

**Paolo Ruggero Errante**

Departamento de imunologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, Brasil.

*Artigo recebido em abril de 2016 e  
aprovado em junho de 2016.*

## ALTERAÇÕES CLÍNICAS E IMUNOLÓGICAS EM PACIENTES COM IMUNODEFICIÊNCIA COMUM VARIÁVEL

### RESUMO

A imunodeficiência comum variável (CVID) é uma imunodeficiência primária caracterizada por hipogamaglobulinemia, infecções recorrentes, autoimunidade e câncer. O objetivo do estudo foi caracterizar os aspectos clínicos e imunológicos de pacientes com CVID. Pneumonia foi observada em 76.47%, sinusite em 64.7%, e infecção gastrointestinal em 44.11% dos pacientes. Alergia esteve presente em 38.23%, autoimunidade em 32.35%, e neoplasia em 20.58% dos pacientes. A quantidade de IgG esteve abaixo de 700 mg/dL em todos os pacientes; IgM abaixo de 40 mg/dL em 73.52% e IgA abaixo de 70 mg/dL em 82.35% dos pacientes. Foi observada uma diminuição percentual de linfócitos T CD3, T CD3CD4 e B CD19 em 79.41% dos pacientes. A contagem de células NK esteve baixa em 50% dos pacientes. Foi verificada uma menor produção de IL-4 e IL-5. Concluiu-se os pacientes apresentam alteração nos parâmetros humoral e celular do sistema imune adaptativo.

**Palavras-Chave:** Imunodeficiência comum variável, imunodeficiência primária; deficiência primária de anticorpos; imunodeficiência celular.

### CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHANGES IN PATIENTS WITH COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY

#### ABSTRACT

Common variable immunodeficiency (CVID) is a primary immunodeficiency characterized by defective antibody production, recurrent infections, autoimmunity and cancer. The objective of this study was evaluated the clinical and immunological aspects of CVID patients. Pneumonia was observed in 76.47%, sinusitis in 64.7% and gastrointestinal in 44.11% of patients. Allergy was present in 38.23%, autoimmunity in 32.35% and malignancy in 20.58% of patients. The level of IgG was lower than 700 mg/dL in all patients; IgM down of 40 mg/dL in 73.52% and IgA down of 70 mg/dL in 82.35% of patients. Diminish in percentual number of TCD3, T CD3CD4 and B CD19 was observed in 79.41% of patients. The count of NK cells was lower in 50% of patients. Was check a lower production of IL-4 and IL-5. Was concluded that patients present a significative disturbance in humoral and cellular immunological parameters of adaptative immune system.

**Keywords:** Common variable immunodeficiency, primary immunodeficiency; primary antibody deficiency; cellular immunodeficiency.

Revista UNILUS Ensino e Pesquisa

Rua Dr. Armando de Salles Oliveira, 150

Boqueirão, Santos - São Paulo

11050-071

<http://revista.lusiada.br/portal/index.php/ruep>

[revista.unilus@lusiada.br](mailto:revista.unilus@lusiada.br)

Fone: +55 (13) 3202-4100

## INTRODUÇÃO

A imunodeficiência comum variável (CVID) é uma imunodeficiência primária caracterizada por hipogamaglobulinemia, infecções bacterianas recorrentes, enfermidade autoimune, alergia e aumento da incidência de tumores (Ameratunga et al., 2014; Aghamohammadi et al., 2014; Nabavi et al., 2014).

A CVID afeta ambos os sexos em igual proporção e o início dos sintomas estão presentes tardiamente, normalmente durante a segunda ou terceira décadas de vida (Ardeniz et al., 2010; Dong et al., 2016), e as frequentes infecções pulmonares podem evoluir para bronquiectasia e doença pulmonar obstrutiva crônica (Divino et al., 2015). Embora a maioria dos doentes possuam valores normais de células B maduras, existe uma deficiência de plasmócitos secretores de anticorpos (Kuehn et al., 2016), e até 50 % dos pacientes podem apresentar defeitos associados a imunidade celular (Kokron et al., 2004). Esta deficiência celular da imunidade adaptativa inclui um menor número de linfócitos TCD4 ou auxiliares (Abbott & Gelfand, 2015), alteração na expressão de moléculas de cognição associadas a ativação de linfócitos T e B (Kokron et al., 2004), baixa resposta linfoproliferativa (Ardeniz et al., 2010) e menor produção de citocinas (Varzaneh et al., 2014). Dessa forma, na busca de um consenso em função dos diferentes achados clínicos e laboratoriais descritos na literatura, foram avaliados os parâmetros clínicos e imunológicos de pacientes com CVID.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Pacientes

Foram avaliados 34 pacientes com diagnóstico de CVID acompanhados durante o período de 2005 a 2010 pela Divisão de Imunologia Clínica e Alergia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), Brasil. Os critérios clínicos e laboratoriais utilizados no estudo para o diagnóstico CVID foram estabelecidos pela União Internacional de Sociedades de Imunologia (IUIS) (Al-Herz et al., 2011). Todos os procedimentos utilizados no presente estudo foram aprovados e supervisionados pela Comissão de Ética em Pesquisa da FMUSP.

### Dosagem de imunoglobulinas séricas

A dosagem de imunoglobulinas séricas foi realizada por nefelometria no laboratório central da FMUSP.

### Isolamento e cultura de células mononucleares obtidas a partir de sangue periférico

As células mononucleares do sangue periférico (PBMC) de pacientes com CVID foram obtidas a partir de sangue venoso heparinizado, e separadas por gradiente de centrifugação utilizando Isolymph (Gallard-Schlesinger Industries, Inc., Noruega) e depois ressuspenso em DMEM (Sigma Chemical Co.), suplementado com gentamicina (40 µg/mL) e 5% de soro humano AB+ (AB-Biocell Laboratories, Inc., Rancho Dominguez, CA, EUA). PBMC (5.0x10<sup>5</sup>/poço) foram cultivadas em placas de microcultura de fundo plano (Costar, Cambridge, MA) a 37°C e 5% de CO<sub>2</sub>, na presença de estímulo apropriado de acordo com cada experimento.

### Resposta linfoproliferativa

Após verificação da viabilidade das PBMC com azul de Trypan, as células foram ressuspenso e distribuídas numa concentração de 1.0x10<sup>5</sup> células/poço em 200 µL de DMEM suplementado, em placas de microtitulação de 96 poços de fundo plano (Becton-Dickinson, Lincoln Park, NJ). As células foram estimuladas com fitohemaglutinina (PHA) (10 µg/mL) ou Concanavalina A (Con-A) (5 µg/mL), em triplicata. As placas foram incubadas durante 48 horas a 37°C em atmosfera contendo 5% de CO<sub>2</sub> e acrescidas nas 18 horas finais do tempo experimental com 1 µCi de metil-[<sup>3</sup>H] timidina ([<sup>3</sup>H] TdR). O material marcado foi automaticamente recolhido e contado em  $\beta$ -scanner (Pharmacia, França). A resposta foi expressa pelo índice de proliferação calculado a partir da [<sup>3</sup>H] TdR incorporada em culturas de PBMC não estimuladas com PHA ou Con-A. Foi adotado como positivo valor de índice de estimulação superior a 20.

### Marcadores de superfície celular

Para avaliar a expressão de marcadores de superfície celular nas PBMC, foram utilizados anticorpos monoclonais (mAb) murinos anti-CD4 humano marcados com isotiocianato de fluoresceína (FITC); anti-CD19 humano, anti-CD8 humano e anti-CD27 humano marcados com ficoeritrina (PE); anti-CD3 humano e anti-CD16-56 humano mar-

cados com CyChrome (Becton-Dickinson, Mountain View, CA). Os anticorpos monoclonais marcados com os respectivos fluorocromos foram adicionados a uma suspensão de  $1.0 \times 10^6$  células e incubados durante 30 min a  $4^\circ\text{C}$ , seguido de duas lavagens em solução salina tamponada com fosfato (PBS), pH 7.4, contendo 0.5% de soro humano AB+. A seguir, as células foram analisadas no aparelho FACS-Scan (Becton-Dickinson, Sunnyvale, CA).

### Produção de citocinas

As citocinas foram quantificadas pelo método ELISA utilizando kit da Pharmingen (San Diego, CA) segundo as recomendações do fabricante. O limite de detecção das citocinas foi de 7.8 pg/mL para IL-2; 15 ng/mL para IL-4; 31.2 pg/mL para IL-5; 20.3 pg/mL para IL-10; 0.005 ng/mL para IFN- $\gamma$  e 0.008 ng/mL para TNF- $\alpha$ . Para a avaliação de IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-10 as células foram cultivadas com PHA ( $10 \mu\text{g/mL}$ ); e para TNF- $\alpha$  as células foram cultivadas com LPS ( $5 \mu\text{g/mL}$ ).

### Análise estatística

Os dados obtidos foram expressos em média $\pm$ SD e variáveis nominais foram expressas em valores percentuais. Todos os valores com  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos. Os dados foram analisados usando o programa de computador Statistical GraphPad Prism versão 5.0.

## RESULTADOS

Foram estudados 34 pacientes, 16 (47%) do sexo masculino e 18 (53%) do sexo feminino. A média de idade do início da doença foi de 36,75 anos; a idade média ao diagnóstico foi de 32 anos, e a média de início do tratamento foi de 33 anos.

Infecções foram a manifestação clínica mais comum, na forma de pneumonia (76.47%), sinusite (64.7%), diarreia (44.11%) e otite (23.52%). Bronquiectasia foi detectada através de tomografia computadorizada de alta resolução, sendo observada em 41.17% dos pacientes (Tabela 1).

Autoimunidade foi observada em 32.35% dos pacientes, com predomínio de artrite reumatóide, anemia hemolítica e vitiligo (Tabela 1).

Alergia esteve presente em 38.23 % dos pacientes, com prevalência de rinite alérgica (29.41%) e asma (14.70%). Em 20.58% dos pacientes foram verificadas neoplasias como câncer de pele (carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular, melanoma) e linfoma (Tabela 1).

Infecções por vírus foram verificadas em 11.76% dos pacientes, causadas pelo vírus de Epstein-Barr, herpes simplex, e citomegalovírus (Tabela 2).

As infecções bacterianas acometeram 61.76% dos pacientes com predomínio das bactérias *Streptococcus pneumoniae* (14.70%), *Staphylococcus aureus* (11.76%), *Streptococcus viridans* (5.88%) e *Streptococcus meningitis* (5.88%) (Tabela 2).

Em 38.23% dos pacientes foi confirmada infecção por protozoários, com *Giardia lamblia* presente em 13 dos 34 pacientes (Tabela 2).

Infecção por helmintos foi verificada em 20.58% dos pacientes, principalmente por *Strongyloides stercoralis* (14.70%) (Tabela 2). Apenas dois pacientes com CVID apresentaram infecção fúngica, pela levedura *Candida albicans* (5.88%) (Tabela 2).

Os níveis séricos de anticorpos IgG estiveram abaixo do limite mínimo de normalidade (IgG=700-1600 mg/dL) em todos os pacientes, ao passo que os níveis de IgM (IgM=40-230 mg/dL) estiveram abaixo do limite mínimo de normalidade em 73.52%, e IgA (IgA=70-400 mg/dL) em 82.35% dos pacientes (Figura 1).

A estimulação das PBMC demonstrou que a resposta linfoproliferativa esteve diminuída em 29.41% dos pacientes para PHA, e em 38.235 dos pacientes para Con-A (Figura 2).

Em relação a porcentagem de linfócitos, 79.41% dos pacientes com CVID apresentaram menor contagem de linfócitos T CD3 (normal=56-86%), linfócitos T CD3CD4 (normal=33-58%) e linfócitos B avaliados por CD19 (normal=6-19%). Em 11.76% dos pacientes foi verificada uma menor contagem de linfócitos T CD3CD8 (normal=13-39%); e em 50% dos pacientes foi verificada uma menor porcentagem de células natural killer (NK) avaliada por CD16-56 (normal=6-29%). Em relação aos linfócitos B de memória, avaliados por CD19CD27, 35.29% dos pacientes apresentaram uma redução percentual (normal=0.46-6.07%) (Figura 3).

Uma menor produção de IL-4 ( $380.2 \pm 181.30 \text{ pg/mL}$ ) e IL-5 ( $35.46 \pm 98.22 \text{ pg/mL}$ ), e uma alta produção de TNF- $\alpha$  ( $4188 \pm 5788 \text{ pg/mL}$ ) pelas PBMC dos pacientes com CVID foi observada (Tabela 3).

## DISCUSSÃO

Neste estudo foram analisados os parâmetros clínicos e imunológicos de 34 pacientes com CVID. Observou-se que a CVID afeta igualmente homens e mulheres, e da mesma forma que o descrito em estudos internacionais os pacientes apresentaram atraso no diagnóstico (Ardeniz et al., 2010; Ramírez-Vargasa et al., 2014; Lin et al., 2015; Dong et al., 2016).

Nos pacientes com CVID estudados, as infecções bacterianas acometeram principalmente o trato respiratório e gastrointestinal, na forma de pneumonia e diarreia, resultados em consenso com a literatura (Ramírez-Vargasa et al., 2014; Abbott & Gelfand, 2015; Rodríguez-Negrete et al., 2015). A prevalência de bronquiectasia no estudo foi maior ao descrito pela literatura, e pode ser explicado pela maior demora no tempo de diagnóstico, o que é descrito em outros estudos (Ardeniz et al., 2010; Hadjadj et al., 2015).

Os microrganismos mais isolados do trato respiratório foram do gênero *Streptococcus*, e no trato gastrointestinal o protozoário *Giardia lamblia* e o helminto *Strongyloides stercoralis*, comuns na hipogamaglobulinemia (Kokron et al., 2004; Abbott & Gelfand, 2015).

Alergia esteve presente em 38.23 % dos pacientes principalmente na forma de asma e rinite alérgica, o que é descrito pela literatura (Kokron et al., 2004).

Um quinto dos pacientes com CVID no estudo apresentaram neoplasias, na forma de neoplasias hematopoiéticas ou não hematopoiéticas. Nos pacientes com CVID a incidência de linfoma é 300 vezes maior do que a população geral, estando inúmeros casos associados a infecção pelo vírus de Epstein-Barr (EBV) (Nabavi et al., 2014). Também existe um risco 50 vezes superior para o desenvolvimento de neoplasias gástricas, ou de neoplasia epiteliais, algumas delas induzidas por vírus oncogênicos como HHV-4, HHV-2, HTLV-1, HTLV-2 e HPV-16 (Gangemi et al., 2015).

A presença de autoimunidade foi verificada em um terço dos pacientes com CVID no estudo, semelhante ao descrito em outros relatos, que reportam que até um terço dos pacientes pode apresentar enfermidade autoimune (Abolhassani et al., 2013; Maglione et al., 2016).

Os níveis séricos de IgG, IgM e IgA dos pacientes no presente estudo foram considerados baixos, como o esperado para a enfermidade (Al-Herz et al., 2011; Ameratunga et al., 2014; Abbott & Gelfand, 2015). Isto favorece o surgimento de infecções bacterianas recorrentes, em especial do trato respiratório e digestório (Ramírez-Vargasa et al., 2014; Abbott & Gelfand, 2015; Rodríguez-Negrete et al., 2015), como descrito nos pacientes em estudo.

Não foi observada diminuição na resposta linfoproliferativa para PHA e Con-A na maioria dos pacientes em estudo. Os resultados descritos na literatura são ambíguos, pois é descrito tanto a preservação (Agarwal et al., 2011), quanto a diminuição da resposta proliferativa a mitógenos policlonais (Kokron et al., 2004), sem nenhuma correção clínica ou prognóstica.

Em relação ao número de linfócitos, foi verificada uma grande porcentagem de pacientes com baixa contagem de linfócitos T CD3, T CD3CD4 e B CD19, mas não de linfócitos T CD8, fato pouco descrito na literatura (Moratto et al., 2006). A linfopenia relativa e absoluta de linfócitos T CD3CD4 associada a um número normal ou aumentado de linfócitos T CD8 como visto neste estudo é descrita em outros trabalhos (Kokron et al., 2004; Giovanneti et al., 2007; Abbott & Gelfand, 2015). Nos pacientes com CVID a ocorrência de uma relação inversa na proporção de células T CD4/T CD8, pode ser justificada pela diminuição do número de células T CD3CD4 (Kokron et al., 2004), e até 30% dos pacientes com CVID podem apresentar aumento do número de linfócitos T CD8, porém mais observada em pacientes com esplenomegalia e bronquiectasia (Bonilla & Geha, 2009).

Neste estudo, nenhum paciente com CVID apresentou porcentagem de células B (CD19) inferior a 1%, no entanto, isto não foi observado para as células B de memória (CD19CD27). Embora pacientes com CVID geralmente possuam um número normal de linfócitos B, uma pequena parcela pode apresentar linfopenia de células B com fenótipo de células de memória (Vodjani et al., 2007; Vélez et al., 2015; Berrón-Ruiz et al., 2016; Kuehn et al., 2016). A baixa contagem de linfócitos B de memória favorece o surgimento de infecções por bactérias encapsuladas como *Streptococcus pneumoniae*, também verificado no presente estudo.

A contagem de células NK (CD16-56) esteve baixa em metade dos pacientes, o que, segundo a literatura, pode levar a uma maior susceptibilidade por infecções virais (Lougaris et al., 2015), o que não foi verificado neste estudo.

Foi verificado que na maioria dos pacientes as PBMC produziram baixas quantidades de IL-4 e IL-5, e altas quantidades de TNF- $\alpha$ . Uma vez que IL-4 e IL-5 são citocinas do padrão Th2 associadas com a resposta imune humoral, pode-se inferir que a baixa produção destas citocinas contribui para a hipogamaglobulinemia. A literatura reporta a diminuição na síntese de IL-2, IL-4, IL-5 e IFN- $\gamma$  em pacientes linfopênicos (Del Vecchio et al., 2008; Varzaneh et al., 2014; Berrón-Ruiz et al., 2016), e aumento da produção de TNF- $\alpha$  em pacientes com estado inflamatório exacerbado (Trujillo et al., 2011) e doença intestinal (Agarwal et al., 2011).

Existem um grande consenso que pacientes com CVID apresentam tanto defeitos humorais quanto celulares que podem levar à hipogamaglobulinemia. Assim, os achados deste estudo reforçam este conceito, uma vez que foi verificada além de hipogamaglobulinemia, linfopenia de linfócitos T CD3, T CD3CD4, linfócitos B CD19, células NK (CD16-56), e baixa produção de citocinas do padrão Th2 (IL-4 e IL-5).

## REFERÊNCIAS

- Abbott JK, Gelfand EW. Common Variable Immunodeficiency: Diagnosis, Management, and Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am.* n.35, v.4, p.637-658, 2015.
- Abolhassani H, Amirkashani D, Parvaneh N, Mohammadinejad P, Gharib B, Shahinpour S, Hirbod-Mobarakeh A, Mirghorbani M, Movahedi M, Gharagozlou M, Rezaei N, Aghamohammadi A. Autoimmune phenotype in patients with common variable immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol.* n.23, v.5, p.323-329, 2013.
- Agarwal S, Smereka P, Harpaz N, Cunningham-Rundles C, Mayer C. Characterization of immunologic defects in patients with common variable immunodeficiency (CVID) with intestinal disease. *Inflamm Bowel Dis.* n.17, v.1, p.251-259, 2011.
- Aghamohammadi A, Mohammadinejad P, Abolhassani H, Mirminachi B, Movahedi M, Gharagozlou M, Parvaneh N, Zeiaee V, Mirsaeeed-Ghazi B, Chavoushzadeh Z, Mahdavian A, Mansouri M, Yousefzadegan S, Sharifi B, Zandieh F, Hedayat E, Nadjafi A, Sherkat R, Shakerian B, Sadeghi-Shabestari M, Hosseini RF, Jabbari-Azad F, Ahanchian H, Behmanesh F, Zandkarimi M, Shirkani A, Cheraghi T, Fayezi A, Mohammadzadeh I, Amin R, Aleyasin S, Moghtaderi M, Ghaffari J, Arshi S, Javahertrash N, Nabavi M, Bermanian MH, Shafiei A, Kalantari N, Ahmadiafshar A, Khazaei HA, Atarod L, Rezaei N. Primary immunodeficiency disorders in Iran: update and new insights from the third report of the national registry. *J Clin Immunol.* n.34, v.4, p.478-490, 2014.
- Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Gaspar HB, Holland SM, Klein C, Nonoyama S, Ochs HD, Oksenhendler E, Picard C, Puck JM, Sullivan K, Tang ML. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for the primary immunodeficiency. *Frontiers in Immunol.* n.5, v.162, p.1-26, 2011.
- Ameratunga R, Woon ST, Gillis D, Koopmans W, Steele R. New diagnostic criteria for CVID. *Expert Rev Clin Immunol.* n.10, v.2, p.183-186, 2014.
- Ardeniz O, Basoglu OK, Günsar F, Unsel M, Bayraktaroglu S, Mete N, Gülbahar O, Sin A. Clinical and immunological analysis of 23 adult patients with common variable immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol.* n.20, v.3, p.222-236, 2010.
- Berrón-Ruiz L, López-Herrera G, Vargas-Hernández A, Santos-Argumedo L, López-Macías C, Isibasi A, Segura-Méndez NH, Bonifaz L. Impaired selective cytokine production by CD4+ T cells in Common Variable Immunodeficiency associated with the absence of memory B cells. *Clin Immunol.* 2016 Apr 4, pii: S1521-6616(16)30041-9 [Epub ahead of print].
- Bonilla FA, Geha RS. Common variable immunodeficiency. *Pediatr Res.* n.65, v.5Pt2, p.13R-19R, 2009.
- Del Vecchio GC, Martire B, Lassandro G, Cecinati V, De Mattia D, Ciccarelli M, Piacente L, Giordano P. Reduced interleukin-5 production by peripheral CD4+ T cells in common variable immunodeficiency patients. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* n.30, v.4, p.679-686, 2008.
- Divino PH, Basilio JH, Fabbri RM, Bastos IP, Forte WC. Bronchiectasis caused by common variable immunodeficiency. *J Bras Pneumol.* n.41, v.5, p.482-483, 2015. Erratum in: *J Bras Pneumol.* n.42, v.1, p.80, 2016.
- Dong J, Liang H, Wen D, Wang J. Adult Common Variable Immunodeficiency. *Am J Med Sci.* n.351, v.3, p.239-243, 2016.
- Gangemi S, Allegra A, Musolino C. Lymphoproliferative disease and cancer among patients with common variable immunodeficiency. *Leuk Res.* n.39, v.4, p.389-396, 2015.
- Giovannetti A, Pierdominici M, Mazzetta F, Marziali M, Renzi C, Mileo AM, De Felice M, Mora B, Esposito A, Carello R, Pizzuti A, Paggi MG, Paganelli R, Malorni W, Aiuti F. Unravelling the complexity of T cell abnormalities in common variable immunodeficiency. *J Immunol.* n.178, v.12, p.3932-3943. 2007.
- Hadjadj J, Malphettes M, Fieschi C, Oksenhendler E, Tazi A, Bergeron A. Lung disease in adult common variable immunodeficiency. *Rev Mal Respir.* n.32, v.10, p.991-1001, 2015.

- Kokron CM, Errante PR, Barros MT, Baracho GV, Camargo MM, Kalil J, Rizzo LV. Clinical and laboratory aspects of common variable immunodeficiency. *An Acad Bras Cienc.* n.76, v.4, p.707-726, 2004.
- Kuehn HS, Boisson B, Cunningham-Rundles C, Reichenbach J, Stray-Pedersen A, Gelfand EW, Maffucci P, Pierce KR, Abbott JK, Voelkerding KV, South ST, Augustine NH, Bush JS, Dolen WK, Wray BB, Itan Y, Cobat A, Sorte HS, Ganesan S, Prader S, Martins TB, Lawrence MG, Orange JS, Calvo KR, Niemela JE, Casanova JL, Fleisher TA, Hill HR, Kumánovics A, Conley ME, Rosenzweig SD. Loss of B Cells in Patients with Heterozygous Mutations in IKAROS. *N Engl J Med.* n.374, v.11, p.1032-1043, 2016.
- Lin LJ, Wang YC, Liu XM. Clinical and immunological features of common variable immunodeficiency in China. *Chin Med J (Engl).* n.128, v.3, p.310-315, 2015.
- Lougaris V, Tabellini G, Vitali M, Baronio M, Patrizi O, Tampella G, Biasini A, Moratto D, Parolini S, Plebani A. Defective natural killer-cell cytotoxic activity in NFKB2-mutated CVID-like disease. *J Allergy Clin Immunol.* n.135, v.6, p.1641-1643, 2015.
- Maglione PJ. Autoimmune and lymphoproliferative complications of Common Variable Immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep.* n.16, v.3, p.19, 2016.
- Moratto D, Guliano AV, Fontana S, Mori L, Pirovano S, Soresina A, Meini A, Imberti L, Notarangelo LD, Plebani A, Bado-lato R. Combined decrease of defined B and T cell subsets in a group of common variable immunodeficiency patients. *Clin. Immunol.* n.121, v.2, p.203-214, 2006.
- Nabavi M, Esmaeilzadeh H, Arshi S, Fallahpour M, Rezaei N. Multiple cancers in a patients with common variable immunodeficiency. *Allergol Immunopathol (Madr).* n.42, v.1, p.85-87, 2014.
- Ramírez-Vargasa N, Arablin-Oropeza SE, Mojica-Martínez D, Yamazaki-Nakashimada MA, de la Luz García-Cruz M, Terán-Juárez LM, Cortés-Grimaldo RM, Torres-Lozano C, Madrigal-Beas I, Ortega-Cisneros M, Vargas-Camaño ME, Staines-Boone T, Pietropaolo-Cienfuegos D, Berrón-Ruiz L, Espinosa-Rosales FJ, Guevara-Cruz M, Blancas-Galicia L. Clinical and immunological features of common variable immunodeficiency in Mexican patients. *Allergol Immunopathol (Madr).* n.42, v.3, p.235-240, 2014.
- Riva JJ, Brocardo EA, Kokron C, Rizzo LV, Kalil J, Barros MT. Immunophenotypical characterization of memory B lymphocytes in IgA deficiency and common variable immunodeficiency. *Rev Bras Alerg Immunopathol.* n.33, v.1, p.23-31, 2010.
- Rodríguez-Negrete EV, Mayoral-Zavala A, Rodríguez-Mireles KA, Díaz de León-Salazar OE, Hernández-Mondragón O, Gómez-Jiménez LM, Moreno-Alcántar R, González-Virla B. Prevalence of gastrointestinal disorders in adults with common variable immunodeficiency at Specialty Hospital Dr. Bernardo Sepulveda. *Rev Alerg Mex.* n.62, v.1, p.1-7, 2015.
- Trujillo CM, Muskus C, Arango J, Patiño PJ, Montoya CJ. Quantitative and functional evaluation of innate immune responses in patients with common variable immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol.* n.21, v.3, p.207-215, 2011.
- Varzaneh FN, Keller B, Unger S, Aghamohammadi A, Warnatz K, Rezaei N. Cytokines in common variable immunodeficiency as signs of immune dysregulation and potential therapeutic targets-a review of the current knowledge. *J Clin Immunol.* n.34, v.5, p.524-543, 2014.
- Vélez AC, Castaño DM, Gómez RD, Orrego JC, Moncada M, Franco JL. Common variable immunodeficiency: Clinical and immunological characterization of patients and homogeneous subgroup definition by means of B lymphocyte subpopulation typing. *Biomedica.* n.35, v.1, p.101-116, 2015.
- Vodjgani M, Aghamohammadi A, Samadi M, Moin M, Hadjati J, Mirahmadian M, Parvaneh N, Salavati A, Abdollahzade S, Rezaei N, Srrafnejad A. Analysis of class-switched memory B cells in patients with common variable immunodeficiency and its clinical implications. *J Invest Allergol Clin Immunol.* n.17, v.5, p.321-328, 2007.
- Xiao X, Miao Q, Chang C, Gershwin ME, Ma X. Common variable immunodeficiency and autoimmunity-an inconvenient truth. *Autoimmun Rev.* n.139, v.8, p.858-864, 2014.

## ANEXO – TABELAS E FIGURAS

Tabela 1. Manifestações clínicas dos pacientes com CVID.

p	Sexo	Otite	Sinusite	Pneumonia	Bronquiectasia	Diarreia	Hiperplasia linfoide	Hepatoesplenomegalia	Alergia	Autoimunidade	Câncer
1	F			+							
2	F		+	+	+				Rinite alérgica		
3	F			+	+				Asma	Artrite reumatóide	
4	F		+	+	+				Rinite alérgica Asma	Anemia hemolítica Sjögren's	
5	F		+	+							
6	M										
7	M										
8	F		+	+	+						
9	M		+	+	+	+			Rinite alérgica	Vitiligo	
10	M			+							
11	F		+	+							
12	F		+	+			+				
13	F			+	+						Adrenal/feocromocitoma
14	M										
15	M								Dermatite atópica	Febre reumática	Linfoma
16	M	+	+	+	+	+		+		Vitiligo	
17	F		+	+	+	+					
18	M	+	+	+	+						
19	F		+	+	+				Rinite alérgica		
20	F		+	+		+			Rinite alérgica Asma	Psoríase	
21	F	+	+	+	+	+			Rinite alérgica	Artrite reumatóide	Linfoma
22	M	+	+	+		+					
23	M					+				Doença de Chron	Adenoma gástrico, Melanoma, Carcinoma espinocelular
24	M		+	+		+					
25	M	+	+	+		+	+	+			Leucemia
26	M	+	+	+		+			Asma		
27	F	+	+	+	+	+					
28	M		+	+	+	+			Rinite alérgica		
29	F		+	+							
30	F	+	+	+	+	+			Rinite alérgica	Artrite reumatóide	Polipose intestinal, Carcinoma basocelular
31	F					+			Rinite		

ALTERAÇÕES CLÍNICAS E IMUNOLÓGICAS EM PACIENTES COM IMUNODEFICIÊNCIA COMUM VARIÁVEL  
 CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHANGES IN PATIENTS WITH COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY

p	Sexo	Otite	Sinusite	Pneumonia	Bronquiectasia	Diarreia	Hiperplasia linfoide	Hepato esplenomegalia	Alergia	Autoimunidade	Câncer
									alérgica Asma		
32	M		+	+					Rinite alérgica		
33	M					+				Anemia hemolítica	Melanoma Carcinoma gástrico
34	F									Lúpus eritematoso sistêmico	

Legenda: P=pacientes; + = presente.

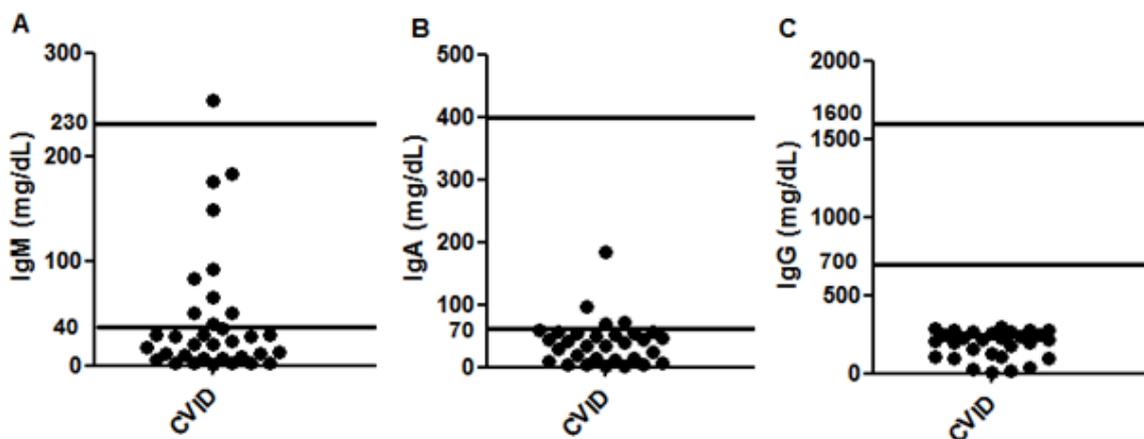
Tabela 2. Infecções microbianas em pacientes com CVID.

P	Vírus	Bactérias	Protozoários	Helmintos	Fungos e leveduras
1		<i>Streptococcus pneumoniae</i>			
2		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Giardia lamblia</i>		
3		<i>Staphylococcus aureus</i>			
4		<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Giardia lamblia</i>		
5		<i>Streptococcus pneumoniae</i>			
6					
7					
8		<i>Klebsiella pneumoniae</i>			
9	HSV-1	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Giardia lamblia</i>		
10		<i>Streptococcus pneumoniae</i>			
11	CMV	<i>Haemophilus influenzae</i>			
12					
13		<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Giardia lamblia</i>	<i>Strongyloides stercoralis</i>	
14		<i>Streptococcus meningitis</i>			
15					
16		<i>Streptococcus pneumoniae</i>			
17		<i>Haemophilus influenzae</i>			
18		<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Strongyloides stercoralis</i>	
19					
20	HSV-2		<i>Giardia lamblia</i>		
21		<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Giardia lamblia</i> , <i>Endolimax nana</i>		
22		<i>Escherichia coli</i>	<i>Giardia lamblia</i>	<i>Trichuris trichiura</i>	
23			<i>Giardia lamblia</i> , <i>Entamoeba histolytica</i>	<i>Ascaris lumbricoides</i>	
24		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
25	EBV		<i>Giardia lamblia</i> , <i>Toxoplasma gondii</i>	<i>Strongyloides stercoralis</i> , <i>Enterobius vermicularis</i>	
26		<i>Streptococcus viridans</i>			
27		<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Giardia lamblia</i> , <i>Endolimax nana</i> , <i>Entamoeba histolytica</i>	<i>Strongyloides stercoralis</i>	

P	Vírus	Bactérias	Protozoários	Helmintos	Fungos e leveduras
			ca		
28		<i>Streptococcus viridans</i>	<i>Giardia lamblia</i>		
29					<i>Candida albicans</i> , <i>Mycoplasma arthritis</i>
30					
31					<i>Candida albicans</i>
32		<i>Streptococcus meningitis</i>	<i>Giardia lamblia</i>		
33			<i>Giardia lamblia</i>	<i>Strongyloides stercoralis</i>	
34					

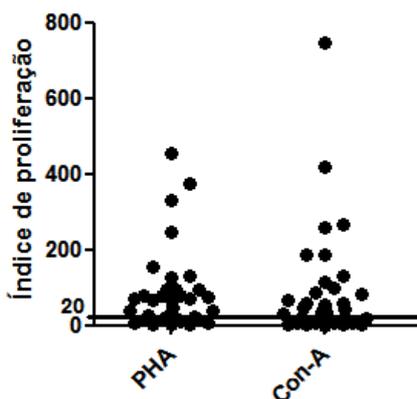
Legenda: P=pacientes; HSV=vírus herpes simplex; CMV=citomegalovirus; EBV=vírus Epstein-Barr.

Figura 1. Níveis séricos de imunoglobulinas em pacientes com CVID.



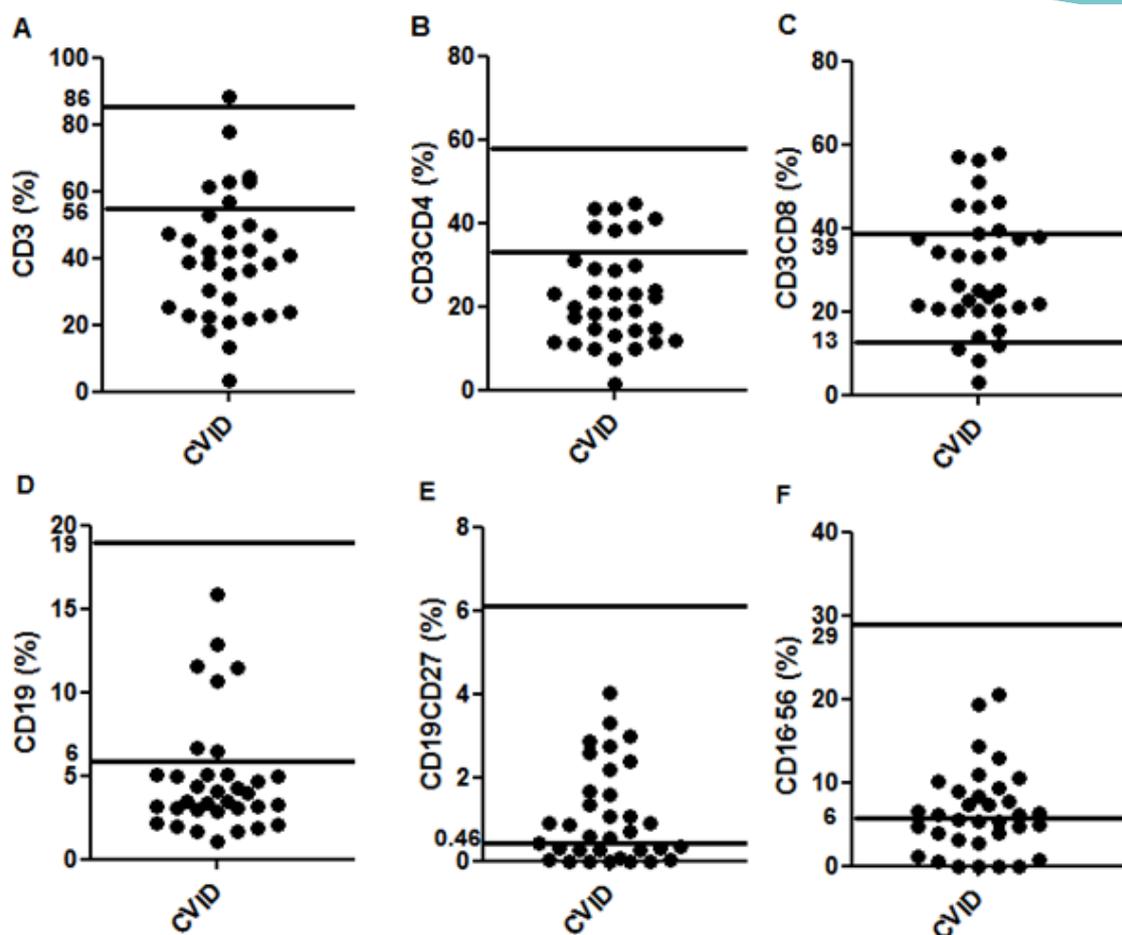
Legenda: Valores normais=IgG (700-1600 mg/dL), IgM (40-230 mg/dL), IgA (70-400 mg/dL).

Figura 2. Resposta linfoproliferativa para mitógenos policlonais.



Legenda: PHA= Fitohemaglutinina; Con-A= Concanavalina A. São considerados normais valores de índice de estimulação acima de 20.

Figura 3. Porcentagem de linfócitos em pacientes com CVID.



Legenda: Valores normais=T CD3 (56-86%); T CD3CD4 (33-58%), T CD3CD8 (13-39%), B CD19 (6-19%), NK CD16-56 (6-29%) (Kokron et al., 2004), B CD19CD27 (0.46-6.07%) (Riva et al., 2010).

Tabela 3. Produção de citocinas por PBMC de pacientes com CVID.

Citocinas (pg/mL)	Média ± DP	Mediana	Minimo	Maximo
IL-2	838.90 ± 10520	547.60	0	4477
IL-4	181.30 ± 380.20	0	0	1978
IL-5	35.46 ± 98.22	0	0	489
IL-10	605.80 ± 616.6	432.10	0	1998
TNF-α	4188 ± 5788	1397.00	0	18382
IFN-γ	449.50 ± 855.7	34.38	0	3581