMA 8/12, IDCV 4/8, SHIGM 2/3). Sete pacientes apresentaram distúrbio ventilatório obstrutivo (DVO), 5 tinham distúrbio ventilatório restritivo (DVR) e dois pacientes apresentam distúrbios ventilatórios indeterminados, com necessidade de pletismografia para definição do distúrbio.

Todos os pacientes com DVR (AGAMA n=2, IDCV n=2, SHIGM n=1) têm bronquiectasias. Em uma das pacientes com IDCV, a avaliação tomográfica evidenciava ainda presença de envolvimento intersticial (espessamento de septos interlobulares), granulomas e bolhas aéreas em ápices. Esta paciente apresentou anteriormente quadro de pneumonia intersticial linfocítica e recebeu corticoide oral por granulomas pulmonares, tornando-se dependente da medicação e evoluindo com necessidade de oxigenioterapia contínua. A paciente tinha insuficiência tricúspide e pulmonar discretas e hipertensão pulmonar grave com antecedente de 2 choques cardiogênicos. Ela recebia doses elevadas de gamaglobulina (800mg/Kg a

cada 15 dias), mas nos últimos 2,5 anos de seguimento não atingia concentrações maiores que 400 mg/dl de IgG e evoluiu a óbito. A outra paciente IDCV apresentava à avaliação tomográfica, além das bronquiectasias, espessamento brônquico, traves atelectásicas e alternância de coeficientes de atenuação indicativa de distúrbios ventilatórios e perfusionais. Um dos pacientes AGAMA com DVR apresentava escoliose tóraco-lombar e paralisia de membros inferiores (sequela de poliomielite pós-vacinal). O segundo paciente AGAMA apresentava bronquiectasias desde a primeira pneumonia, que foi grave e com necessidade de IOT aos 4 anos de idade, evoluindo nos dois anos subsequentes com 12 pneumonias, todas com necessidade de internação, sendo 3 delas em UTI, sendo submetido à lobectomia em decorrência de bronquiectasias aos 6 anos de idade. A paciente com SHIGM teve cinco pneumonias graves e tuberculose pulmonar antes do início do tratamento. Esta paciente não apresentou infecções após início da reposição de imunoglobulina endovenosa, à exceção de toxoplasmose sem sintomas clínicos. Em espirometria prévia, a paciente tinha DVO moderado com capacidade vital reduzida, não fez uso correto do corticóide inalatório e não realizou pletismografia. À avaliação tomográfica, esta paciente apresenta bronquiectasias, algumas com aspecto cístico e alternância de coeficientes de atenuação indicativa de distúrbios ventilatório e perfusional.

Entre os 14 pacientes que apresentam alterações da função pulmonar, 11 apresentam bronquiectasias (grupo IDCV n=4, AGAMA n=5, SHIGM n=2). Os três pacientes com alterações na espirometria e sem bronquiectasias pertencem ao do grupo AGAMA e tinham distúrbio ventilatório obstrutivo leve, sem resposta significativa ao broncodilatador. O primeiro apresentava tosse recorrente, o segundo paciente tinha sintomas de rinite e tosse frequentes, resolvidos após tratamento com corticóide nasal e o terceiro, apresentava tosse crônica. Nenhum destes três pacientes apresentaram sibilância durante o período de seguimento. Quatro pacientes do grupo AGAMA e um do grupo IDCV apresentavam bronquiectasias e espirometria normal. Dois pacientes com bronquiectasias não têm

espirometria concomitante: uma paciente com IDCv realizou 4 espirometrias, mas apenas a primeira estava disponível para análise e outra paciente, do grupo SHIGM, que não realizou espirometria por apresentar surdez e não compreender as instruções para sua realização.

Avaliação da morfologia pulmonar por TC de tórax

No momento do início da reposição de imunoglobulina, 12 dos 30 pacientes realizaram avaliação tomográfica (AGAMA n=5, IDCv n=4, SHIGM n=3), sendo que 6/12 pacientes apresentavam bronquiectasias à tomografia computadorizada (AGAMA n=1, IDCv n=3 e SHIGM n=2).

No grupo AGAMA, 5 pacientes realizaram tomografia de tórax no momento de início de reposição de imunoglobulina. Destes, um apresentava bronquiectasias. Os demais pacientes realizaram a primeira avaliação tomográfica dos pulmões em tempos variáveis em relação ao início do tratamento (1 a 13,1 anos; mediana 7 anos), sendo que 3 dos 9 pacientes apresentavam bronquiectasias (anexo 6).

No grupo IDCv, 4 pacientes realizaram tomografia de tórax no momento de início de reposição de imunoglobulina. Destes, 3 apresentavam bronquiectasias. Os demais 5 pacientes realizaram a primeira avaliação tomográfica dos pulmões entre 1 e 4 anos após o início do tratamento (mediana de 2 anos), sendo que 1 dos 5 pacientes apresentava bronquiectasias (Anexo 6).

No grupo SHIGM, 2 dos 3 pacientes que realizaram tomografia de tórax no momento de início de reposição de imunoglobulina apresentavam bronquiectasias. Os demais pacientes realizaram a primeira avaliação tomográfica dos pulmões em tempos variáveis em relação ao início do tratamento (8 meses a 2 anos; mediana 1,6 anos), sendo que 1 dos 4 pacientes apresentava bronquiectasias (Anexo 6).

Os pacientes com e sem bronquiectasias em sua primeira avaliação tomográfica foram comparados em relação à idade de início dos sintomas, idade ao diagnóstico, frequências de pneumonias, frequência de

pneumonias graves e de sinusites antes do início do tratamento, sendo que apenas a idade ao diagnóstico e o tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico (retardo no diagnóstico) apresentaram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos (Tabela 6). A mediana de idade ao diagnóstico dos pacientes que apresentaram bronquiectasias em sua primeira avaliação tomográfica foi de 96 meses e dos pacientes que não apresentavam bronquiectasias foi de 42 meses ($p=0,001$). A mediana do retardo no diagnóstico dos pacientes que apresentaram bronquiectasias em sua primeira avaliação tomográfica foi de 82 meses e dos pacientes que não apresentavam bronquiectasias foi de 35 meses ($p=0,001$).

Comparando-se apenas os pacientes que realizaram avaliação tomográfica no momento do início do tratamento ($n=12$), a diferença entre a mediana da idade ao diagnóstico foi ainda maior: 44 meses entre os pacientes que não apresentavam bronquiectasias ($n=6$) e 147 meses entre os pacientes que já apresentavam bronquiectasias ao início do tratamento com imunoglobulina endovenosa ($p=0,015$), em que pese o pequeno número de pacientes. Alteração semelhante também ocorreu em relação à mediana do tempo entre o início dos sintomas e início do tratamento: 113 meses nos pacientes com bronquiectasias ao diagnóstico (68-156 meses) e de 40,5 meses para os pacientes sem bronquiectasias ao diagnóstico (12-90 meses), com diferença estatisticamente significativa ($p=0,010$). As demais variáveis estudadas (idade de início dos sintomas e frequências de pneumonias), não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (Tabela 7). A frequência de sinusites prévias ao início do tratamento não pode ser comparada estatisticamente entre os pacientes com e sem bronquiectasias ao início do tratamento, visto que todos os pacientes com bronquiectasias tiveram sinusites antes do início do tratamento, tornando-se uma constante.

Tabela 6. Comparação entre os 30 pacientes com hipogamaglobulinemia primária em relação à presença de bronquiectasias à primeira tomografia computadorizada de tórax (TC).

		Bronquiectasias à primeira TC		p*
		Sim (n=11)	Não (n=19)	
Idade de início dos sintomas (meses)	mediana	11	8	0,718
	máx-mín	2-96	1-72	
Idade de diagnóstico (meses)	mediana	96	42	0,001
	máx-mín	54-175	7-162	
Retardo no diagnóstico (meses)	mediana	82	35	0,001
	máx-mín	43-156	2-90	
Pneumonias/ano antes do tratamento	mediana	0,5	0,8	0,746
	máx-mín	0,1-3,3	0-12	
Pneumonias graves /ano antes do tratamento	mediana	0,1	0	0,454
	máx-mín	0-0,3	0-4	
Sinusites /ano antes do tratamento	mediana	0	0	0,216
	máx-mín	0-0,1	0-1,1	

*Mann-Whitney

Tabela 7. Comparação entre os pacientes com e sem bronquiectasias à tomografia computadorizada de tórax ao início do tratamento.

		Bronquiectasias ao início do tratamento		p*
		Sim (n=6)	Não (n=6)	
Idade de início dos sintomas (meses)	mediana	10	13	0,630
	mín-máx	4-96	1-72	
Idade de diagnóstico (meses)	mediana	147	44	0,016
	mín-máx	90-175	36-162	
Retardo no diagnóstico (meses)	mediana	113	40,5	0,010
	mín-máx	68-156	12-90	
Pneumonias/ano antes do tratamento	mediana	0,45	1,05	0,295
	mín-máx	0,1-1,2	0-12	

*Mann-Whitney

Durante a evolução, todos os pacientes realizaram avaliações tomográficas periódicas. Dos 19 pacientes que não apresentavam bronquiectasias em sua primeira avaliação tomográfica, 7 evoluíram com bronquiectasias durante o tratamento (5 do subgrupo AGAMA, 2 do subgrupo IDCIV). Os dados quanto à presença de bronquiectasias ao

diagnóstico, primeira e última TC de tórax de cada um dos pacientes estão referidos no anexo 6.

A última avaliação tomográfica foi realizada entre 0,4 e 16,7 anos após o início do tratamento (mediana de 7,2 anos), sendo que 18/30 pacientes apresentavam bronquiectasias (9 do subgrupo AGAMA, 6 do subgrupo IDCV e 3 do subgrupo SHIGM). Os pacientes com bronquiectasias (n=18) foram comparados aos pacientes que não as desenvolveram, quanto à idade de início dos sintomas, idade ao diagnóstico, tempo entre início dos sintomas e início do tratamento, tempo de seguimento após início da imunoglobulina, frequência de pneumonias, pneumonias graves e sinusites antes e após o início do tratamento. Apenas a frequência de sinusites ocorridas previamente ao início da reposição de gamaglobulina apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,010$). A mediana do tempo de seguimento após o início da reposição de imunoglobulina não foi diferente entre os 2 grupos: pacientes com bronquiectasias 10,2 anos (2,7 a 16,8 anos) e pacientes sem bronquiectasias 6,8 anos (1,8 a 17,5 anos). Os dados comparativos entre os pacientes com e sem bronquiectasias à última avaliação tomográfica encontram-se referidos na tabela 8.

Tabela 8. Comparação entre os 30 pacientes com e sem bronquiectasias à avaliação final.

		Bronquiectasias à avaliação final		p*
		Sim (n=18)	Não (n=12)	
Idade de início dos sintomas (meses)	mediana	9	8	0,946
	mín-máx	1-96	1-72	
Idade de diagnóstico (meses)	mediana	80,5	44	0,094
	mín-máx	9-175	7-162	
Tempo entre início de sintomas e início de tratamento (meses)	mediana	69	40,5	0,122
	mín-máx	2-156	3-90	
Pneumonias/ano antes do tratamento	mediana	0,5	0,75	0,750
	mín-máx	0-12	0-12	
Pneumonias/ano após tratamento	mediana	0,1	0	0,075
	mín-máx	0-1,7	0-0,4	
Pneumonias graves /ano antes do tratamento	mediana	0	0	0,799
	mín-máx	0-0,3	0-4	
Pneumonias graves /ano após tratamento	mediana	0	0	0,720
	mín-máx	0-0,3	0-0,1	
Sinusites /ano antes do tratamento	mediana	0	0	0,010
	mín-máx	0-0,1	0-1,1	
Sinusites /ano após tratamento	mediana	0,5	0,6	0,523
	mín-máx	0-1,1	0-0,8	
Tempos de seguimento após início do tratamento (anos)	mediana	10,2	6,8	0,236
	mín-máx	2,7-16,8	1,8-17,5	

*Mann-Whitney

Alterações outras que bronquiectasias foram encontradas ao último estudo tomográfico em 27 pacientes: espessamento brônquico (n=16), aprisionamento aéreo (n=12), atelectasia (n=9), impactações mucóides (n=4), nódulos calcificados (n=3) e bolhas aéreas (n=1), sendo que alguns pacientes apresentavam mais de uma alteração concomitante. Uma paciente apresentava linfonodomegalias no mediastino.

Escore de Bhalla

O escore de Bhalla foi aplicado a todas as tomografias de tórax realizadas durante o seguimento que puderam ser recuperadas, totalizando 41 tomografias de 17 diferentes pacientes (AGAMA n=9; IDCV n=3; SHIGM n=4). Apenas 3/41 tomografias recuperadas foram realizadas no momento do diagnóstico (AGAMA n=1; IDCV n=1; SHIGM n=1) e 16/41 tomografias correspondem à última TC de tórax realizada (AGAMA n=9; IDCV n=3; SHIGM n=4). As demais 22 tomografias recuperadas foram realizadas em diferentes tempos do seguimento.

Em relação à última tomografia realizada pelos pacientes, 16 puderam ser recuperadas para a aplicação do escore de Bhalla. Estas tomografias foram realizadas entre 1,2 e 16,4 anos após o início do tratamento (mediana de 7,7 anos). Os valores dos escores obtidos variaram de 7 a 21 (mediana de 11) e foram correlacionados com os resultados obtidos pela espirometria realizada no mesmo período, sendo possível em 13 casos (Anexo 7). Houve correlação estatisticamente significativa do escore de Bhalla com o VEF1 pré-broncodilatador ($r = -0,778$; $p = 0,002$), bem como entre o escore de Bhalla e o VEF1 após o uso do broncodilatador (VEF1Pós) ($r = -0,837$; $p < 0,001$). Também houve correlação estatisticamente significativa entre o escore de Bhalla e CVF ($r = -0,773$; $p = 0,002$) e o escore de Bhalla com o FEF25-75% ($r = -0,571$; $p = 0,042$). Não houve correlação estatisticamente significativa entre o escore de Bhalla e a relação VEF1/CVF ($r = 0,097$; $p = 0,753$). As correlações entre o escore de Bhalla e o VEF1(pré e pós broncodilatador), CVF e FEF25-75% estão representadas nos gráficos 1, 2, 3 e 4, respectivamente.

Gráfico 1. Correlação entre escore de Bhalla e VEF1, realizada em 13 pacientes.

Gráfico 2. Correlação entre escore de Bhalla e VEF1 após broncodilatador, realizada em 13 pacientes.

Gráfico 3. Correlação entre escore de Bhalla e CVF, realizada em 13 pacientes.

Gráfico 4. Correlação entre escore de Bhalla e FEF25-75%, realizada em 13 pacientes.

O resultado obtido pela aplicação do escore de Bhalla à última TC de tórax realizada pelos pacientes também foi correlacionado com o número

de pneumonias e pneumonias graves antes e após o início da reposição de imunoglobulina, bem como o número de sinusites após o início do tratamento. Houve correlação estatisticamente significativa apenas do escore de Bhalla com o número de pneumonias após o início do tratamento ($r = 0,561$; $p = 0,024$), conforme demonstrado no gráfico 5. Não foi avaliada a correlação entre escore de Bhalla e frequência ou número de sinusites antes do tratamento, visto que dos pacientes cujas tomografias puderam ser avaliadas, apenas um apresentou sinusite previamente à introdução da imunoglobulina.

A idade ao diagnóstico e o tempo entre início dos sintomas e diagnóstico também não apresentaram correlação estatisticamente significativa com o escore de Bhalla da última avaliação tomográfica.

Gráfico 5. Correlação entre escore de Bhalla e o número de pneumonias após o início da reposição de imunoglobulina, realizada em 16 pacientes.

DISCUSSÃO

As imunodeficiências primárias são um grupo muito heterogêneo de doenças. Desde 2007 são conhecidas mais de 150 doenças, determinadas por mais de 120 diferentes genes (Geha et al., 2007) e apenas entre os anos de 2009 e 2011, 15 novas doenças foram incorporadas à classificação (Al-Herz et al., 2012). Paralelamente ao aumento expressivo do número de imunodeficiências reconhecidas está a noção cada vez mais evidente de que as imunodeficiências primárias não são tão raras como se costumava considerar. O alerta quanto à possibilidade de um paciente ser portador de uma imunodeficiência primária é fundamental para permitir o diagnóstico precoce, a pronta introdução de tratamento específico e a instauração de outras medidas que aumentem a sobrevida, diminuam a morbidade e melhorem a qualidade de vida destes pacientes, como fisioterapia e profilaxia antimicrobiana.

A maior base de dados de pacientes com imunodeficiências primárias é da European Society for Immunodeficiencies (ESID) com 13708 casos registrados, provenientes de 41 países (Gathmann et al., 2012). Neste registro, defeitos predominantemente de anticorpos correspondem à grande maioria dos pacientes com IDP (55,2%). De modo semelhante, durante os anos de funcionamento do ambulatório de Alergia e Imunologia do Instituto da Criança, mais de 350 pacientes receberam diagnóstico definido de imunodeficiência primária, a grande maioria de pacientes com defeitos predominantemente de anticorpos. Entre estes estão os 32 pacientes com Agamaglobulinemia, IDCV e SHIGM, que durante os anos de 2005 e 2011 foram acompanhados e tratados neste serviço, com reposição de imunoglobulina. Diferentemente de alguns outros serviços em que os pacientes recebem a reposição regular de imunoglobulina a cada 3 ou 4 semanas, mas são avaliados apenas semestral ou anualmente pelo imunologista, os pacientes que recebem imunoglobulina neste serviço são avaliados em todas as visitas ao hospital, em espaço físico separado do restante dos pacientes do ambulatório, o Hospital-dia. Este acompanhamento frequente e regular permitiu que os médicos assistentes percebessem alguns pontos de extrema importância no seguimento destes

pacientes, como foi o caso do aparecimento de bronquiectasias e outras complicações pulmonares. Há vários anos, as complicações pulmonares em pacientes com hipogamaglobulinemia são temas de publicações na literatura médica, mas o que motivou o estudo em nosso grupo foi a preocupação com a aparente elevada frequência destas complicações em nossos pacientes quando comparados aos dados da literatura, o aparecimento de novos pacientes com bronquiectasias durante o seguimento apesar do tratamento regular e por tratarmos de pacientes jovens, cuja sobrevida vinha aumentando devido à diminuição da frequência e gravidade das infecções, mas cujo futuro e qualidade de vida poderiam ser comprometidos pela ocorrência destas complicações. Deste modo, além da percepção sobre a necessidade de avaliar as características desta população com objetivo de melhorar seu tratamento, foi criado um roteiro específico para o acompanhamento deste grupo de pacientes, empregado em todos os atendimentos. Inicialmente, este roteiro incluía a realização anual de tomografia computadorizada de tórax e seios da face em todos os pacientes com hipogamaglobulinemia que recebiam imunoglobulina regularmente. Este rastreamento anual comprovou a percepção que tínhamos sobre o surgimento de bronquiectasias em pacientes tratados regularmente. No entanto, esta proposta de rastreamento trouxe preocupação a respeito dos riscos implicados na exposição repetida à radiação, especialmente em grupo pediátrico de pacientes e com a crescente noção de que alguns pacientes imunodeficientes apresentam predisposição ao desenvolvimento de malignidades e alguns ainda com maior radiosensibilidade que a população pediátrica em geral. Deste modo, mais do que monitorizar o aparecimento de complicações, tornou-se de fundamental importância evidenciar a frequência destas complicações em nossos pacientes e tentar determinar possíveis pontos em que pudéssemos atuar de modo a reduzir a sua frequência. Paralelamente a isso, com o auxílio da equipe de radiologia, sempre que possível, as imagens passaram a ser obtidas com menor intensidade de radiação dentro do projeto “Diagnóstico amigo da criança”, que preconiza a proteção contra os riscos da radiação ionizante em pacientes pediátricos. O

presente estudo se propôs a avaliar todos os pacientes em seguimento no serviço com diagnóstico de Agamaglobulinemia, IDCV e SHIGM entre os anos de 2005 e 2011. A escolha por este período decorreu do fato de que os pacientes cujo seguimento encerrou-se antes do ano de 2005, por óbito ou por transferência para serviço especializado em adultos, não puderam ter seus dados recuperados. Além disso, neste período, devido ao referido roteiro de atendimento, todos os pacientes foram orientados a realizar avaliações tomográficas pulmonares e espirometrias, o que garantiria a existência dos dados de interesse ao estudo. No que diz respeito à quantidade de pacientes incluídos, o número reduzido dificulta a realização de análises estatísticas e da extrapolação dos resultados para outros pacientes com as mesmas patologias. Isto poderia ser considerado uma limitação do estudo, mas esse número de pacientes é significativo, levando-se em consideração que na maior base de dados (ESID) estão registrados 813 pacientes com Agamaglobulinemia, 2880 pacientes com IDCV e 297 com SHIGM, entre adultos e crianças, provenientes de 41 diferentes países. Especialmente em relação aos pacientes com IDCV, devemos levar em consideração que a grande maioria destes pacientes inicia os sintomas e são diagnosticados na vida adulta (Kainulainen et al., 2001; Oksenhendler et al., 2008; Chapel et al., 2008; Resnick et al., 2012) de modo que ao avaliarmos apenas pacientes com início precoce dos sintomas e diagnóstico ainda na infância, podemos estar considerando um subgrupo distinto destes pacientes. Ainda em relação à seleção dos pacientes a serem avaliados, optamos por não incluir no estudo os poucos pacientes que receberam imunoglobulina por outras deficiências humorais como defeitos da produção de anticorpos específicos e deficiência de subclasses de IgG, pois, além do pequeno número, impedindo a análise estatística, estes pacientes sofrem interrupções planejadas e frequentes em seu tratamento com o intuito de estabelecer se o defeito é permanente ou se estamos lidando apenas com atrasos da maturação imunológica. Outro ponto importante em relação à população estudada são as distintas características de cada uma das patologias avaliadas, o que influi inclusive em suas manifestações clínicas e

que poderia interferir na evolução destes pacientes em relação à reposição de imunoglobulina. Assim, mesmo cientes da limitação da casuística, tais como a variabilidade dentro de um mesmo subgrupo de pacientes, este estudo permitiu o conhecimento de uma realidade e este conhecimento é necessário para o adequado seguimento destes pacientes. Além disso, o tratamento básico e modificador da evolução destes 3 subgrupos de pacientes é a reposição de imunoglobulina e foi este o ponto de partida do presente estudo. Mais polêmica talvez seja a composição do subgrupo de pacientes com SHIGM, visto que este subgrupo englobou pacientes com defeito no gene AID, cujas manifestações clínicas são decorrentes da deficiência exclusivamente humoral, com pacientes com defeitos do CD40L e pacientes sem diagnóstico genético definitivo, mas que manifestaram-se clinicamente como pacientes com defeito no CD40 ou CD40L. Esta fração de pacientes apresenta defeitos imunológicos que cursam com deficiências humorais, mas também com manifestações secundárias a defeitos das interações de linfócitos T com outras células, determinando manifestações características dos defeitos combinados de células T e B. No entanto, no presente estudo este subgrupo de pacientes não apresentou do ponto de vista respiratório, infecções características dos defeitos celulares e comportaram-se predominantemente como imunodeficientes humorais, à exceção de um paciente que apresentou inicialmente pneumonia grave tendo sido isolado *Candida parapsilosis* no lavado broncoalveolar. Após o início do tratamento, este paciente comportou-se como os demais, com manifestações compatíveis com defeito predominantemente de anticorpos. Além disso, quando comparados os subgrupos AGAMA e IDCIV, os pacientes com SHIGM eram semelhantes aos demais em relação à idade de início dos sintomas, idade ao diagnóstico e retardo no diagnóstico. Quanto à classificação das imunodeficiências primárias, pacientes com defeitos no CD40 e CD40L estão incluídos tanto nas imunodeficiências predominantemente de anticorpos como nas imunodeficiências combinadas de células T e B (Al-Herz et al., 2012). Por estas razões não consideramos

inapropriada a inclusão deste subgrupo de pacientes na população a ser avaliada.

Em relação à idade de início dos sintomas, notamos que alguns pacientes dos 3 subgrupos apresentam início muito precoce das infecções, até mesmo anterior aos 6 meses de idade, período em que se assume estarem protegidos pela IgG materna de passagem transplacentária. Outros estudos também encontraram pacientes com início muito precoce das manifestações infecciosas até mesmo nos 2 primeiros meses de vida (Quartier et al., 1999; Plebani et al., 2002; Ksouri et al., 2006; Basile et al., 2009). Devemos levar em consideração o fato de tratar-se de estudo retrospectivo, em que os dados reproduzem o prontuário médico com informações fornecidas majoritariamente por familiares do paciente e também que estas infecções precoces podem ter sido determinadas por diversos outros fatores que não relacionados à concentração de IgG, à semelhança das infecções que podem ocorrer em crianças imunocompetentes, como exposição precoce a agentes infecciosos, aglomerações, exposição ao fumo e poluentes, ausência de aleitamento materno, nutrição inadequada, baixas condições sócio-econômicas e a própria imaturidade do sistema imunológico. No caso específico dos dois pacientes com SHIGM, o início precoce das infecções pode ser esperado, visto que ambos apresentam mutação no gene que codifica o CD40L, o que confere a estes pacientes um fenótipo de imunodeficiência combinada, cujo início dos sintomas costuma ser precoce. No entanto, em todos os pacientes incluídos, as manifestações infecciosas persistiram e tornaram-se ainda mais frequentes após os 6 meses de idade, como o esperado nas deficiências da imunidade humoral antes do início do tratamento com reposição de imunoglobulina. Ainda no que se refere à idade de início dos sintomas e idade ao diagnóstico notamos que alguns pacientes com IDCV incluídos neste estudo tiveram início precoce dos sintomas, o que poderia gerar dúvidas em relação ao correto diagnóstico destes pacientes, se considerarmos rigidamente os critérios diagnósticos e não levarmos em consideração a evolução e o longo período de seguimento destes pacientes.

Os critérios diagnósticos para IDCV e outras IDP conhecidas na época, foram estabelecidos pela ESID e PAGID e publicados em 1999 (Conley et al., 1999). Entre estes, o início da imunodeficiência a partir dos 2 anos de idade era critério necessário para diagnóstico da IDCV (Conley et al., 1999). Apesar da ausência de nova publicação específica sobre critérios diagnósticos desde então, Chapel e Cunningham-Rundles publicaram em 2009 um artigo de revisão sobre IDCV em que propõem os critérios para a definição da doença (Chapel e Cunningham-Rundles, 2009). Entre estes critérios sugerem a idade mínima de quatro anos para o estabelecimento do diagnóstico, sem mencionar idade de início dos sintomas e discutem que esta idade deve-se à necessidade da exclusão de outros defeitos imunológicos (Chapel e Cunningham-Rundles, 2009). No caso dos pacientes avaliados, o longo período de acompanhamento permitiu a exclusão de outras imunodeficiências, a confirmação da persistência do defeito imunológico, a exclusão de causas transitórias para as infecções, bem como a exclusão de causas secundárias para a hipogamaglobulinemia, de modo que no momento do estudo todos os pacientes cumpriram as exigências para o estabelecimento correto do diagnóstico.

No que diz respeito ao retardo no diagnóstico, no presente estudo a mediana foi maior entre os pacientes com IDCV. Estudos retrospectivos envolvendo pacientes com IDCV evidenciaram médias e medianas de retardo de diagnóstico entre 4 e 15 anos (Sweinberg et al., 1991; Aghamohammadi et al., 2007; Aydogan et al., 2008; Quinti et al., 2007; Chapel et al., 2008; Aghamohammadi et al., 2010; Ardeniz et al., 2010; Maarschalk-Ellerbroek et al., 2012). Em estudo envolvendo apenas pacientes IDCV em faixa etária pediátrica, o retardo no diagnóstico foi semelhante àquele encontrado em nossa população (Mohammdinejad et al., 2012). No presente estudo, o menor retardo no diagnóstico foi encontrado entre os pacientes AGAMA, semelhante ao achado do estudo publicado por Sweinberg et al. (1991), que avaliaram 22 pacientes com hipogamaglobulinemia (10 Agamaglobulinemia e 12 CVID) e encontraram menor idade de início dos sintomas e menor retardo no diagnóstico entre os

pacientes com XLA comparados aos pacientes com IDCV, porém sem significância estatística. De modo semelhante, Aghamohammadi et al.(2005), em estudo que comparava pacientes com IDCV e XLA quanto às complicações pulmonares também encontraram menor retardo no diagnóstico em pacientes com XLA. Uma das razões possíveis para este maior retardo do diagnóstico em pacientes com IDCV pode ser a dificuldade em confirmá-lo, visto que isso implica na persistência da hipogamaglobulinemia ao longo do tempo e na exclusão de outras causas de hipogamaglobulinemia, além da inexistência de marcadores laboratoriais específicos e da grande variabilidade clínica e laboratorial entre os pacientes com esta patologia. Em relação aos pacientes com SHIGM, poucos estudos publicados descrevem o retardo no diagnóstico. No presente estudo, o retardo no diagnóstico encontrado entre pacientes com SHIGM foi maior que no estudo de Aghamohammadi et al. (2009). Uma possível causa para este maior retardo pode ter sido o fato de apenas um de nossos pacientes ter apresentado infecção oportunista como manifestação clínica prévia ao diagnóstico. Isto difere bastante dos outros estudos publicados, que avaliaram em sua maioria pacientes de herança ligada ao X e evidenciaram quase metade deles com infecções oportunistas, especialmente pneumonia por *P. jiroveci* e diarreia por *Cryptosporidium parvum* como manifestação clínica inicial (Banatvala et al., 1994; Levy et al., 1997; Winkelstein et al., 2003; Aghamohammadi et al., 2009). Provavelmente, a presença de infecção oportunista represente um forte alerta, motivando a suspeita de IDP mais precocemente que outras infecções, já que estas são apenas consideradas sinal de alerta quando ocorrem repetidamente.

Outro fator que poderia antecipar o diagnóstico destes pacientes é a presença de história familiar positiva para IDP. No presente estudo encontramos 4 pacientes que apresentavam antecedente familiar de irmãos com imunodeficiência primária, mas em nenhum dos 4 casos a presença deste antecedente permitiu o diagnóstico antes do início dos sintomas. No entanto, no caso dos 3 pacientes com SHIGM este antecedente serviu de alerta para investigação de imunodeficiência, com a convocação dos irmãos

para a realização de exames, provavelmente antecipando de alguma maneira o diagnóstico de IDP. Outros estudos não encontraram diferença em relação à idade de diagnóstico entre pacientes com história de IDP suspeita ou confirmada quando comparado a pacientes sem antecedente familiar (Lee et al., 2010; Mohammadinejad et al., 2012). No entanto, no estudo publicado por Winkelstein et al. (2003), envolvendo paciente com SHIGM de herança ligada ao X, foi evidenciado diagnóstico mais precoce entre pacientes com história familiar de IDP, apesar de apenas um terço destes terem sido diagnosticados apenas por causa do antecedente familiar. De modo semelhante, em estudo com pacientes com XLA, Plebani et al. (2002) evidenciaram que os irmãos destes pacientes foram diagnosticados em média 3 anos antes que os casos índice. Basile et al. (2009) e Quartier et al. (1999), em estudos que avaliaram pacientes com XLA, encontraram pacientes que foram diagnosticados antes do início dos sintomas devido à história familiar. A possibilidade de diagnóstico até mesmo antes do início dos sintomas, iniciando o tratamento precocemente para reduzir a morbimortalidade pode servir como incentivo à realização da busca ativa de IDP em outros membros da família de pacientes imunodeficientes.

As infecções respiratórias, com predomínio das pneumonias, foram as manifestações clínicas mais frequentes nos 3 grupos de pacientes avaliados neste estudo antes do diagnóstico e início da reposição de imunoglobulina. Estes achados estão de acordo com trabalhos publicados envolvendo pacientes com hipogamaglobulinemia primária (Levy et al., 1997; Plebani et al., 2002; Winkelstein et al., 2003; Quinti et al., 2007; Aydogan et al., 2008; Oksenhendler et al., 2008; Basile et al., 2009; Baris et al., 2011, Maarschalk-Ellerbroek et al., 2012; Mohammadinejad et al., 2012). A redução da frequência e gravidade das pneumonias após o início da reposição de imunoglobulina evidenciada no presente estudo também foi demonstrado anteriormente por diversos outros grupos (Dukes et al., 1978; Roifman et al., 1987; Skull e Kemp, 1996; Quartier et al., 1999; Martínez García et al., 2001; Busse et al., 2002; Plebani et al., 2002; Aghamohammadi et al., 2004; Quartier et al., 2004; de Gracia et al., 2004;

Aghamohammadi et al., 2005; Pourpak et al., 2006; Quinti et al., 2007; Lucas et al., 2010; Quinti et al., 2011, Maarschalk-Ellerbroek et al., 2012). Ainda em relação à frequência de pneumonias após o início da reposição de imunoglobulina, quando comparados os grupos de pacientes, notamos que os pacientes com IDCV apresentam maior frequência de pneumonias que os pacientes com XLA, porém esta diferença não foi significativa. Achado semelhante foi encontrado por Sweinberg e et al.(1991), que evidenciaram não só a maior frequência em pacientes com IDCV em relação aos pacientes com XLA, também sem diferença estatística, mas frequências muito similares às encontradas no presente estudo. Esta maior frequência de pneumonias após o início do tratamento em pacientes com IDCV comparados àqueles com XLA pode estar associada ao fato de que no caso dos pacientes com Agamaglobulinemia, ao repormos a IgG corrigimos o defeito imunológico central que predispõe à ocorrência desta infecção. No caso de pacientes com IDCV, é sabido que apesar do defeito de anticorpos ser o mais evidente e o maior determinante das manifestações infecciosas pulmonares, defeitos em outros setores da imunidade podem estar presentes de modo heterogêneo entre os pacientes com esta IDP. Esta hipótese pode ser corroborada por estudo de Pourpak et al. (2006) que não encontraram associação entre concentrações séricas de IgG e a incidência de pneumonias após o início da reposição de imunoglobulina em pacientes com IDCV (Pourpak et al., 2006).

Em contraste à frequência de pneumonias, as sinusites tiveram sua frequência aumentada, e passaram a ocorrer em grande parte dos pacientes de maneira recorrente após o início do tratamento. De modo semelhante, outros estudos também relataram sinusites como manifestação infecciosa frequente durante o tratamento com imunoglobulina (Winkelstein et al., 2003; Oksenhendler et al., 2008; Costa-Carvalho et al., 2011). No estudo de Winkelstein et al.(2003), 43% dos pacientes (34/79) com SHIGM desenvolveram sinusites, correspondendo à segunda manifestação infecciosa mais frequente nestes pacientes. Publicações prévias também evidenciaram aumento significativo da porcentagem de pacientes com IDCV

e XLA com sinusite crônica durante o seguimento (Plebani et al., 2002; Quinti et al., 2007; Quinti et al., 2011). Em estudo multicêntrico prospectivo realizado na Itália, sinusite crônica foi identificada como fator de risco para o desenvolvimento de sinusites agudas (Quinti et al., 2011). Esta frequência de sinusites durante o tratamento pode ser consequência do fato de a IgG não ser o único mecanismo na proteção anti-infecciosa dos seios da face, como sabido, a IgA e IgM são importantes fatores de defesa das vias aéreas superiores e não são repostas através da infusão de imunoglobulina devido a suas baixas concentrações e curta meia-vida. Além disso, no caso específico da população avaliada no presente estudo, exclusivamente pediátrica, o desenvolvimento normal dos seios da face pode ter contribuído em grande parte para o aumento na frequência das sinusites agudas, visto que com sua aeração durante a infância os seios da face tornam-se maiores, propiciando o acúmulo de secreção agora em maior quantidade e facilitando a infecção em indivíduo susceptível. Previamente ao diagnóstico, estes pacientes, ainda muito jovens, não apresentavam em sua maioria seios da face desenvolvidos o suficiente para que sinusites fossem expressivas como nos anos subsequentes. Contribui com estas hipóteses o achado de Plebani et al., que avaliaram 73 pacientes com XLA, e encontraram o tempo de seguimento como o único fator significativo sobre o desenvolvimento de sinusites crônicas (Plebani et al., 2002).

Em relação à avaliação da função pulmonar, no presente estudo mais da metade dos pacientes apresentavam distúrbios ventilatórios evidenciados por espirometria à avaliação final. De maneira semelhante, outros autores também encontraram distúrbios ventilatórios na maior parte de seus pacientes com hipogamaglobulinemia (Gharagozlou et al., 2006; Costa-Carvalho et al., 2011), enquanto outros encontraram função pulmonar normal na maior parte dos pacientes avaliados (Kainulainen et al., 1999; Thickett et al., 2002; Rusconi et al., 2003). Em relação ao padrão de distúrbio ventilatório, no presente estudo o distúrbio obstrutivo foi o mais frequente, semelhante ao encontrado por outros autores (Sweinberg et al., 1991; Kainulainen et al., 1999; Thickett et al., 2002). Diferentemente, no

estudo de Costa-Carvalho et al., o distúrbio ventilatório restritivo prevaleceu (Costa-Carvalho et al., 2011).

Em relação às alterações tomográficas, nesta série de pacientes as bronquiectasias foram as alterações mais frequentemente encontradas nos pacientes avaliados, achado este também evidenciado previamente em outros estudos (Thickett et al., 2002; Costa-Carvalho et al., 2011). Outros autores, no entanto, encontraram o espessamento brônquico como achado tomográfico mais frequente (Gregersen et al., 2009). Nesta casuística, o espessamento brônquico foi o segundo achado mais frequente e esteve presente em mais da metade dos pacientes.

Em relação às bronquiectasias, os pacientes aqui descritos que as apresentavam ao diagnóstico e à primeira avaliação tomográfica eram mais velhos e tinham maior retardo no diagnóstico que os pacientes que não as apresentavam. A associação entre idade mais elevada ao diagnóstico e a presença de bronquiectasias ao diagnóstico foi também previamente relatada em outros estudos envolvendo pacientes com XLA (Plebani et al., 2002; Basile et al., 2009) e IDCV (Baris et al., 2011). No estudo de Basile et al. (2009), além da idade ao diagnóstico, as infecções do trato respiratório inferior e a necessidade de hospitalizações por tais infecções estiveram significativamente associadas à existência de doença pulmonar crônica ao diagnóstico em pacientes com Agamaglobulinemia. No presente estudo, quando comparados os pacientes com e sem bronquiectasias em sua última avaliação tomográfica, a única diferença significativa foi a frequência de sinusites previamente ao diagnóstico e início do tratamento, que foi maior entre os pacientes sem bronquiectasias. A diferença entre a frequência de sinusites após o início do tratamento não foi estatisticamente significativa entre aqueles 2 grupos de paciente. A associação entre sinusites e bronquiectasias foi encontrada por Quinti et al. em estudo envolvendo paciente com imunodeficiências de anticorpos em que a presença de bronquiectasias em pacientes com XLA era maior na presença de sinusite crônica associada (Quinti et al., 2011). Uma das hipóteses possíveis poderia ser o desenvolvimento da síndrome sinobronquial, onde o gotejamento pós-

nasal poderia levar ao comprometimento pulmonar por aspiração de agentes infecciosos e/ou de mediadores inflamatórios.

No presente estudo, evidenciamos o aumento da porcentagem de pacientes com bronquiectasias durante o seguimento. Este aumento da prevalência de doença pulmonar crônica durante o seguimento, à despeito da reposição de imunoglobulina foi previamente encontrado por outros autores (Kainulainen et al., 1999; Plebani et al., 2002; Quinti et al., 2007; Aydogan et al., 2008; Oksenhendler et al., 2008; Ardeniz et al., 2010; Quinti et al., 2011). Relato semelhante foi apresentado em estudo Italiano multicêntrico que avaliou 224 pacientes com IDCV seguidos por tempo médio de 11,5 anos, em que 34,2% dos pacientes apresentavam doença pulmonar crônica ao diagnóstico e esta porcentagem aumentou para 46,4% durante o seguimento (Quinti et al., 2007). No estudo de Oksenhendler et al. (2008), que avaliou 252 pacientes com IDCV, 14% dos pacientes apresentavam bronquiectasias ao diagnóstico e esta prevalência aumentou para 37% no momento do estudo. Outro estudo multicêntrico italiano, prospectivo, que avaliou 302 pacientes com imunodeficiências humorais (201 pacientes com IDCV e 101 pacientes com XLA) também evidenciou aumento na prevalência de bronquiectasias durante os 5 anos do estudo: de 47,3% no início do estudo para 53,7% à última avaliação para o grupo IDCV e de 33% para 39% no grupo XLA (Quinti et al., 2011). Por outro lado, o estudo publicado por de Gracia et al. (2004), que avaliou pacientes com IDCV ao diagnóstico e 24 meses após o início do tratamento com imunoglobulina, evidenciou melhora do escore tomográfico após os 2 anos de tratamento em pacientes que apresentavam doença pulmonar crônica (DPC) ao diagnóstico, definido neste estudo como presença de bronquiectasias na TC e função pulmonar mais de 15% abaixo do predito. Ainda neste estudo publicado por de Gracia et al. (2004), os autores não encontraram alteração significativa do escore em pacientes sem DPC, exceto por dois pacientes, que evoluíram com piora do escore, porém sem acometimento da condição clínica ou da espirometria. No entanto devemos levar em consideração que o tempo de seguimento neste estudo foi menor

que nos demais estudos citados, e é possível que se reavaliados após alguns anos, esses resultados não fossem tão melhores que aqueles dos demais estudos citados. Costa-Carvalho et al. (2011) em estudo envolvendo pacientes com IDCV e XLA relataram que apenas um dos pacientes sem bronquiectasias ao diagnóstico as desenvolveu durante o seguimento.

A TC de tórax avalia detalhadamente o parênquima pulmonar e a utilização de sistema de escore para avaliação das alterações tomográficas permite a comparação mais objetiva dos resultados entre pacientes e mesmo o acompanhamento de um dado paciente ao longo do tempo, bem como a correlação com outros parâmetros como a função pulmonar. Até 2010 não havia escore específico para pacientes com IDP, de modo que grande parte dos estudos que avaliaram as alterações tomográficas nestes pacientes, o fizeram de modo descritivo. Os estudos encontrados que utilizaram escores optaram por sistemas de escore próprios (Kainulainen et al., 1999), pelo sistema de escore proposto por Bhalla et al. (1991) para a avaliação de pacientes com fibrose cística (Rusconi et al., 2003; Gharagozlou et al., 2006) ou ainda por escore de Bhalla modificado (Gregersen et al., 2009). Em 2010, van de Ven et al. (2010), publicaram estudo em que propõem um escore específico para a avaliação das tomografias de tórax de pacientes com IDCV. Este escore engloba alteração como granulomas, infiltrações intersticiais linfocíticas e linfonodomegalias, não consideradas no escore de Bhalla original, cuja presença e progressão são importantes de monitorizar, visto que publicações prévias evidenciaram correlação entre estas alterações granulomatosas e linfocíticas pulmonares com a menor sobrevida de pacientes com IDCV (Bates et al., 2004). Nesta série de pacientes, optamos pela utilização do escore de Bhalla (Bhalla et al., 1991) para avaliar as alterações tomográficas por três razões principais: o escore proposto por van de Ven et al. (2010), foi proposto e avaliado apenas em pacientes com IDCV, com pontuações que envolvem acometimentos descritos apenas nesta doença, e nosso estudo envolve pacientes com outras IDP para as quais o escore não foi validado; o número de pacientes com IDCV no estudo é pequeno, o que poderia dificultar a

interpretação dos resultados e as análises estatísticas para estudos de comparação; este escore exige a realização de tomografia de tórax também em expiração, o que só ocorreu em uma minoria dos pacientes avaliados no presente estudo. A limitação conferida ao escore de Bhalla pela ausência de categorias que englobem a doença granulomatosa e aquelas linfoproliferativas acometendo os pulmões não apresentou peso importante, visto que estas alterações são pouco comuns na faixa etária pediátrica e nesta casuística restringiu-se a apenas um paciente do grupo IDCIV, que durante o seguimento desenvolveu infiltrado intersticial difuso, com diagnóstico de pneumonia intersticial linfocítica à biópsia pulmonar. Esta paciente apresentou ainda lesões granulomatosas nos pulmões. No entanto esta paciente apresentava bronquiectasias graves e extensas, bem como espessamento peribrônquico, rolhas de muco em mais de 9 segmentos broncopulmonares, saculações, bolhas, enfisema e áreas de consolidação, conferindo a esta paciente, nas 4 tomografias recuperadas, as maiores pontuações do escore entre todos os pacientes avaliados no estudo.

Conforme sabido, o escore original de Bhalla avalia nove categorias de alterações tomográficas. Os maiores escores são atribuídos às alterações mais graves. A pontuação máxima deste escore tomográfico é 25. Em seu trabalho, Bhalla et al. (1991) orientam que devemos subtrair de 25 o valor obtido de escore tomográfico e este valor final seria o escore do paciente, que então poderia ser usado com escores clínicos de fibrose cística. No presente estudo, optamos por utilizar apenas o escore tomográfico, sem realizar a subtração à partir de 25, à semelhança do que foi realizado no estudo publicado por Rusconi et al. (2003). Deste modo, quanto maior o escore, mais graves as alterações estruturais. No presente estudo, em relação à última avaliação tomográfica realizada pelos pacientes e que pode ser recuperada para a avaliação através do escore de Bhalla, nenhum paciente apresentou tomografia normal e os valores obtidos foram correlacionados com a espirometria e dados clínicos. Deste modo encontramos correlação significativa entre a porcentagem do predito do VEF1, CVF e FEF25-75% e o escore de Bhalla, porém sem correlação do

escore com a relação VEF1/CVF. De modo semelhante, o estudo de Gharagozlou et al. (2006) encontrou correlação entre o escore de Bhalla e VEF1 e entre o escore e o CVF e não foi encontrada associação com a relação VEF1/CVF. O estudo de Gregersen et al. (2009), utilizando escore de Bhalla modificado para a avaliação de pacientes com IDCV, encontrou associação entre VEF1 e/ou VEF1/CVF e a gravidade e extensão de bronquiectasias, espessamento brônquico, aprisionamento aéreo e rolhas de muco. No entanto, no presente estudo pudemos evidenciar a existência de pacientes que apresentavam bronquiectasias, porém com espirometrias normais. A ausência de associação entre bronquiectasias e espirometria foi previamente relatado no estudo de Kainulainen et al. (1999), Gregersen et al. (2009) e Costa-Carvalho et al. (2011), sugerindo que as alterações funcionais possam ser determinadas por outras alterações morfológicas além das bronquiectasias e que estas variáveis avaliam diferentes acometimentos pulmonares. A correlação entre o escore de Bhalla e o número de pneumonias, embora evidenciado neste estudo, não foi encontrada no estudo de Rusconi et al. (2003), que encontrou apenas correlação entre tosse produtiva e escore de Bhalla. Ainda em relação aos sintomas, Costa-Carvalho et al. (2011) também encontraram no estudo associação entre tosse crônica e alterações na TC, observando que tosse crônica estava presente em 9/16 pacientes com alterações na TC de tórax e ausente em todos os pacientes com TC normal. Os achados de Rusconi et al. (2003) e Costa-Carvalho et al. (2011) poderiam sugerir que a avaliação cuidadosa dos sinais e sintomas clínicos poderiam auxiliar o acompanhamento dos pacientes e indicar a necessidade de nova avaliação tomográfica durante o seguimento destes pacientes. Nesta série de pacientes, no entanto, a presença de tosse crônica não pode ser avaliada de maneira acurada, visto que por vezes os dados obtidos do prontuário eram contraditórios. Até o momento, considerando os resultados encontrados neste estudo, devemos ressaltar que a reposição de imunoglobulina em pacientes com hipogamaglobulinemia primária não pressupõe uma proteção contra o acometimento pulmonar, devendo o sistema respiratório ser

constantemente avaliado para a indicação de medidas profiláticas à sua deterioração. De acordo com os pontos aqui discutidos, podemos propor que espirometrias e avaliações clínicas cuidadosas, com especial atenção à tosse crônica e/ou produtiva, sejam feitas de maneira rotineira, já que podem indicar a presença de alterações tomográficas. Além disso, são exames seguros e sem repercussões à integridade do paciente, diferentemente da TC. No entanto, elas não substituem definitivamente a realização de TC de tórax no seguimento e neste caso, deve-se atentar para o risco da radiação ionizante e avaliar riscos e benefícios.

Recentemente, estudos têm avaliado a ressonância magnética (RM) como alternativa à TC de tórax na avaliação morfológica dos pulmões, com bons resultados de correlação entre os dois métodos na avaliação de nódulos, câncer de pulmão, doença pulmonar intersticial difusa, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e fibrose cística (Puderbach et al., 2007; Ley-Zaporozhan et al., 2008). Estudos avaliaram pacientes com IDP simultaneamente por ambos os métodos de imagem e consideraram a RM de tórax uma alternativa possível para a avaliação morfológica dos pulmões destes pacientes (Montella et al., 2009; Serra et al., 2011; Montella et al., 2012). No entanto, estes estudos mostraram sensibilidade pouco menor deste método na detecção de bronquiectasias, espessamento brônquico, rolhas de muco e enfisema comparado à TC (Montella et al., 2009; Montella et al., 2012). No estudo de Serra et al. (2011), a correlação entre os métodos foi boa em pacientes que apresentavam alterações brônquicas e parenquimatosas em graus moderados e graves, porém baixa para pacientes com escores menores para alterações pulmonares. Também neste estudo, a TC de tórax permitiu melhor identificação das alterações de via aérea periféricas, como também evidenciadas em ambos os estudos de Montella et al. (2009; 2012).

Como conclusão, este estudo contribui para ressaltar a necessidade de diagnóstico precoce das IDP, evitando assim agravos pulmonares nestes pacientes. Neste sentido, trabalhos de divulgação das imunodeficiências primárias e seus sinais de alerta são de fundamental importância e tem sido

realizados por este grupo e por outros envolvidos nos cuidados dos pacientes com IDP. Além disso, a busca ativa de pacientes com IDP entre os familiares de um paciente imunodeficiente tem sido realizada rotineiramente em nosso serviço, com o intuito de identificar pacientes precocemente e até mesmo antes do início dos sintomas, diminuindo sequelas futuras. Outro ponto importante evidenciado no estudo foi a confirmação de que as alterações pulmonares são frequentes e podem se desenvolver apesar do tratamento regular. Desta maneira, a monitorização destes pacientes é de extrema importância. Espirometrias seriadas e avaliações clínicas cuidadosas provavelmente não substituem definitivamente a realização de tomografias de tórax no seguimento destes pacientes, mas mudanças em seus padrões podem sugerir a necessidade e o momento de reavaliar a morfologia pulmonar através de TC de tórax, evitando a exposição desnecessária à radiação. Além disso, o estudo permitiu identificar que as pneumonias que ocorrem após o diagnóstico estão relacionadas a alterações estruturais pulmonares, evidenciadas no estudo por escores tomográficos mais elevados. Por isso, a prevenção de infecções do trato respiratório através da manutenção de concentrações séricas de IgG mais elevadas, o uso de antibioticoprofilaxia e fisioterapia respiratória, além do tratamento precoce e prolongado das infecções é de fundamental importância, evitando a redução na qualidade de vida dos pacientes e reduzindo custos ao sistema de saúde.

CONCLUSÕES

- A reposição rotineira de imunoglobulina endovenosa em pacientes com hipogamaglobulinemia primária não impediu o aparecimento de alterações morfológicas pulmonares nem o comprometimento da função pulmonar durante o seguimento.
- Entre as alterações tomográficas, as bronquiectasias foram as alterações mais frequentes, seguidas pelo espessamento brônquico.
- Entre as alterações funcionais, os distúrbios ventilatórios obstrutivos foram os mais frequentes.
- A instituição do tratamento de reposição de imunoglobulina endovenosa teve impacto para a redução da frequência de pneumonias, porém o mesmo não ocorreu em relação à frequência de sinusites.
- Comparando-se a avaliação espirométrica inicial e final dos pacientes com hipogamaglobulinemia primária em reposição de imunoglobulina endovenosa, observou-se apenas uma redução da relação VEF1/CVF na última avaliação. Este achado se refere ao grupo de pacientes como um todo, não podendo esta conclusão ser extrapolada para cada paciente em particular.
- Idade mais elevada e maior tempo entre início dos sintomas e instituição do tratamento com imunoglobulina endovenosa foram observados em pacientes com bronquiectasias detectadas ao diagnóstico.
- Idade mais elevada foi observada em pacientes com bronquiectasias detectadas à primeira avaliação tomográfica.
- Houve correlação negativa entre o escore de Bhalla e parâmetros da função pulmonar, sugerindo que a espirometria rotineira possa ser útil no acompanhamento destes pacientes.
- Independente da redução na frequência de pneumonias, os pacientes que apresentaram maior número de pneumonias após o início da reposição de imunoglobulina endovenosa apresentaram escores de

Bhalla mais elevados, sugerindo que outras medidas devam ser associadas à essa terapêutica para o controle das alterações morfológicas pulmonares dos pacientes com IDP.

ANEXOS

Anexo 1 – Aprovação do estudo pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 02/12/2009, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **1172/09**, intitulado: "**COMPLICAÇÕES PULMONARES EM PACIENTES COM HIPOGAMAGLOBULINEMIA PRIMÁRIA SOB TRATAMENTO COM REPOSIÇÃO DE GAMAGLOBULINA HUMANA**" apresentado pelo Departamento de **PEDIATRIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Profa. Dra. Cristina Miuki Abe Jacob**
 Pesquisador (a) Executante: **Mayra de Barros Dorna**

CAPPesq, 03 de Dezembro de 2009

Prof. Dr. Eduardo Massad
 Presidente da Comissão de
 Ética para Análise de Projetos
 de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo - SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail: cappesq@hcnnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnnet.usp.br

Em agosto de 2012 houve submissão à CAPPesq da solicitação de mudança de título para: “ Alterações tomográficas e funcionais pulmonares em pacientes com hipogamaglobulinemia primária em reposição de imunoglobulina humana.

Anexo 2 – Dados demográficos e clínicos dos 30 pacientes com hipogamaglobulinemia primária em tratamento com reposição de imunoglobulina humana endovenosa.

Iniciais	nº do paciente	Grupo	Idade final (meses)	Início dos sintomas (meses)	Idade ao diagnóstico (meses)	Tempo de seguimento após início do tratamento (anos)	Retardo no diagnóstico (anos)
AO	1	IDCV	227	4	130	7,5	11,1
KFGS	2	IDCV	227	2	80	8,7	10,0
FFV	3	IDCV	183	72	162	1,8	7,5
TRF	4	IDCV	167	48	108	4,9	5,0
MVL	5	IDCV	147	5	9	11,5	0,3
GRM	6	IDCV	231	36	108	10,3	6,0
BMS	7	IDCV	240	96	164	6,3	5,7
LSN	8	IDCV	239	10	65	14,5	4,6
AHPF	9	AGAMA	129	1	46	6,9	3,8
DSS	10	AGAMA	204	8	81	10,2	6,1
ECM	11	AGAMA	193	15	20	14,4	0,4
FLD	12	AGAMA	256	52	54	16,8	0,2
HLRT	13	AGAMA	137	11	54	6,9	3,6
JCAA	14	AGAMA	238	6	28	17,5	1,8
LPM	15	AGAMA	281	12	84	16,4	6,0
RNA	16	AGAMA	256	48	96	12,0	4,0
SAR	17	AGAMA	210	24	36	14,5	1,0
VVC	18	AGAMA	162	4	39	10,3	2,9
YBE	19	AGAMA	233	1	31	16,8	1,6
NGPAM	20	AGAMA	135	4	61	6,2	4,8
JGMR	21	AGAMA	168	6	42	10,4	3,0
HO	22	AGAMA	140	8	90	3,8	6,8
LG	23	SHIGM	157	20	79	6,5	4,9
GCA	24	SHIGM	56	4	7	4,1	0,3
JCA	25	SHIGM	196	4	74	10,2	5,8
TTM	26	SHIGM	207	48	175	2,7	10,6
ETM	27	SHIGM	237	12	168	5,8	13,0
LMC	28	SHIGM	125	8	9	9,3	0,4
RMC	29	SHIGM	107	NE	27	6,7	2,3
JCAb	30	IDCV	215	6	105	9,2	8,3

NE- informação não encontrada

Anexo 3 – Dados relativos à frequência de pneumonias, pneumonias graves e sinusites antes e após o diagnóstico e início do tratamento nos 30 pacientes com hipogamaglobulinemia primária em reposição de imunoglobulina humana endovenosa.

Paciente nº	Antes do diagnóstico (infecções/ano)			Após o início do tratamento (infecções/ano)		
	Pneumonias	Pneumonias graves	Sinusites	Pneumonias	Pneumonias graves	Sinusites
1	0,5	0,2	0,0	1,7	0,3	0,7
2	0,4	0,0	0,1	0,1	0,0	0,5
3	0,8	0,0	0,4	0,0	0,0	0,0
4	0,2	0,0	0,2	0,2	0,0	0,6
5	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	1,0
6	0,7	0,0	0,2	0,0	0,0	0,4
7	0,5	0,0	0,0	0,5	0,0	0,3
8	1,1	NE	0,0	0,3	0,0	1,0
9	1,3	0,3	0,0	0,4	0,1	0,7
10	1,5	0,2	0,0	0,1	0,0	1,0
11	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6
12	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,5
13	3,1	0,0	0,0	0,6	0,0	0,1
14	2,2	0,0	0,0	0,2	0,1	0,6
15	0,3	0,2	0,0	0,2	0,0	0,1
16	3,3	1	0,0	1,4	0,0	1,0
17	12,0	0,0	0,0	0,1	0,0	1,1
18	0,3	0,0	0,0	0,1	0,0	0,9
19	1,3	0,0	0,0	0,1	0,0	0,4
20	0,0	0,0	1,1	0,0	0,0	0,2
21	1,3	0,3	0,0	0,0	0,0	0,7
22	1,2	0,4	0,0	0,8	0,0	0,5
23	0,0	0,0	0,4	0,2	0,0	0,8
24	12,0	4,0	0,0	0,0	0,0	0,0
25	2,4	0,0	NE	0,0	0,0	0,0
26	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0
27	0,3	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0
28	7,2	2,4	0,0	0,4	0,0	0,3
29	0,0	0,0	0,4	0,0	0,0	0,8
30	0,4	0,1	0	0,4	0,1	1,0

NE – informação não encontrada

Anexo 4 – Dados relativos à primeira espirometria realizada por 25 dos 30 pacientes com hipogamaglobulinemia primária após o diagnóstico e início do tratamento com imunoglobulina humana endovenosa.

Paciente	Primeira espirometria					
nº	Tempo após início do tratamento (anos)	VEF1 pré	VEF1 pós	CVF	VEF1/CVF	FEF25-75%
1	1	44,94	48,28	48,49	82,99	35,39
2	5	91	94	94	97	111
3	0	94,61	102,51	94,84	99,75	116,72
4	0	113	113	113	93	90
5	5	92	84	96	95	107
6	5	100	106	93	92	105
7	0	73	61	79	92	41
8	4	104	106	113	90,72	112
9	3	97,91	102,36	87,34	100	117,57
10	7	99	103	105	87	104
11	9	99	112	110	80	80
12	10	86	86,54	93,5	81,77	65,39
13	3	34	34	30,88	97,7	69,04
14	NE	NE	NE	NE	NE	NE
15	10	58	63	92	63	26
16	5	32	29	39	86	18
17	9	127	131	138	87	123
18	2	73	70	84	82	57
19	12	134	134	131	96	161
20	2	99	107	108	83	88
21	4	89	95	97	86	80
22	0	68	68	63	112	63
23	0	111	120	119	88	95
24	NR	NR	NR	NR	NR	NR
25	2	79	91	79	99	74
26	4	47	47	61	77	37
27	NR	NR	NR	NR	NR	NR
28	NR	NR	NR	NR	NR	NR
29	NR	NR	NR	NR	NR	NR
30	0	73	69	77	95	69

NE – espirometria não encontrada
 NR – espirometria não realizada

Anexo 5 – Dados relativos à última espirometria realizada por 23 dos 30 pacientes com hipogamaglobulinemia primária após o diagnóstico e início do tratamento com imunoglobulina endovenosa.

Paciente	Última espirometria				
nº	Tempo após início do tratamento (anos)	VEF1pré BD	CVF	VEF1/CVF	FEF25-75%
1	8	30	32	84	30
2	NE	NE	NE	NE	NE
3	1	102,1	99,9	90,91	133,68
4	2	121,7	117	NE	NE
5	10	68,75	73,05	90,42	82,73
6	10	108	102	98	163
7	6	85	109	74	60
8	13	104	121	82	93
9	4	88,96	90,93	88,27	74,17
10	10	109,52	112,63	90,06	122,53
11	NE	NE	NE	NE	NE
12	15	75,87	87,13	74,04	46,74
13	6	24,27	25,57	87,69	28,59
14	NE	NE	NE	NE	NE
15	12	43,05	68,42	54,09	19,15
16	13	58	67	81	49
17	15	133	133	102	141
18	9	73,8	87,94	76,88	53,53
19	14	136	137	92	143
20	6	79,01	90,56	79,12	58,81
21	10	74,5	82,88	82,49	66,97
22	1	84	90	94	76
23	6	95,88	95,19	92,27	108,03
24	NR	NR	NR	NR	NR
25	10	66,36	78,21	78,58	54,56
26	7	58	55	87	67
27	NR	NR	NR	NR	NR
28	NR	NR	NR	NR	NR
29	NR	NR	NR	NR	NR
30	8	80	101	71	49

NE – espirometria não encontrada
 NR – espirometria não realizada

Anexo 6 – Dados relativos à presença de bronquiectasia ao diagnóstico, primeira e última TC de tórax dos 30 pacientes com hipogamaglobulinemia primária em reposição de imunoglobulina endovenosa.

Paciente nº	Presença de bronquiectasias		
	Ao diagnóstico	Primeira TC	Última TC
1	Sim	Sim	Sim
2	NR	Sim	Sim
3	Não	Não	Não
4	NR	Não	Não
5	NR	Não	Sim
6	NR	Não	Não
7	Sim	Sim	Sim
8	NR	Não	Sim
9	Não	Não	Não
10	NR	Não	Sim
11	NR	Não	Não
12	NR	Não	Sim
13	NR	Sim	Sim
14	NR	Não	Não
15	NR	Sim	Sim
16	NR	Sim	Sim
17	Não	Não	Sim
18	Não	Não	Sim
19	NR	Não	Sim
20	NR	Não	Não
21	Não	Não	Não
22	Sim	Sim	Sim
23	Não	Não	Não
24	NR	Não	Não
25	NR	Sim	Sim
26	Sim	Sim	Sim
27	Sim	Sim	Sim
28	NR	Não	Não
29	NR	Não	Não
30	Sim	Sim	Sim

NR – TC de tórax não realizada

Anexo 7 – Dados relativos ao cálculo do escore de Bhalla da última TC de tórax de 13 dos 30 pacientes com hipogamaglobulinemia primária em reposição de imunoglobulina, cuja última tomografia pode ser recuperada, e da espirometria realizada no mesmo ano.

Paciente	Última TC de tórax e espirometria correspondente					
nº	Escore	VEF1pré BD	VEF1 pós BD	CVF	VEF1/CVF	FEF25-75%
1	21	35,84	37,13	41,61	86,12	36,21
5	12	72,00	69,00	72,00	94,00	77,00
10	8	99,00	103,00	105,00	87,00	104,00
13	11	47,50	44,90	51,33	82,30	39,58
15	18	NR	NR	NR	NR	NR
16	19	58,00	50,00	67,00	81,00	18,00
17	9	136,21	137,77	135,43	93,45	171,28
18	12	73,80	77,99	87,94	76,88	53,53
20	7	77,86	89,36	90,48	77,51	53,66
21	11	81,11	84,75	92,78	79,58	64,23
22	18	68,00	68,00	63,00	112,00	63,00
23	7	95,88	94,93	95,19	92,27	108,03
24	7	NR	NR	NR	NR	NR
25	12	66,36	73,39	78,21	78,58	54,56
28	9	NR	NR	NR	NR	NR
30	10	80,00	84,00	101,00	71,00	49,00

NR – não realizada espirometria no mesmo período que a tomografia avaliada através do escore de Bhalla

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aghamohammadi A, Allahverdi A, Abolhassani H, Moazzami K, Alizadeh H, Gharagozlou M, Kalantari N, Sajedi V, Shafiei A, Parvaneh N, Mohammadpour M, Karimi N, Sadaghiani MS, Rezaei N. Comparison of pulmonary diseases in common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinaemia. *Respirology*. 2010;15(2):289-95.

Aghamohammadi A, Farhoudi A, Moin M, Rezaei N, Kouhi A, Pourpak Z, Yaseri N, Movahedi M, Gharagozlou M, Zandieh F, Yazadni F, Arshi S, Mohammadzadeh I, Ghazi BM, Mahmoudi M, Tahaei S, Isaeian A. Clinical and immunological features of 65 Iranian patients with common variable immunodeficiency. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2005;12(7):825-32.

Aghamohammadi A, Fiorini M, Moin M, Parvaneh N, Teimourian S, Yeganeh M, Goffi F, Kanegane H, Amirzargar AA, Pourpak Z, Rezaei N, Salavati A, Pouladi N, Abdollahzade S, Notarangelo LD, Miyawaki T, Plebani A. Clinical, immunological and molecular characteristics of 37 Iranian patients with X-linked agammaglobulinemia. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006;141(4):408-14.

Aghamohammadi A, Moin M, Farhoudi A, Rezaei N, Pourpak Z, Movahedi M, Gharagozlou M, Nabavi M, Shahrokhi A. Efficacy of intravenous immunoglobulin on the prevention of pneumonia in patients with agammaglobulinemia. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2004;40(2):113-8.

Aghamohammadi A, Parvaneh N, Rezaei N, Moazzami K, Kashef S, Abolhassani H, Imanzadeh A, Mohammadi J, Hammarström L. Clinical and laboratory findings in hyper-IgM syndrome with novel CD40L and AICDA mutations. *J Clin Immunol*. 2009;29(6):769-76.

Aghamohammadi A, Pouladi N, Parvaneh N, Yeganeh M, Movahedi M, Gharagolou M, Pourpak Z, Rezaei N, Salavati A, Abdollahzade S, Moin M. Mortality and morbidity in common variable immunodeficiency. *J Trop Pediatr*. 2007;53(1):32-8.

Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Fischer A, Franco JL, Geha RS, Hammarström L, Nonoyama S, Notarangelo LD, Ochs HD, Puck JM, Roifman CM, Seger R, Tang ML. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol*. 2011;2:54. Epub 2011 Nov 8.

Ardeniz O, Başoğlu OK, Günşar F, Unsel M, Bayraktaroğlu S, Mete N, Gülbahar O, Sin A. Clinical and immunological analysis of 23 adult patients with common variable immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(3):222-36.

Aydogan M, Eifan AO, Gocmen I, Ozdemir C, Bahceciler NN, Barlan IB. Clinical and immunologic features of pediatric patients with common variable immunodeficiency and respiratory complications. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18(4):260-5.

Banatvala N, Davies J, Kanariou M, Strobel S, Levisky R, Morgan G. Hypogammaglobulinemia associated with normal or increased IgM (the hyper IgM syndrome): a case series review. *Arch Dis in Child*. 1994;71(2):150-2.

Baris S, Ercan H, Cagan HH, Ozen A, Karakoc-Aydiner E, Ozdemir C, Bahceciler NN. Efficacy of intravenous immunoglobulin treatment in children with common variable immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(7):514-21.

Basile N, Daniela S, Oleastro M, Rosenweig S, Prieto E, Rossi J, Roy A, Zelazko M. Clinical and molecular analysis of 49 patients with X-linked agammaglobulinemia from a single center in Argentina. *J Clin Immunol*. 2009;29(1):123-9.

Bates CA, Ellison MC, Lynch DA, Cool CD, Brown KK, Routes JM. Granulomatous-lymphocytic lung disease shortens survival in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(2):415-21.

Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI, Naidich DP. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology*. 1991;179(3):783-8.

Busse PJ, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(6):1001-4.

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.

Chapel H, Lucas M, Lee M, Bjorkander J, Webster D, Grimbacher B, Fieschi C, Thon V, Abedi MR, Hammarstrom L. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood*. 2008;112(2):277-86.

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.

Costa-Carvalho BT, Wandalsen GF, Pulici G, Aranda CS, Solé D. Pulmonary complications in patients with antibody deficiency. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011;39(3):128-32.

Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common Variable Immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol*. 1999;92(1):34-48.

de Gracia J, Vendrell M, Alvarez A, Pallisa E, Rodrigo MJ, de la Rosa D, Mata F, Andreu J, Morell F. Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. *Int Immunopharmacol*. 2004;4(6):745-53.

Dukes RJ, Rosenow EC 3rd, Hermans PE. Pulmonary manifestations in hypogammaglobulinemia. *Thorax*. 1978;33(5): 603-7.

Ferrari S, Giliani S, Insalaco A, Al-Ghonaium A, Soresina AR, Loubser M, Avanzini MA, Marconi M, Badolato R, Ugazio AG, Levy Y, Catalan N, Durandy A, Tbakhi A, Notarangelo LD, Plebani A. Mutations of CD40 gene cause an autosomal recessive form of immunodeficiency with hyper IgM. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(22):12614-9.

Feydy A, Sibilia J, de Kerviler E, Zagdanski A-M, Chevret S, Ferman J-P, Brouet J-C, Fria J. Chest high resolution CT in adults with primary humoral immunodeficiency. *Br J Radiol*. 1996;69(828):1108-16.

Gathmann B, Binder N, Ehl S, Kindle G; the ESID Registry Working Party. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011. *Clin Exp Immunol*. 2012;167(3):479-91.

Geha RS, Notarangelo LD, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Fischer A, Hammarström L, Nonoyama S, Ochs HD, Puck JM, Roifman C, Seger R, Wedgwood J; International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(4):776-94.

Gharagozlou M, Ebrahimi FA, Farhodi A, Aghamohammadi A, Bermanian MH, Chavoshzadeh Z, Heidarzadeh M, Mehdizadeh M, Moin M, Movahedi M, Nabavi M, Pourpak Z, Rezaei N. Pulmonary complications in primary hypogammaglobulinemia: a survey by high resolution CT scan. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2006;65(2):69-74.

Gregersen S, Aaløkken TM, Mynarek G, Kongerud J, Aukrust P, Frøland SS, Johansen B. High resolution computed tomography and pulmonary function in common variable immunodeficiency. *Respir Med*. 2009;103(6):873-80.

Hausser C, Virelizier JL, Buriot D, Griscelli C. Common variable hypogammaglobulinemia in children. *Am J Dis Child*. 1983;137(9):833-7.

Howard V, Greene JM, Pahwa S, Wilkenstein JA, Boyle JM, Kocaf M, Conley ME. The health status and quality of life of adults with X-linked agammaglobulinemia. *Clin Immunol*. 2006;118(2-3):201-8.

International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies, Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Hammartröm L, Nonoyama S, Ochs HD, Puck J, Roifman C, Seger R, Wedgwood J. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1161-78.

Kainulainen L, Nikoskelainen J, Ruuskanen O. Diagnostic findings in 95 Finnish patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2001;21(2):145-9.

Kainulainen L, Varpula M, Liippo K, Svedström E, Nikoskelainen J, Ruuskanen O. Pulmonary abnormalities in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(5):1031-6.

Knudson RJ, Lebowitz ND, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis*. 1983;127:725-34.

Ksouri H, Mellouli F, Barbouch R, Ben Hassen A, Béjaoui M. Immunoglobulin replacement therapy contribution in agammaglobulinemia: 10 case reports. *Arch Pediatr*. 2006;13(7):1034-9.

Lederman HM, Wilkenstein JA. X-linked agammaglobulinemia: an analysis of 96 patients. *Medicine* (Baltimore). 1985;64(3):145-56.

Lee PP, Chen TX, Jiang LP, Chan KW, Yang W, Lee BW, Chiang WC, Chen XY, Fok SF, Lee TL, Ho MH, Yang XQ, Lau YL. Clinical characteristics and genotype-phenotype correlation in 62 patients with X-linked ammaglobulinemia. *J Clin Immunol*. 2010;30(1):121-31.

Levy J, Espanol-Boren T, Thomas C, Fischer A, Tovo P, Bordigoni P, Resnick I, Fasth A, Baer M, Gomez L, Sanders EA, Tabone MD, Plantaz D, Etzioni A, Monafo V, Abinun M, Hammarstrom L, Abrahamsen T, Jones A, Finn A, Klemola T, DeVries E, Sanal O, Peitsch MC, Notarangelo LD. Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome. *J Pediatr*. 1997;131(1 Pt 1):47-54.

Ley-Zaporozhan J, Ley S, Kauczor HU. Morphological and functional imaging in COPD with CT and MRI: present and future. *Eur Radiol*. 2008;18(3):510-21.

Lin S, Shyur S, Lee W, Ma Y, Huang L. X-linked hyper-immunoglobulin M syndrome: molecular genetic study and long-time follow-up of three generations of a Chinese family. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006;140(1):1-8.

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(6):1354-1360.e4.

Maarschalk-Ellebroek LJ, Hoepelman AI, van Montfrans JM, Ellebroek PM. The Spectrum of Disease Manifestations in Patients with Common Variable Immunodeficiency Disorders and Partial Antibody Deficiency in a University Hospital. *J Clin Immunol*. 2012 Apr 13.

Martínez García MA, de Rojas MD, Nauffal Manzur MD, Muñoz Pamplona MP, Compte Torrero L, Macián V, Perpiñá Tordera M. Respiratory disorders in common variable immunodeficiency. *Respir Med*. 2001;95(3):191-5.

Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J; ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38.

Mohammadinejad P, Aghamohammadi A, Abolhassani H, Sadaghiani MS, Abdollahzade S, Sadeghi B, Soheili H, Tavassoli M, Fathi SM, Tavakol M, Behniafard N, Darabi B, Pourhamdi S, Rezaei N. Pediatric patients with common variable immunodeficiency: long-term follow-up. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(3):208-14.

Moin M, Aghamohammadi A, Farhoudi A, Pourpak Z, Rezaei N, Movahedi M, Gharagozlou M, Ghazi BM, Zahed A, Abolmaali K, Mahmoudi M, Emami L, Bashashati M. X-linked agammaglobulinemia: a survey of 33 Iranian patients. *Immunol Invest*. 2004;33(1):81-93.

Montella S, Maglione M, Bruzzese D, Mollica C, Pignata C, Aloj G, Manna A, Esposito A, Mirra V, Santamaria F. Magnetic resonance imaging is an accurate and reliable method to evaluate non-cystic fibrosis paediatric lung disease. *Respirology*. 2012;17(1):87-91.

Montella S, Santamaria F, Salvatore M, Pignata C, Maglione M, Iacotucci P, Mollica C. Assessment of chest high-field magnetic resonance imaging in children and young adults with noncystic fibrosis chronic lung disease: comparison to high-resolution computed tomography and correlation with pulmonary function. *Invest Radiol*. 2009;44(9):532-8.

Notarangelo L, Lanzi G, Peron S, Durandy A. Defects of class-switch recombination. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 ;117(4):855-64.

Obregon RG, Lynch DA, Kaske T, Newell Jr JD, Kirkpatrick CH. Radiologic findings of adult primary immunodeficiency disorders. Contribution of CT. *Chest*. 1994;106(2):490-5.

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

Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948-68.

Pereira CAC, Neder JA. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT): Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Pneumol*. 2002; 28(3):S1-S238.

Plebani A, Soresina A, Rondelli R, Amato GM, Azzari C, Cardinale F, Cazzola G, Consolini R, De Mattia D, Dell'Erba G, Duse M, Fiorini M, Martino S, Martire B, Masi M, Monafo V, Moschese V, Notarangelo LD, Orlandi P, Panei P, Pession A, Pietrogrande MC, Pignata C, Quinti I, Ragno V, Rossi P, Sciotto A, Stabile A; Italian Pediatric Group for XLA-AIEOP. Clinical, immunological, and molecular analysis in a large cohort of patients with X-linked agammaglobulinemia: an Italian multicenter study. *Clin Immunol*. 2002;104(3):221-30.

Polgar G, Promadhat V, editors. *Pulmonary function testing in children: techniques and standards*. Philadelphia: Saunders; 1971. 273p

Pourpak Z, Aghamohammadi A, Sedighipour L, Farhoudi A, Movahedi M, Gharagozlou M, Chavoshzadeh Z, Jadid L, Rezaei N, Moin M. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Microbiol Immunol Infect*. 2006;39(2):114-20.

Puderbach M, Eichinger M, Haeselbarth J, Ley S, Kopp-Schneider A, Tuengerthal S, Schmaehl A, Fink C, Plathow C, Wiebel M, Demirakca S, Müller FM, Kauczor HU. Assessment of morphological MRI for pulmonary changes in cystic fibrosis (CF) patients: comparison to thin-section CT and chest x-ray. *Invest Radiol*. 2007;42(10):715-25.

Quartier P, Bustamante J, Sanal O, Plebani A, Debré M, Deville A, Litzman J, Levy J, Fermand JP, Lane P, Horneff G, Aksu G, Yalçın I, Davies G, Tezcan I, Ersoy F, Catalan N, Imai K, Fischer A, Durandy A. Clinical, immunologic and genetic analysis of 29 patients with autosomal recessive hyper-IgM syndrome due to Activation-Induced Cytidine Deaminase deficiency. *Clin Immunol*. 2004;110(1):22-9.

Quartier P, Debré M, De Blic J, de Sauverzac R, Sayegh N, Jabado N, Haddad E, Blanche S, Casanova JL, Smith CI, Le Deist F, de Saint Basile G, Fischer A. Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: a retrospective survey of 31 patients. *J Pediatr*. 1999;134(5):589-96.

Quinti I, Soresina A, Guerra A, Rondelli R, Spadaro G, Agostini C, Milito C, Trombetta AC, Visentini M, Martini H, Plebani A, Fiorilli M; IPINet Investigators. Effectiveness of immunoglobulin replacement therapy on clinical outcome in patients with primary antibody deficiencies: results from a multicenter prospective cohort study. *J Clin Immunol*. 2011;31(3):315-22.

Quinti I, Soresina A, Spadaro G, Martino S, Donnanno S, Agostini C, Claudio P, Franco D, Maria Pesce A, Borghese F, Guerra A, Rondelli R, Plebani A; Italian Primary Immunodeficiency Network. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2007;27(3):308-16.

Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood*. 2012;119(7):1650-7.

Revy P, Muto T, Levy Y, Geissmann F, Plebani A, Sanal O, Catalan N, Forveille M, Dufourcq-Labelouse R, Gennery A, Tezcan I, Ersoy F, Kayserili H, Ugazio AG, Brousse N, Muramatsu M, Notarangelo LD, Kinoshita K, Honjo T, Fischer A, Durandy A. Activation-Induced Cytidine Deaminase (AID) Deficiency Causes the Autosomal Recessive Form of the Hyper-IgM Syndrome (HIGM2). *Cell*. 2000 Sep 1;102(5):565-75.

Roifman CM, Levison H, Gelfand EW. High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinaemia and chronic lung disease. *Lancet*. 1987 May 9;1(8541):1075-7.

Rusconi F, Panisi C, Dellepiane RM, Cardinale F, Chini L, Martire B, Bonelli N, Felisati G, Pietrogrande MC. Pulmonary and sinus diseases in primary humoral immunodeficiencies with chronic productive cough. *Arch Dis Child*. 2003;88(12):1101-5.

Serra G, Milito C, Mitrevski M, Granata G, Martini H, Pesce AM, Sfika I, Bonanni L, Catalano C, Fraioli F, Quinti I. Lung MRI as a possible alternative to CT scan for patients with primary immune deficiencies and increased radiosensitivity. *Chest*. 2011;140(6):1581-9.

Skull S, Kemp A. Treatment of hypogammaglobulinaemia with intravenous immunoglobulin, 1973-93. *Arch Dis Child*. 1996 Jun;74(6):527-30.

Sweinberg SK, Wodell RA, Grodofsky MP, Greene JM, Conley ME. Retrospective analysis of the incidence of pulmonary disease in hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;88(1):96-104.

Thickett KM, Kumararatne DS, Banerjee AK, Dudley R, Stableforth DE. Common variable immune deficiency: respiratory manifestations, pulmonary function and high-resolution CT scan findings. *QJM*. 2002 Oct;95(10):655-62.

van de Ven AA, van Montfrans JM, Terheggen-Lagro SW, Beek FJ, Hoytema van Konijnenburg DP, Kessels OA, de Jong PA. A CT scan score for the

assessment of lung disease in children with common variable immunodeficiency disorders. *Chest*. 2010;138(2):371-9.

Watts WJ, Watts MB, Dai W, Cassidy JT, Grum CM, Weg JG. Respiratory dysfunction in patients with common variable hypogammaglobulinemia. *Am Rev Respir Dis*. 1986 Oct;134(4):699-703.

Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, Jones SM, Sullivan K, Burks AW, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Ochs HD. X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2006 Jul;85(4):193-202.

Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H, Fuleihan R, Scholl PR, Geha R, Stiehm ER, Conley ME. The X-linked hyper- IgM syndrome: clinical and immunologic features of 79 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003 Nov;82(6):373-84.