

Pneumopatias em pacientes com imunodeficiência comum variável

Pulmonary diseases in common variable immunodeficiency.

Rosana Câmara Agondi¹, Myrthes Toledo-Barros²,
Jorge Kalil³, Pedro Giavina-Bianchi⁴

Resumo

A imunodeficiência comum variável (ICV) é uma imunodeficiência primária predominantemente humoral que se caracteriza pela hipogamaglobulinemia, infecções piogênicas recorrentes e outros distúrbios imunológicos, como autoimunidade e câncer. As pneumopatias são freqüentes e estão associadas a altas taxas de morbidade e mortalidade. Cerca de 80% dos pacientes com ICV apresentam pelo menos um episódio de pneumonia prévio ao diagnóstico e cerca de 30% evoluem com doença pulmonar crônica, particularmente a bronquiectasia. A avaliação pulmonar através de espirometria e exames de imagem, predominantemente a tomografia computadorizada de tórax de alta resolução, deve ser realizada precocemente nestes pacientes. Este artigo traz uma revisão das principais pneumopatias encontradas nos pacientes com ICV.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2009; 32(3):84-88 imunodeficiência comum variável, pneumopatia, bronquiectasia, função pulmonar

Abstract

Common variable immunodeficiency (CVID) is a primary immunodeficiency, a predominantly antibody deficiency, characterized by hypogammaglobulinemia, recurrent bacterial infections, and others immunologic disorders as autoimmunity and malignity. Pulmonary complications are common and are related with high morbidity and mortality. About 80% of CVID patients have experienced at least one episode of pneumonia before diagnosis, and about 30% have chronic lung disease, particularly the development of bronchiectasis. Screening examinations, such as pulmonary function testing and high-resolution computed tomography of the chest, must be used to evaluate pulmonary status. This is a review of the major pulmonary complications in CVID patients.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2009; 32(3):84-88 common variable immunodeficiency, pulmonary complications, bronchiectasis, lung function

1. Médica Assistente da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP.
2. Médica Assistente Responsável pelo Ambulatório de Imunodeficiências Primárias da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP.
3. Professor Titular da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP.
4. Médico Assistente Responsável pelo Ambulatório do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Instituição: Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da FMUSP

Artigo submetido em 18.07.2009, aceito em 17.08.2009.

Introdução

As imunodeficiências primárias caracterizam-se por uma suscetibilidade incomum não somente a infecções, mas também para doenças auto-imunes e neoplasias. Estas são doenças hereditárias causadas por defeitos de um ou mais componentes do sistema imunológico¹. Dentre as imunodeficiências primárias, as imunodeficiências predominantemente humorais representam mais de 50% do total².

A imunodeficiência comum variável (ICV) é a segunda imunodeficiência primária mais freqüentes e sua incidência é estimada em 1:10.000 a 1:50.000^{3,4}. A ICV é uma imunodeficiência predominantemente humoral que pode se apresentar com múltiplos fenótipos, mas todos são caracterizados pela hipogamaglobulinemia. O diagnóstico da ICV

é também baseado na exclusão de outras causas conhecidas de hipogamaglobulinemia³. Apesar dos avanços no estudo molecular de muitas doenças de imunodeficiência primária, o defeito imunológico na ICV ainda não está esclarecido em mais de 90% dos casos⁵.

Um defeito genético específico que explique todos estes fenótipos não foi identificado e é provável que várias doenças genéticas distintas, com apresentação clínica semelhante, sejam responsáveis pela diversidade observada⁶. A ICV afeta homens e mulheres igualmente e o início dos sintomas na maioria dos casos está entre as 2ª e 3ª décadas³.

Apesar de na maioria dos pacientes com ICV o número de linfócitos B estarem normal, estas células não são capazes de se diferenciar em plasmócitos. Apenas em alguns indivíduos os linfócitos B se apresentam reduzidos ou ausentes^{3,4,10}. Embora possam estar reduzidos em número, após estímulo apropriado *in vitro*, os linfócitos B de pacientes com ICV podem produzir e secretar imunoglobulinas. Estes achados são mais consistentes com um estímulo *in vivo* insuficiente para a ativação de células B do que com uma falência intrínseca da célula B em se diferenciar^{11,12}. A alteração humoral é a característica da ICV, mas as anormalidades de células T também podem ser encontradas em cerca de 40% dos casos⁷⁻⁹. As anormalidades em número ou função de células T são comuns⁴.

Os critérios diagnósticos para ICV são IgG sérica abaixo de dois desvios-padrão da média para a idade, IgA ou IgM séricas abaixo de dois desvios-padrão da média para a idade, início da imunodeficiência acima de dois anos de idade,

ausência de isohemaglutininas e má resposta a vacinas⁴. A concentração sérica de IgM está normal em cerca de 50% dos pacientes^{4,10}.

As principais características dos pacientes com ICV são hipogamaglobulinemia, infecções bacterianas de repetição ou crônicas e presença de outros distúrbios imunológicos como auto-imunidade e neoplasias¹³⁻¹⁵. As principais infecções encontradas na ICV são as sino-pulmonares piogênicas recorrentes, como resultado direto da falência dos linfócitos B em produzir anticorpos, especificamente IgG.

Outra característica desta imunodeficiência é o diagnóstico tardio^{4,16}. A doença pulmonar associada à ICV tem alta morbidade e mortalidade¹⁷. O comprometimento pulmonar crônico está presente em 27% a 34,2% dos pacientes^{13,18}. Além das infecções respiratórias crônicas ou de repetição, outras manifestações pulmonares são encontradas com frequência e estas podem ser divididas em doenças obstrutivas, como asma, DPOC e bronquiectasias, e doenças restritivas, como pneumonite intersticial linfóide e doenças granulomatosas¹⁷. Portanto, o diagnóstico precoce é importante, pois, alguns pacientes somente são diagnosticados quando têm doença pulmonar crônica significante, incluindo bronquiectasias³.

O tratamento padrão da doença é a reposição de gama-globulina, ou seja, imunoglobulina humana endovenosa (IGEV)^{13,14}. Todos os pacientes com critérios diagnósticos de ICV devem receber gamaglobulina humana suficiente para repor adequadamente os níveis de IgG. Os consensos recomendam de 300 a 600 mg/kg de peso a cada 3 a 4 semanas, terapia esta que reduz a incidência de infecções^{14,17}.

O trato sino-pulmonar é o principal sítio de infecção em pacientes com imunodeficiências primárias¹⁹. A pneumonia é comum nos pacientes com ICV, sendo que foi demonstrado em uma casuística que 84% dos pacientes avaliados tinham apresentado pelo menos um episódio de pneumonia antes do diagnóstico e do início da reposição de gama-globulina humana. As infecções por organismos encapsulados como *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* são as mais frequentes^{13,16}.

As complicações de pneumonia aguda em ICV incluem pleurisia, empiema e broncoespasmo. Além disso, episódios recorrentes de pneumonia podem levar a bronquiectasias e doenças pulmonares crônicas obstrutivas e/ou restritivas²⁰. Com o desenvolvimento de bronquiectasias, a colonização por *Pseudomonas aeruginosa* é possível e pode acarretar deterioração da função pulmonar²⁰. A reposição de gamaglobulina endovenosa diminui a frequência de infecções pulmonares para cerca de 20%, entretanto, a progressão da doença pulmonar pode ocorrer independente da reposição de gamaglobulina endovenosa em cerca de 30% dos pacientes²¹.

Um estudo demonstrou que 12,2% dos pacientes com ICV evoluíram com doença pulmonar crônica após o diagnóstico e a reposição de IGEV adequada¹⁸.

Bronquiectasias:

As bronquiectasias são definidas como dilatações irreversíveis de brônquios de médio e grande calibres e são uma das complicações mais indesejáveis das infecções piogênicas de repetição que afetam os pacientes com ICV¹⁹. As bronquiectasias resultam de um ciclo vicioso entre desregulação da resposta imune, aumento da suscetibilidade a infecções bacterianas e destruição inflamatória da parede brônquica²².

Na ICV esta dilatação das paredes brônquicas pode resultar de infecções de repetição, embora possa também ser explicada pela própria presença do processo inflamatório, sem controle, encontrado nesta imunodeficiência. Entretanto, a fisiopatologia da lesão brônquica na bronquiectasia ainda é pouco esclarecida.

Uma lesão inicial da parede brônquica, na maioria das vezes causada por infecções não tratadas, resultaria na perda de elementos estruturais, especialmente de cartilagem e fibras elásticas. As proteínas estruturais da parede das vias aéreas podem se romper pela ação de exotoxinas bacterianas e proteases, ou talvez por ação de enzimas humanas, como elastases e metaloproteases da matriz e de radicais livres liberados por neutrófilos e macrófagos recrutados ao pulmão como parte da resposta inflamatória. A lesão das fibras elásticas e dos componentes da matriz cartilaginosa é um resultado provável do remodelamento estrutural permanente das vias aéreas²³.

O resultado desta dilatação é a redução do clareamento das secreções mucóides e mucopurulentas e a redução do fluxo aéreo expiratório. Por esta razão, a bronquiectasia é caracterizada como uma doença pulmonar obstrutiva^{17,23}.

A bronquiectasia é caracterizada por tosse produtiva, chiado, dispnéia e exacerbações infecciosas com piora dos sintomas, embora muitos pacientes sejam assintomáticos. Alguns fatores estariam associados à predisposição a bronquiectasias, dentre eles o nível de hipogamaglobulinemia, níveis baixos de linfócitos B circulantes, diagnóstico tardio e reposição de Ig inadequada^{24,25}. A sua prevalência entre os pacientes com ICV varia de 37 a 73%^{21,26-29}.

Em nosso meio, observou-se uma prevalência de 43% de bronquiectasias em tomografias de tórax realizadas em 58 pacientes com ICV³⁰. Portanto, devido à alta prevalência de bronquiectasias em pacientes com ICV, estes pacientes devem realizar investigação complementar através de parâmetros radiológicos e espirométricos regularmente. A tomografia computadorizada de tórax de alta resolução apresenta boas sensibilidade e especificidade para o diagnóstico e monitoramento das bronquiectasias¹⁹; é o padrão-ouro não-invasivo no diagnóstico de bronquiectasias²³ (tabela 1).

Tabela 1 - Prevalência de bronquiectasias em pacientes com imunodeficiência comum variável

Autores	Ano	Pacientes	Bronquiectasias
Kainulainen <i>et al</i>	1999	22	73%
Martinez-Garcia <i>et al</i>	2001	19	58%
Thickett <i>et al</i>	2002	34	51%
Tanaka <i>et al</i>	2006	30	40%
Bondioni <i>et al</i>	2007	27	33%
Agondi <i>et al</i>	2008	58	43%

Além da reposição adequada de IGEV, os pacientes com ICV e exacerbações infecciosas das bronquiectasias muitas vezes necessitam utilizar antibióticos. Estes devem ser prescritos por período prolongado (10-14 dias) e conforme o resultado prévio de microbiologia da secreção, ou empiricamente direcionado contra as bactérias encapsuladas prevalentes.

No caso de exacerbações infecciosas recorrentes, os antibióticos macrolídeos são recomendados para pacientes com ICV e bronquiectasias com declínio da função pulmonar, além da reposição adequada de IGEV¹⁹.

Doenças restritivas:

As doenças pulmonares intersticiais são freqüentes em pacientes com ICV e podem estar relacionadas às infecções respiratórias de repetição. Alguns padrões histológicos foram descritos em pulmões de pacientes com ICV que incluíam pneumonite intersticial linfocítica (LIP), pneumonite intersticial granulomatosa, bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP), pneumonite intersticial comum (UIP), hiperplasia linfóide e bronquiolite folicular^{20,31}. Estes padrões podem coexistir no mesmo paciente e, portanto, podem representar variantes da mesma doença²⁰.

As alterações intersticiais mais freqüentes em pacientes com imunodeficiência primária, detectadas através de estudo tomográfico, incluíam: nódulos dispersos, estrias septais ou não-septais, consolidação em vidro-fosco e estruturas centrolobulares proeminentes³². Estas alterações, que apresentavam normalmente localização assimétrica e associação com bronquiectasias, sugeriam uma relação com infecções prévias.

Estas lesões intersticiais foram definidas como pneumonite pós-infecciosa crônica em um estudo que avaliou a presença de doença pulmonar intersticial através de radiografias, tomografias, espirometria e/ou broncoscopia com biópsia e lavado broncoalveolar, em pacientes com imunodeficiência humoral e infecções respiratórias de repetição³¹. Esta pesquisa observou uma prevalência de doenças intersticiais 240 vezes maior do que a encontrada na população geral. Além disso, este estudo demonstrou efeito benéfico da infusão de gamaglobulina humana endovenosa (IGE) em relação às pneumonites pós-infecciosas crônicas e um eventual efeito modulador da IGE na inflamação pulmonar.

Outro trabalho observou que a fibrose foi a anormalidade mais encontrada na tomografia de tórax de pacientes com hipogamaglobulinemia primária²¹. A diminuição da capacidade de difusão pulmonar do monóxido de carbono, mesmo na ausência de fibrose pulmonar, pode ser um sinal precoce de progressão para uma doença pulmonar intersticial ou restritiva e deveria ser adicionada à avaliação espirométrica¹⁷.

Dentre as doenças intersticiais, a doença granulomatosa associada à ICV é a entidade melhor descrita, com uma prevalência entre 8 e 22%²⁰. A etiopatogenia da doença granulomatosa não está esclarecida. Os pacientes afetados freqüentemente apresentam comprometimento de outros órgãos (particularmente fígado, intestino, linfonodo e baço) e aumento da morbidade, com pior prognóstico²⁰.

Outra doença intersticial, a LIP, é definida como infiltrado linfóide difuso ou multifocal reativo especialmente, no interstício alveolar, mas também nas vias aéreas de pacientes com ICV¹⁷. A LIP em pacientes com ICV pode apresentar um curso estável ou uma deterioração progressiva, eventualmente evoluindo para linfoma. Embora a LIP possa ser sugerida em tomografia computadorizada de tórax, a biópsia pulmonar é importante para confirmar o diagnóstico e estabelecer a clonalidade dos linfócitos¹⁷. Esta doença intersticial tipicamente responde a corticosteróide, porém, alguns autores demonstraram a resolução do quadro apenas com a reposição de gamaglobulina³³.

Doenças obstrutivas:

A prevalência de doenças obstrutivas tem sido relatada em mais de 50% dos pacientes com ICV, que podem desenvolver bronquite crônica, lesões bolhosas e asma¹⁷.

Em 2002, um estudo que avaliou as complicações respiratórias de pacientes com ICV encontrou uma prevalência de asma de 15%²⁷. Os pacientes com ICV freqüentemente têm sintomas consistentes com asma e/ou rinite. Entretanto, em muitos destes casos, estes sintomas são conse-

quências da inflamação crônica e não de um processo alérgico mediado pela IgE.

A patogênese da asma em pacientes com ICV não está esclarecida, mas poderia ser semelhante à encontrada na “asma intrínseca” ou não-alérgica¹⁷. No entanto, investigações dos processos respiratórios deveriam ser feitas, particularmente em pacientes que mantêm a capacidade para uma resposta parcial de anticorpos, para se excluir uma etiologia ou componente alérgico³. A proteção insuficiente das mucosas de vias aéreas respiratórias que ocorre nos pacientes com ICV, assim como na deficiência de IgA, poderia propiciar ou facilitar o desenvolvimento de inflamação, de hiperresponsividade brônquica e, conseqüentemente, de quadros de asma.

Avaliou-se a presença de hiperresponsividade brônquica através de broncoprovocação com solução hipertônica em crianças com deficiência de IgA, comparando-se com outros dois grupos, um com indivíduos não-atópicos e IgA normal e outro de atópicos e IgA normal³⁴. O estudo observou que a deficiência de IgA constituía um fator de risco para o desenvolvimento de hiperresponsividade brônquica e que também parecia estar relacionada à sensibilização ao ácaro.

Os pacientes com ICV apresentam freqüentemente sintomas respiratórios recorrentes e de longa data. Em muitas ocasiões, os sintomas respiratórios de infecções ou de quadros respiratórios pós-infecciosos e os sintomas de asma (alérgica ou não-alérgica) se confundem e, portanto, o diagnóstico clínico de asma é difícil de ser realizado nestes indivíduos.

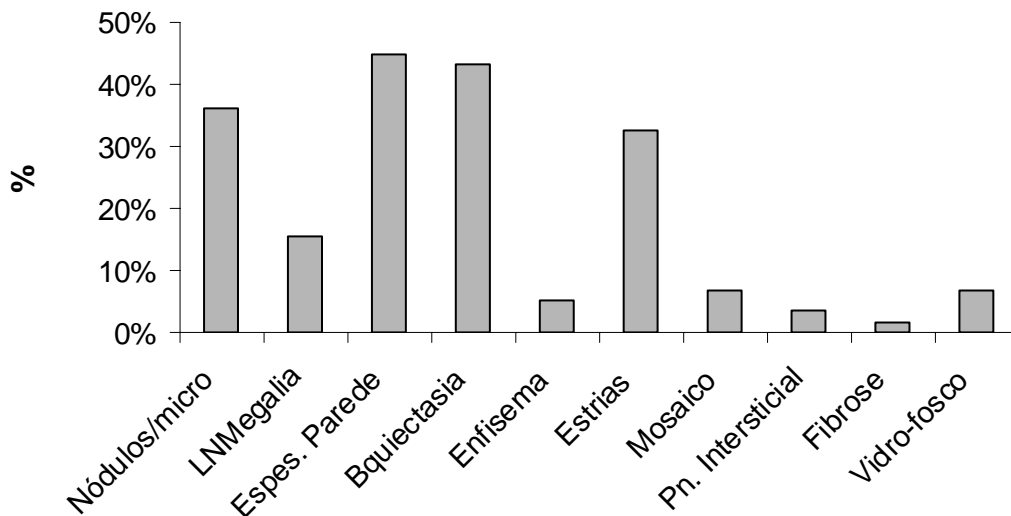
Relatou-se uma prevalência de 8% de asma em pacientes com ICV³⁵. Portanto, os pacientes com ICV e sintomas respiratórios episódicos como dispnéia, tosse, aperto torácico e/ou chiado, que apresentem história de quadros de sibilância após exercício e/ou após exposição aos alérgenos ou poluentes, sintomas noturnos e boa resposta aos broncodilatadores deveriam ser avaliados quanto à presença de asma.

As provas de função pulmonar, como a espirometria, são utilizadas como uma ferramenta complementar para o diagnóstico da asma³⁶. A espirometria é um teste fisiológico que mede o volume de ar que um indivíduo inala e exala em função do tempo. Os seus resultados correlacionam-se bem com a morbidade e a expectativa de vida. A asma seria confirmada em pacientes com ICV e espirometria demonstrando distúrbio ventilatório obstrutivo com resposta ao broncodilatador³⁶.

Um estudo nacional avaliou a espirometria e a tomografia computadorizada de tórax de 62 pacientes com ICV em acompanhamento no Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da FMUSP³⁰. Dos 61 pacientes que realizaram espirometria, 29 (47,5%) apresentaram distúrbio ventilatório obstrutivo, 7 (11,5%), distúrbio ventilatório restritivo e em 25 pacientes (41%) o teste era normal.

Neste mesmo estudo, foram avaliadas 58 tomografias³⁰. Destas, apenas 4 (6,9%) encontravam-se normais e as restantes, 93,1%, apresentavam uma ou mais alterações. As lesões mais freqüentemente observadas nas tomografias de tórax foram divididas em: presença de nódulos ou micronódulos, linfonodomegalias, espessamento de paredes brônquicas, bronquiectasias, enfisema, atelectasias/estrias, perfusão em mosaico, pneumopatia intersticial, fibrose e opacidade em vidro-fosco (gráfico 1). Além destas avaliações, o estudo acima referido demonstrou que dentre os 62 pacientes com ICV, 29 apresentavam história sugestiva de asma, e esta foi confirmada em apenas 6 (20,7% dos pacientes com suspeita de asma e 9,8% dos pacientes com ICV) através de espirometria com distúrbio ventilatório obstrutivo e resposta ao broncodilatador³⁰ (tabela 2).

Gráfico 1 - Alterações encontradas nas tomografias computadorizadas de tórax dos pacientes com imunodeficiência comum variável



Legenda: LNMegalia: linfonomegalia; Espes. Parede; espessamento de parede brônquica; Bquiectasia: bronquiectasia; Pn intersticial: pneumopatia intersticial

Tabela 2 - Resultado das espirometrias realizadas pelos pacientes com imunodeficiência comum variável

Espirometria	Homens	Mulheres	TOTAL
Normal	13	12	25
DVO	15	14	29
DVR	2	5	7
TOTAL	30	31	61

Legenda: Resultado das espirometrias. DVO = Distúrbio ventilatório obstrutivo e DVR = Sugestivo de Distúrbio ventilatório restritivo

Conclusões

As pneumopatias são complicações freqüentes em pacientes com ICV. A doença pulmonar associada à ICV tem

altas morbidade e mortalidade. Cerca de 30% dos pacientes evoluem com doença pulmonar crônica. Portanto, pacientes com ICV devem realizar a avaliação de função pulmonar, através de espirometria, tão logo iniciem o acompanhamento ambulatorial. Da mesma maneira, o diagnóstico de imagem inicial, precoce, é útil para definir a natureza e a extensão da doença pulmonar crônica estabelecida. A decisão de se obter exames tomográficos de pulmão, adicionais ou freqüentes, deve ser embasada na avaliação do risco/benefício. Entretanto, a realização de provas de função pulmonar periódicas, através da espirometria, oferece uma alternativa segura para o seguimento de eventuais alterações pulmonares em pacientes com ICV¹⁷ (Quadro 1).

Quadro 1 - Resumo do manejo do paciente com ICV

Diagnóstico precoce e reposição de imunoglobulina apropriada.
Pacientes devem ser acompanhados por imunologistas clínicos e receber apoio de pneumologistas quando necessário.
Diagnóstico de imagem de base é útil para definir a natureza e a extensão da doença pulmonar crônica estabelecida.
Monitorar a saúde respiratória: avaliação clínica, função pulmonar e amostra de escarro.
Infecções agudas devem ser tratadas prontamente e por períodos prolongados.
Pacientes com infecções apesar da reposição adequada de imunoglobulina podem necessitar de aumento na dose de reposição de imunoglobulina ou de antibiótico profilático – embora não haja evidência.
Pacientes com bronquiectasias podem se beneficiar do tratamento com macrolídeos e corticosteróides inalados. Medidas de higiene broncopulmonar são recomendadas.
Corticosteróides sistêmicos são indicados em doenças granulomatosas pulmonares quando a função pulmonar está reduzida.

Referências

1. Toledo-Barros M, Kokron C. Imunodeficiências primárias. In Lopes AC ed. Diagnóstico e Tratamento. 1ª ed. Editora Manole Ltda. São Paulo; 2006. p. 335-55.
2. Leiva LE, Zelazco M, Oleastro M, Carneiro-Sampaio M, Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, et al. Primary immunodeficiency diseases in Latin America: the second report of the LAGID¹ Registry. J Clin Immunol 2007; 27: 101-8.
3. Rosen FS, Eibl M, Roifman C, Fisher A, Volanakis J, Aiuti F, Notarangelo L, Kishimoto T, Resnik IB, Hammarstrom L, Seger R, Chapel H, Cooper MD, Geha RS, Good RA, Waldmann TA, Wedgwood RJP. Primary Immunodeficiency Diseases: Report of an IUIS Scientific Committee. Clin Exp Immunol 1999; 118: 1-28.
4. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic Criteria for Primary Immunodeficiency. Clin Immunol. 1999; 93: 190-7.

5. Bonilla FA, Geha RS. Common Variable Immunodeficiency. *Pediatr Res* 2009; 65: 13R-19R.
6. Weiler C, Bankers-Fulbright JL. Common Variable Immunodeficiency: Test Indications and Interpretations. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1187-200.
7. Spickett GP. Current perspectives on common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 536-42.
8. Weiler C, Bankers-Fulbright JL. Common Variable Immunodeficiency: Test Indications and Interpretations. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1187-200.
9. Buckley RH. Primary immunodeficiency diseases: dissectors of the immune system. *Immunol Rev* 2002; 185: 206-19.
10. Notarangelo L, Casanova J-L, Conley ME, Chapel H, Fischer A, Puck J, *et al.* Primary immunodeficiency diseases: Na update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Disease Classification Committee Meeting in Budapest, 2005. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 883-96.
11. Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJP. Medical Progress: the Primary immunodeficiencies. *N Engl J Med* 1995; 333: 431-40.
12. Nonoyama S, Farrington M, Ishida H, Howard M, Ochs HD. Activated B cells from patients with common variable immunodeficiency proliferate and synthesize immunoglobulin. *J Clin Invest* 1993; 92: 1282-7.
13. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common Variable Immunodeficiency: Clinical and Immunological Features of 248 Patients. *Clin Immunol* 1999; 92: 34-48.
14. Sneller MC. Common Variable Immunodeficiency. *Am J Med Sci* 2001; 321: 42-8.
15. Kokron CM, Errante PR, Barros MT, Baracho GV, Camargo MM, Kalil J, *et al.* Clinical and Laboratory aspects of common variable immunodeficiency. *Ann Acad Bras Cienc* 2004; 76: 707-26.
16. Busse PJ, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 1001-4.
17. Busse PJ, Farzan S, Cunningham-Rundles C. Pulmonary complications of common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 1-9.
18. Quinti I, Soresina A, Spadaro G, Martino S, Donnanno S, Agostini C, *et al.* Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2007; 27: 308-16.
19. Tarzi MD, Grigoriadou S, Carr SB, Kuitert LM, Longhurst HJ. Clinical Immunology Review Series: An approach to the management of pulmonary disease in primary antibody deficiency. *Clin Exp Immunol* 2009; 155: 147-55.
20. Luigi D, Notarangelo LD, Plebani A, Mazzolari E, Soresina A, Bondioni MP. Genetic Causes of Bronchiectasis: Primary Immune Deficiencies and the Lung. *Respiration* 2007; 74: 264-75.
21. Kainulainen L, Varpula M, Liippo K, Svedsröm E, Nikoskelainen J, Ruuskanen O. Pulmonary abnormalities in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1031-6.
22. Boyton RJ. Bronchiectasis. *Medicine* 2008; 36 (6): 315-20.
23. O' Regan AW, Berman JS. Bronchiectasis. In: Crapo, JD; Glasbroth, J; Karlinsky, JB; King, TE. *Baum's Textbook of Pulmonary Diseases*. 7th edn. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. 257-78.
24. 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): 260-265.
25. Alachkar H, Taubenheim N, Haeney MR, Durandy A, Arkwright PD. Memory switched B cell percentage and not serum immunoglobulin concentration is associated with clinical complications in children and adults with specific antibody deficiency and common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2006; 120: 310-8.
26. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, Soriano J. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-Cystic Fibrosis bronchiectasis. *Chest* 2007; 132: 1565-72.
27. Thickett KM, Kumararatne DS, Banerjee AK, Dudley R, Stableforth DE. Common variable immune deficiency: respiratory manifestations, pulmonary function and high-resolution CT scan findings. *Q J Med* 2002; 95: 655-62.
28. Tanaka N, Kim JS, Bates CA, Brown KK, Cool CD, Newell JD, *et al.* Lung diseases in patients with common variable immunodeficiency: chest radiographic and computed tomographic findings. *J Comput Assist Tomogr* 2006; 30: 828-38.
29. Bondioni MP, Duse M, Plebani A, Soresina A, Notarangelo LD, Berlucchi M, *et al.* Pulmonary and sinus changes in 45 patients with primary immunodeficiencies: Computed tomography evaluation. *J Comput Assist Tomogr*. 2007; 31: 620-8.
30. Agondi Leite RC. Avaliação da função pulmonar e investigação da asma alérgica em pacientes com imunodeficiência comum variável. São Paulo (Tese doutorado). São Paulo (São Paulo): Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2008.
31. Popa V, Colby TV, Reich SB. Pulmonary interstitial disease in Ig deficiency. *Chest* 2002; 122: 1594-603.
32. Obregon RG, Lynch DA, Kaske T, Newell Jr JD, Kirkpatrick CH. Radiologic findings of adult primary immunodeficiency disorders. *Chest* 1994; 106: 490-5.
33. Arish N, Eldor R, Fellig Y, Bogot N, Laxer U, Izhar U, Rokach A. Lymphocytic interstitial pneumonia associated with common variable immunodeficiency resolved with intravenous immunoglobulins. *Thorax* 2006; 61: 1096-7.
34. Papadopoulou A, Mermiri D, Taousani S, Triga M, Nicolaidou P, Priftis KN. Bronchial hyper-responsiveness in selective IgA deficiency. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 495-500.
35. Heidarzadeh M. Asthma manifestation in CVID and introduced four CVID patients with asthma. *Allergy* 62 (Suppl 83):167-71.
36. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, *et al.* Standardization of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-38.

Correspondência:

Rosana Câmara Agondi

Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 155 8º andar bloco 3

Fone: OXX-011-3069.6225

Fax OXX-011-3069.6098

E-mail: ragondi@gmail.com