

# Imunodeficiência comum variável: revisão da literatura

*Common variable immunodeficiency: a comprehensive review*

Paolo R. Errante<sup>1</sup>, Antonio Condino-Neto<sup>1,2</sup>

## Resumo

**Objetivo:** Buscamos aqui revisar os mecanismos imunopatológicos relacionados à etiologia da CVID. A imunodeficiência comum variável (CVID) é uma das imunodeficiências primárias mais comuns associada à deficiência de anticorpos. Pacientes com esta enfermidade apresentam quadros recorrentes de infecção do trato respiratório, doença inflamatória crônica do trato gastrointestinal, tumores e doenças autoimunes. Acredita-se que este quadro clínico, bem como a hipogamaglobulinemia, possam estar associados com alterações do quadro funcional de diferentes tipos leucocitários, perfil de citocinas e defeitos moleculares distintos.

**Fonte:** A revisão foi realizada por levantamento bibliográfico de banco de dados obtidos por pesquisa direta, LILACS, MEDLINE e capítulos de livros.

**Síntese:** A revisão literária demonstra a presença de grupos de pacientes com CVID com alterações no número e/ou função em diferentes células como linfócitos B, T, NK e células dendríticas. As disfunções observadas incluem déficit na apresentação de antígenos, na ativação linfocitária, morte celular e polarização para uma resposta Th1.

**Conclusão:** A complexidade das interações envolvidas na CVID e os defeitos relacionados com a ativação dos linfócitos T, incluindo a polarização para uma resposta Th1 contribuem para a síntese diminuída de citocinas Th2, prejuízo da resposta celular e mediada por anticorpos.

*Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2008; 31(1): 10-18 Imunodeficiência comum variável, citocinas, linfócitos T, linfócitos B, anticorpos, hipogamaglobulinemia.

## Abstract

**Objective:** Our aim is to review the current immunopathological mechanisms associated with the etiology of common variable immunodeficiency. Common variable immunodeficiency (CVID) is a frequent primary immunodeficiency associated with antibody deficiency. Patients with this disease present recurrent infections of the respiratory tract, chronic inflammatory bowel disease, cancer, and autoimmune disorders. It is accepted that this clinical picture and the hypogammaglobulinemia are associated with functional alterations of different types of leukocytes, cytokines profile, and distinct molecular defects.

**Database:** The review was done searching LILACS and MEDLINE databases, and book chapters.

**Summary:** The literature shows different kinds of patients with common variable immunodeficiency presenting strong evidences of alterations on B, T, NK lymphocytes, and dendritic cells, deficient mechanisms of antigen presentation and lymphocytes activation, cellular death or polarization to Th1 immune response.

**Conclusion:** The complex interactions involved in common variable immunodeficiency and defects related with T cell activation and polarization to Th1 response contribute to diminished synthesis of Th2-type cytokines, leading to the cellular immunity deficiency and antibody abnormalities.

*Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2008; 31(1): 10-18 Common variable immunodeficiency, cytokines, T lymphocytes, B lymphocytes, antibodies, hypogammaglobulinemia.

1. Departamento de Imunologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil
2. Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil

Agências Financiadoras: CAPES/CNPq; FAPESP.

Artigo submetido em 06.07.2007, aceito em 08.12.2007

## Introdução

A imunodeficiência comum variável (CVID) é uma enfermidade que acomete um grupo heterogêneo de pacientes em qualquer fase da vida, embora seja mais comum no adulto jovem. Os pacientes apresentam níveis séricos de imunoglobulinas abaixo de 300 mg/dL e resposta deficiente a protocolos de imunização<sup>1,2</sup>. Esta deficiência afeta em igual proporção indivíduos do sexo masculino e feminino, tendo padrão de distribuição tanto esporádico quanto familiar<sup>3,4</sup>. Diferentes pesquisas demonstraram que esta enfermidade acomete um em cada 10.000-50.000 nascidos vivos, com prevalência de dois para cada 100.000 habitantes na população adulta e de três para cada 100.000 em crianças na Suécia, um para cada 100.000 na Dinamarca e 0,5 para cada 1.000.000 no Japão<sup>5,6</sup>.

O primeiro relato de hipogamaglobulinemia provém da década de 50<sup>7</sup> sendo posteriormente confirmado por Rosecan *et al* em 1955<sup>8</sup>, e por Wall e Saslaw em 1955<sup>9</sup>. A terminologia "imunodeficiência comum variável" foi descrita primeiramente por Douglas e Geha em 1974, em duas publicações distintas<sup>10,11</sup>. O fato dos sintomas surgirem tardiamente fez com que esta doença também fosse conhecida como hipogamaglobulinemia de início tardio ou adquirida<sup>3,4,12-14</sup>.

A hipogamaglobulinemia e as infecções por bactérias encapsuladas constituem as características mais marcantes da CVID. Os pacientes que apresentam estes sintomas têm disfunções predominantemente da resposta humoral, porém um subgrupo deles com disfunções na resposta celular tem sido descrito. Tais pacientes podem apresentar resposta linfoproliferativa diminuída contra antígenos e mitógenos; produção alterada de citocinas; defeitos na expressão de moléculas de adesão e atividade supressora linfocitária<sup>2,12,13,15-17</sup>, deste modo, as infecções por fungos, bactérias intracelulares e protozoários tornam-se as patologias mais evidentes.

Pacientes com CVID geralmente possuem expressão normal de receptores de superfície específicos em linfócitos de sangue periférico e/ou tecidos linfóides. Essas células são capazes de reconhecer e proliferar mediante estimula-

ção antigênica ou mitógenos *in vitro*. As células B, em sua maioria, são incapazes de se diferenciar em células produtoras de anticorpos e sintetizar quantidades de imunoglobulinas que se equiparem às encontradas no soro de pessoas normais, estando muitas vezes acompanhada de resposta anormal a protocolos de imunização contra antígenos protéicos e polissacarídeos<sup>4,18</sup>.

Alterações gastrintestinais, manifestações autoimunes e neoplasias ocorrem em frequência maior que o esperado na população em geral, desenvolvendo-se em pacientes com evolução da doença superior a dez anos<sup>18,19</sup>. Evidências de transmissão autossômica recessiva, infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) em indivíduos geneticamente predispostos, ou deficiência de C2 foram descritos nesses pacientes<sup>13,20,21</sup>. Casos sem evidência de transmissão familiar ou infecciosa têm sido relatados, e a utilização de sais de ouro e glicocorticóides pode induzir o aparecimento de um quadro persistente de hipogamaglobulinemia, enquanto a utilização de sulfasalazina, carbamazepina e difenil-hidantoína podem induzir um quadro similar, porém transitório<sup>2,13</sup>.

Antes da conclusão do diagnóstico de CVID é necessário eliminar a presença de possíveis fatores ambientais indutores de hipogamaglobulinemia além da exclusão de outras síndromes com características semelhantes como agamaglobulinemia ligada ao cromossomo X (XLA), síndrome da hiper-IgM<sup>22</sup>, síndrome de Duncan<sup>23</sup>, síndrome de Good<sup>24,25</sup>, linfoma e leucemia, sobretudo em adultos.

## Manifestações clínicas

### Enfermidades infecciosas

Pacientes com síndromes de imunodeficiência acompanhada de hipogamaglobulinemia possuem risco aumentado de desenvolverem infecções do trato respiratório, otite média ou gastroenterite. Os patógenos mais comuns responsáveis por estes quadros são *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* em infecções respiratórias; *Campylobacter jejuni*, *Cândida albicans*, rotavírus e *Giardia lamblia* em infecções do trato gastrintestinal<sup>1,2,4,12,19</sup>.

Pacientes com CVID apresentam infecções por bactérias encapsuladas como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Branhamella catarrhalis*<sup>18,19,26</sup> levando a formação de abscessos que podem contribuir para o surgimento de septicemia. A maioria das infecções nestes pacientes apresenta-se como otite média, sinusite aguda ou crônica e pneumonia, freqüentemente a derrame pleural. A evolução deste quadro pulmonar pode levar ao surgimento de bronquite crônica, enfisema pulmonar, bronquiectasia e fibrose pulmonar<sup>1-4,12,14,18,19</sup>.

Pacientes com CVID podem apresentar artrite por *Mycoplasma homini*, *M. pneumoniae*, *M. salivarium* e *Ureaplasma urealyticum*, causando poliartropatia grave acompanhada de artrite com envolvimento de tecidos moles ao redor de articulações<sup>2</sup>. O comprometimento articular pode ser a primeira manifestação da doença ou aparecer no curso da mesma na forma de artralgia, artrite séptica ou asséptica<sup>12,13</sup>. A artrite séptica em alguns pacientes está associada com *Mycoplasma spp.*, e a artrite asséptica apresenta caráter poliarticular crônico, envolvendo médias e grandes articulações, caráter erosivo e ausência de fator reumatóide, embora tenham sido descritos casos de poliartrite deformante não erosiva ou associação com o fator reumatóide<sup>27,28</sup>.

Os principais agentes infecciosos causadores de diarreia são a *Giardia lamblia* e o *Campylobacter enteritis*<sup>2-4,12,19</sup>, embora existam relatos de infecção por *Entamoeba histolytica*, *Endolimax nana*, *Strongyloides stercoralis*, *Trichuris trichiura*, *Ascaris lumbricoides* e *Enterobius vermicularis*<sup>13,29,30</sup>. Também infecções intestinais por enterovírus

como ecovírus, coxsackievírus ou poliovírus, podem acometer estes pacientes, podendo levar ao surgimento de meningoencefalite e dermatomiosite. Além da enterite causada pelo *Campylobacter jejuni*, este agente foi implicado no surgimento de aborto de repetição<sup>31</sup>. A literatura descreve casos de poliomielite parálitica pela utilização de vacina viva atenuada com o vírus da poliomielite, acompanhada de eliminação do patógeno pelas fezes por longos períodos<sup>2</sup>.

### Doenças auto-imunes

Um terço dos pacientes com CVID apresentam enfermidade auto-imune, como lúpus eritematoso sistêmico, anemia hemolítica auto-imune, púrpura trombocitopênica idiopática, tireoidite, doença de Basedow-Graves, dermatomiosite, artrite reumatóide e anemia perniciosa. Cerca de 1% dos pacientes desenvolvem enfermidade auto-imune do sistema nervoso central como neuropatia sensorial periférica ou síndrome de Guillain Barré<sup>2,3,19,26</sup>. As doenças auto-imunes podem acometer os portadores da imunodeficiência bem como seus familiares, sugerindo o caráter hereditário destas doenças em associação com CVID, além do fato das mulheres apresentarem maior predisposição a essas manifestações<sup>1,7,19,32</sup>. Em função da alta prevalência de anticorpos contra IgA em pacientes com CVID, e pela observação que mães deficientes em IgA podem transmitir a doença através de anticorpos contra IgA, Webster e Hammarstrom sugeriram que a CVID seja uma doença auto-imune<sup>33</sup>.

Doença granulomatosa pode acometer até 20% dos pacientes, usualmente acompanhada de esplenomegalia e/ou linfadenopatia. Os órgãos mais acometidos são fígado, baço, pulmão e rins. Em menor proporção ocorre o comprometimento dos olhos, cérebro, coração e pele. Vinte por cento dos pacientes com granuloma apresentam aumento dos níveis séricos de fosfatase alcalina, hipertensão portal, varizes esofagianas e cirrose hepática em um período de evolução da doença superior a 25 anos. Histologicamente, estes granulomas não caseosos são indistinguíveis da sarcoidose<sup>2,14,26</sup>. Cerca de 10% dos pacientes desenvolvem fibrose pulmonar acompanhada de granuloma e aumento de tamanho dos linfonodos mediastínicos em 50% dos casos<sup>34</sup>.

### Neoplasias

Pacientes com CVID podem desenvolver doença linfoproliferativa, como esplenomegalia ou linfadenopatia, e incidência de linfoma é 300 vezes maior do que a população geral, muitos relacionados à infecção prévia pelo EBV ou retrovírus. Outros podem apresentar linfoma do tipo não Hodgkin, embora alguns apresentem a forma de Hodgkin<sup>1-4,12,35</sup>.

Nestes pacientes, existe um risco 50 vezes superior que a média da população para o desenvolvimento de câncer gástrico, e alta frequência de acloridria<sup>35</sup>, o que sugere que o mesmo seja resultado da ação conjunta de fatores ambientais e predisposição genética. Inúmeras alterações de genes supressores de tumor têm sido descritas<sup>36</sup>. Mutações pontuais em *p53* tem sido descrita não apenas em pacientes com câncer gástrico, mas também em lesões pré-cancerosas. Existem evidências de que a presença de *Helicobacter pylori* causa gastrite crônica e adenocarcinoma gástrico. A presença de *H. pylori* em pacientes com CVID tratados com IVIG não demonstrou qualquer impacto na prevenção do surgimento de atrofia gástrica<sup>37</sup>. A partir destes estudos, pela observação de alterações histológicas e genéticas na mucosa gástrica de pacientes com CVID, somada a presença de *H. pylori*, acredita-se que a ação conjunta destes fatores seja capaz de levar ao surgimento de câncer gástrico nesses pacientes<sup>38</sup>.

Afora estes fenômenos, são relatadas neoplasias de origem linfo-hematopoiética ou epitelial gastrintestinal e

genital induzidas por infecções persistentes por vírus oncogênicos como HHV-4, HHV-2, HTLV-1, HTLV-2 e HPV-16<sup>1-4,12,23,35</sup>.

### Distúrbios digestórios

Distúrbios digestórios são relatados em mais de 60% dos pacientes<sup>2,19,39</sup> como diminuição da secreção cloridropéptica e do fator intrínseco com evidência histológica de gastrite atrófica, acloridria gástrica, desequilíbrio da flora intestinal, parasitoses, deficiência de lactase, enzimas da borda em escova do epitélio jejunal e má-absorção de vitamina B12<sup>2,12,19</sup>. Cerca de 20% dos pacientes desenvolve pancreatite, em associação com má-absorção de folato, vitamina B12 e anemia macrocítica. Colonização da mucosa gástrica por *H. pylori* foi mais descrita em pacientes Italianos do que em ingleses, possivelmente pelo uso menos frequente de antibióticos no primeiro grupo<sup>2</sup>.

A manifestação gástrica mais comum é diarreia recorrente na forma de esteatorréia em 20% dos pacientes, seguida de enteropatia grave em 10% dos casos. As principais alterações histológicas observadas nestes pacientes são hiperplasia nodular linfóide acompanhada de aumento do tamanho dos folículos linfóides com centro germinativo na lâmina própria, causando protusão da mucosa pregueada. Plasmócitos estão ausentes na lâmina própria, embora seja observado infiltrado linfocitário na camada intra-epitelial e alterações em placas localizadas na mucosa jejunal, semelhantes à doença celíaca e *sprue tropical*<sup>40,41</sup>. Essas alterações não estão acompanhadas de sintomas como dor abdominal ou sangramento retal. Acredita-se que a estimulação antigênica crônica sem adequada diferenciação linfóide possa ser responsável pela hiperplasia e, dietas livres de glúten diminuem estas alterações. A incidência de doença inflamatória intestinal como Crohn e colite ulcerativa estão aumentadas, embora quase sempre não esteja acompanhada de granulomas em mucosa<sup>42</sup>.

## Alterações imunológicas

### Linfócitos B

Embora pacientes com CVID geralmente possuam número normal de células B, pequena porcentagem pode apresentar linfopenia de células B<sup>43</sup>, enquanto outros possuem células B com fenótipo característico de células imaturas, com aumento do volume, uso restrito de famílias de gene V<sub>H</sub> e perda da capacidade de mutação dos genes da região variável da cadeia pesada de imunoglobulina<sup>44</sup>. A despeito da presença de células B circulantes e em folículos linfóides, estas não são capazes de se diferenciar em células produtoras de anticorpos quando estimuladas com *pokeweed mitogen* (PWM) ou co-cultivadas com células T alogênicas<sup>30</sup>.

Alguns pacientes apresentam células B incapazes de proliferar e/ou diferenciar-se em células secretoras de anticorpos, fenômeno associado a defeito da cascata de transdução de sinal intracelular via fosforilação de proteínas tirosinadas<sup>45</sup> ou por perda de ativação via proteína quinase C quando estimuladas com phorbol ester ou anti- $\mu$ <sup>46</sup>.

É descrita a redução na expressão de marcadores de ativação de linfócitos B como B7-2, ligante de CD28/CTLA-4 e de 4-1BB. Como a ativação combinada via BCR e antígenos e a ligação CD40 não restauram a expressão de CD86 e 4-1BB, os linfócitos B desses pacientes não são capazes de cooperar com linfócitos T na apresentação de antígenos e retroalimentação para síntese de imunoglobulinas<sup>47</sup>. A frequência de mutação de linfócitos B em alguns pacientes com CVID pode ser normal ou subnormal na região de genes V, ao passo que em outros pacientes pode-se observar um grave defeito no processo de maturação por afinidade<sup>48,49</sup>.

A estimulação de linfócitos B com anticorpos monoclonais (mAb) anti-CD40 e citocinas como IL-10 ou IL-4 demonstrou a capacidade deste tipo celular proliferar e sintetizar imunoglobulinas como IgG, IgA, IgM e IgE. A manipulação destas células na ausência de células T demonstrou a presença de quatro grupos com distintos padrões de secreção de imunoglobulinas. No primeiro grupo as células foram incapazes de produzir IgM, IgA e IgG; no segundo, houve a produção de IgM e IgG, mas não IgA; no terceiro grupo IgM foi produzida em quantidades normais mas IgA e IgG estavam reduzidas e no quarto grupo detectou-se apenas quantidades reduzidas de IgM. Subseqüentemente, a análise da produção de subclasses de IgG em pacientes capazes de secretar este isótipo demonstrou que IgG<sub>4</sub> foi a subclasse mais afetada, seguida de IgG<sub>2</sub>, enquanto que a síntese de IgG<sub>3</sub> e IgG<sub>1</sub> foi considerada normal. Em pacientes com células B produtoras de IgA, a síntese de IgA<sub>2</sub> foi mais afetada que IgA<sub>1</sub>, indicando hierarquia na síntese de isótipos e subclasses de imunoglobulinas correspondente à região de cadeia pesada de genes localizados no cromossomo 14<sup>50</sup>. Essa diminuição de síntese de imunoglobulinas seguindo uma hierarquia foi observada em outro estudo, onde células B possuíam número reduzido de sIgG<sup>+</sup> e sIgA<sup>+</sup> e aumento do número de células sIgM<sup>+</sup>. Estas mesmas células demonstraram defeito na secreção de imunoglobulinas quando estimuladas com mAb anti-CD40 e IL-10 ou SAC, e IL-2 e IL-10. A despeito desta anormalidade, as células B destes pacientes quando estimuladas *in vitro* com anti-CD40 e IL-10, foram capazes de expressar quantidades normais de mRNA para C $\mu$ , C $\gamma$ , C $\alpha$  e o contato destas células B com células T alogênicas na presença de IL-10 induziu o aumento da síntese de IgM, IgG e IgA *in vitro*<sup>51</sup>. O significado biológico deste fenômeno não se encontra ainda bem compreendido e não se sabe até o momento, se este fenômeno seja transitório ou permanente em todos ou apenas alguns pacientes.

Recentemente, Carsetti *et al* sugerem que as células B de memória IgM<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup> são críticas na defesa contra bactérias encapsuladas, uma vez que pacientes com baixa contagem deste tipo celular apresentam um aumento na incidência de infecções por *Streptococcus pneumoniae*, resposta deficiente a imunização contra pneumococos e dano pulmonar progressivo<sup>52</sup>.

### Linfócitos T

Acredita-se que o fenótipo em alguns indivíduos possa estar associado ao repertório de células T, uma vez que a imunidade celular encontra-se alterada ou diminuída em alguns destes<sup>53</sup>. Inúmeros pacientes apresentam linfopenia relativa e absoluta de células T CD4<sup>+</sup>, com número normal ou aumentado de células T CD8<sup>+</sup><sup>12,13,29,30</sup>, o que leva à redução da relação CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup><sup>67</sup>. Os mecanismos envolvidos não são claros, embora uma variedade de defeitos na expressão de moléculas de superfície, atividade enzimática intracelular, falha na expressão de ligantes de superfície após ativação *in vitro*, ou aumento espontâneo da apoptose tenham sido descritos. Existem relatos de persistente ativação dos linfócitos T, com aumento da expressão de HLA-DR e diminuição da expressão de L-selectina, ou o predomínio de células T  $\gamma\delta$  em alguns pacientes<sup>2-4,12,14,22,23,25,26,29,30</sup>.

Aproximadamente 40% dos pacientes possuem resposta proliferativa linfocitária diminuída para um ou mais mitógenos, níveis séricos reduzidos de IgG e baixa porcentagem de células B circulantes<sup>2,12,13,15,17,19,25,30</sup>. A literatura internacional sugere que embora a proteção contra infecções oportunistas de natureza viral e fúngica seja geralmente adequada, em outras situações pode encontrar-se comprometida, uma vez que existem infecções virais do tipo herpes zoster em um quinto dos pacientes e casos graves de infecção pelo CMV<sup>53,54</sup>.

O defeito pode estar associado às células T regulatórias, deficiência de células T auxiliares e/ou presença de células T supressoras<sup>3,44</sup>. A interação entre células apresentadoras de antígeno (APC) e linfócitos T é um processo específico que envolve a apresentação de antígenos associados a moléculas classe II do complexo principal de histocompatibilidade (CPH) e seu reconhecimento pelo receptor de células T (TCR). A ativação dos linfócitos T é dependente do TCR formado por duas cadeias polipeptídicas transmembrânicas,  $\alpha$  e  $\beta$ , que contém uma curta região de dobradiça adjacente ao lado externo da membrana plasmática. Tanto a expressão das moléculas do TCR quanto sua função em ativar células T são dependentes de até cinco proteínas transmembrana que se associam não-covalentemente ao heterodímero  $\alpha\beta$ , designadas moléculas CD3. O complexo TCR/CD3 é funcionalmente associado às proteínas da família de tirosinas quinases Src e Syk, sendo Src primariamente responsável pela fosforilação de resíduos de tirosinas, os quais constituem motivos ITAM presentes no domínio citoplasmático da subunidade CD3/ $\xi$ . Suceder a fosforilação de ITAM, a tirosina quinase ZAP-70 é recrutada para a fosforilação das cadeias  $\xi$  e  $\epsilon$ <sup>55</sup>. Embora a análise da sequência de nucleotídeos codificadores dos domínios intracelulares de CD3/ $\xi$  e/ou ZAP-70 não tenha revelado qualquer mutação, acredita-se que alguns pacientes possam apresentar uma falha na associação entre p23 $\xi$  e ZAP-70, ou um defeito específico na iniciação do processo de ativação de TCR<sup>56</sup> mediante a comunicação entre o complexo TCR/CD3 e tirosinas quinases, uma vez que foi observada uma expressão normal do complexo TCR/CD3, ZAP-70 e p56lck<sup>57</sup>.

Células T ativadas expressam a molécula CD40L que interage com CD40, expresso na superfície das células B. A interação CD40L/CD40 é capaz de promover a ativação de células B, troca de isótipo de imunoglobulinas e surgimento de centros germinativos em órgãos linfóides secundários<sup>58</sup>. Em alguns pacientes foi observada menor expressão de mRNA para CD40L, e esse defeito esteve associado à deficiência na síntese de várias citocinas, enquanto que em outros houve diminuição seletiva da síntese de IL-2<sup>59</sup>.

Para que ocorra eficiente conectividade entre os diferentes tipos celulares que compõem o sistema imunológico, são geradas moléculas solúveis chamadas de citocinas que modulam a resposta imune pela estimulação de receptores presentes na superfície das células. As citocinas podem ser produzidas por células T CD4<sup>+</sup> e, de acordo com o padrão de citocinas secretadas, estas células T CD4<sup>+</sup> podem ser classificadas em duas sub-populações denominadas Th1 e Th2. A primeira sub-população produz IL-2 e IFN- $\gamma$ , responsáveis pelo direcionamento da resposta imunológica mediada por células. Já a sub-população Th2 produz IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10, que ativam a resposta imune humoral, de tal maneira que a síntese defeituosa de citocinas pode contribuir para o surgimento e manutenção da hipogamaglobulinemia.

A IL-12 é uma citocina produzida por células mononucleares do sangue periférico (PBMC), capaz de induzir a produção de IFN- $\gamma$  por células NK e linfócitos T, além de promover o aumento da capacidade citotóxica destes tipos celulares<sup>60</sup>. Macrófagos e células dendríticas produzem IL-12, induzindo a produção de IFN- $\gamma$  por linfócitos T, que em contrapartida induz a síntese de TNF- $\alpha$ , além de regular positivamente a produção de IL-12. A indução desse painel de citocinas pode ser prejudicial ao desenvolvimento de células T CD4<sup>+</sup> antígenos específicos, responsáveis pela produção de citocinas cruciais à geração de anticorpos. A geração *in vitro* de IL-12 por monócitos do sangue periférico de pacientes com CVID foi capaz de induzir a secreção de IFN- $\gamma$  por linfócitos T que induziram aumento da expressão de TNF- $\alpha$  e produção de IL-12, possibilitando polarização para resposta Th1 e prejuízo da resposta Th2<sup>61</sup>. Acredita-

ta-se que tal cenário possa favorecer o desenvolvimento de resposta inflamatória e formação de granuloma nos linfonodos e baço de pacientes com CVID nas áreas de folículos linfóides primários. Isto compromete a estrutura dos centros germinativos e pode explicar, em parte, a diminuição de hipermutação somática nos segmentos variáveis de imunoglobulinas observadas em alguns pacientes<sup>44</sup>.

A IL-10 é uma citocina produzida por monócitos-macrófagos, células T e células B que possuem atividade co-estimuladora para o crescimento e diferenciação de células B, sendo capazes de induzir a produção de IgA por células B de pacientes com deficiência seletiva de IgA (IgAD) ativadas com mAb anti-CD40<sup>62</sup> ou auxiliar na diferenciação de células B em plasmócitos quando cultivadas durante longos períodos na presença de células T ativadas ou mAb anti-CD40<sup>63,64</sup>. Linfócitos T de pacientes com CVID produzem menores quantidades de IL-10, ao passo que a IL-10 oriunda de monócitos está associada a menor capacidade de síntese de IL-2 pelos linfócitos T, o que contribui para o déficit proliferativo. Essa citocina foi detectada em maiores quantidades em culturas de PBMC de pacientes com CVID após infusão terapêutica de imunoglobulinas, onde a administração de mAb anti-IL-10+IL-2 foi capaz de restaurar a capacidade proliferativa de linfócitos T *in vitro*<sup>16</sup>, fenômeno não observado na presença de IL-10 e mAb contra CD40, mas apenas na presença de IL-4, IL-10 e mAb contra CD40<sup>65</sup> ou leptina<sup>66</sup>.

Outros estudos demonstraram diminuição da capacidade de geração de células de memória antígeno-específico na presença de mitógenos como derivado protéico purificado (PPD), toxóide tetânico, *keyhole limpet hemocyanin* (KLH) e peptídeo *env* do HIV<sup>67-69</sup>, além da diminuição na expressão de mRNA para IL-12<sup>70</sup>, ou de citocinas fundamentais para a síntese de anticorpos pelas células B<sup>71-73</sup>. A ativação crônica de linfócitos em um sub-grupo de pacientes com CVID e esplenomegalia e linfadenopatia é reforçada pela detecção de IL-4 e IL-6 no soro em mais de um terço dos pacientes. O aumento de citocinas no soro está acompanhado pelo aumento sérico de neopterina, CD8 solúvel e baixa contagem de células CD4<sup>+</sup> e CD19<sup>+</sup><sup>74</sup>.

O aumento na expressão de CD95 foi cogitado como um dos fatores responsáveis pela morte por apoptose de linfócitos T CD4<sup>+</sup> e CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup><sup>75</sup> e redução na geração de células B diferenciadas em pacientes com CVID. Nesse último caso, observou-se diminuição na expressão de CD38, uma molécula importante na prevenção de apoptose de linfócitos B nos centros germinativos. Foi demonstrado o aumento da morte de células T ativadas expressando CD95, sugerindo que este fenômeno seja responsável pelo decréscimo de células T e B circulantes, e redução na expressão de CD40L, CD25, CD69 e CD70, e síntese de citocinas Th2, com conseqüente prejuízo da resposta mediada por anticorpos<sup>29,30,76</sup>.

A molécula CD27 é expressa em linfócitos T de sangue periférico e em sub-populações de células B e NK, já o seu ligante CD70 é expresso em células T e B ativadas e em células tímicas epiteliais. A interação CD27 e CD70 aumenta a proliferação celular e produção de imunoglobulinas por células B<sup>77,78</sup>. Pacientes com CVID podem apresentar números baixos, normais ou até elevados de células B CD27, e estes achados não estão associados ao aumento de expressão de CD70 em células T. Acredita-se que a participação de CD70 na sinalização para a produção de anticorpos por células B não seja crucial, embora seja observada correlação positiva entre o baixo número de células B CD27, os níveis séricos diminuídos de imunoglobulinas e a gravidade da doença<sup>79,80</sup>.

O estudo das células T regulatórias CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>, até o momento revelou redução do número destas células apenas em um sub-grupo de pacientes com doença granulomatosa<sup>81</sup>.

### Células NK

Células NK expressam na sua superfície o receptor CD16 ou Fc $\gamma$ R1II, que se liga à porção Fc das subclasses IgG<sub>1</sub> e IgG<sub>3</sub>, mediando o fenômeno de citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC), sendo importantes na resposta contra células tumorais ou infectadas por vírus.

Alguns relatos de literatura não apontam diminuição do número de células NK<sup>82</sup> ou de atividade citotóxica contra células K562. Por outro lado a atividade citotóxica dessas células pode diminuir na presença ou ausência de IL-2, apontando um defeito na atividade de células LAK (lymphokine-activate-killer cell) em pacientes com CVID<sup>83</sup>. É descrita a presença de menor número de células NK em um sub-grupo de pacientes que apresenta função citotóxica e síntese de IFN- $\gamma$  preservadas e ausência de infecção viral, sugerindo um mecanismo compensatório para o baixo número de células circulantes<sup>84</sup>. Pacientes com CVID podem apresentar diminuição de atividade citotóxica paralelamente à baixa resposta a mitógenos, o que sugere disfunção dos linfócitos T CD4<sup>+</sup> dependentes de IL-2<sup>13</sup>.

Células NK podem apresentar papel relevante nas enfermidades auto-imunes, sobretudo na resposta inicial; na artrite reumatóide as primeiras células infiltrantes da sinóvia possuem granzimas e não expressam marcadores de células T<sup>85</sup>. Em pacientes com CVID e miosite com corpo de inclusão, foi descrita a infiltração do endomiseo por células NK expressando na sua superfície CD57<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup> e ICAM-1, mas não MHC classe I, indicando que esta miosite por corpos de inclusão é mediada por células NK não restritas pelo MHC classe I<sup>86</sup>. Em um caso relatado foi descrito o surgimento de mielite, retinite, encefalite e colite em paciente com CMV concomitante à diminuição da atividade citotóxica das células NK. Frente a este resultado, acredita-se que a diminuição da atividade destas células seja fator contribuinte para o desenvolvimento de infecção pelo CMV<sup>87</sup>. O uso de imunoglobulinas endovenosas para fins terapêuticos (IVIG) em curto prazo não interfere com o número de células NK circulantes, mas não se sabe se isto ocorre em longo prazo, embora seja estabelecido que pacientes com CVID possam apresentar diminuição do número relativo e absoluto de células NK no sangue periférico após IVIG<sup>84</sup>.

### Células Dendríticas

A apresentação de antígenos é evento crucial no desenvolvimento da resposta imune. As células dendríticas maduras são fundamentais na apresentação de antígenos aos linfócitos T CD4<sup>+</sup>, levando à ativação e produção de citocinas. A perda ou diminuição da capacidade de apresentação de antígenos aos linfócitos T pode atenuar a ativação dos linfócitos, explicando em parte a linfopenia, baixa resposta linfoproliferativa e resposta deficitária a protocolos de imunização, que como já mencionados são fenômenos observados em um sub-grupo de pacientes. Nestes, foi verificada a diminuição da expressão de HLA-DR, mas não de CD86 como causando prejuízos à apresentação de antígenos, certificada após estimulação das células dos pacientes com *E. coli*, PPD ou toxóide tetânico<sup>88</sup>.

O estudo fenotípico de células dendríticas de pacientes com CVID revelou baixa expressão de marcadores de maturação e moléculas de superfície como CD1a, CD11c, CD40, CD80, CD83 e HLA-DR. A estimulação com fibroblastos transfectados com CD40L levou à produção de pequenas quantidades de IL-12 p70 e IL-10, antes ou após a reposição de IVIG e o cultivo de células dendríticas na presença de mAb anti-CD40, GM-CSF ou IL-4 não foi capaz de restaurar o fenótipo de células dendríticas maduras<sup>89</sup>.

Cambronero *et al* demonstraram que monócitos de pacientes com CVID cultivados com LPS produziam grandes quantidades de IL-12 p40, favorecendo o desenvolvimento de uma resposta Th1<sup>61</sup>, fato reforçado pelo aumento do número de células T CD4, CD8 CD45RA<sup>+</sup> em pacientes ex-

pressando receptores para IL-12  $\beta$ 1 e IL-18 $\alpha$ <sup>90</sup>. Do ponto de vista biológico, estas citocinas são cruciais na defesa contra micobactérias, idéia reforçada pela paucidade de relatos de infecções por este patógeno em pacientes com CVID com baixa contagem relativa e absoluta de células T CD4<sup>+</sup> circulantes<sup>91</sup>. O estímulo de células dendríticas maduras com LPS, CD40 ou TNF- $\alpha$  apontou reduzida capacidade de secreção de IL-12p40 e p70, a despeito da expressão normal de CD11c, CD86 e CPH classe II em alguns pacientes. Estudos recentes evidenciaram um defeito na maturação, secreção de IL-12 e baixa expressão de moléculas co-estimulatórias, resultando em prejuízo da ativação de linfócitos T<sup>33,89,92</sup>. Alguns pacientes podem apresentar diminuição do número de células dendríticas plasmocitóides *in vivo*<sup>93</sup>, além de resposta deficiente contra CpG DNA<sup>94</sup>.

Uma vez que as células dendríticas são importantes na ativação, proliferação e produção de citocinas por células T, acredita-se que esta diminuição na capacidade de apresentação de antígenos possa estar envolvida com linfopenia de células CD4<sup>+</sup> e menor resposta linfoproliferativa a mitógenos ou antígenos<sup>92</sup>.

### Bases genéticas da CVID

Inúmeros casos de CVID ocorrem de forma esporádica, mas aproximadamente 10-20% apresentam mais de um membro da família acometido por CVID. Diferentes famílias com CVID apresentam forma autossômica dominante, ao passo que 20% forma recessiva. CVID e IgAD podem ocorrer de forma isolada, ou uma evolução de IgAD para CVID, sugerindo um locus de susceptibilidade para CVID/IgAD. A região do braço curto do cromossomo 6 (p21.3) comporta os genes do HLA (Human Leucocyte Antigen), os quais compreendem aproximadamente 4 Mb deste cromossomo. Em humanos, 128 dos 225 genes presentes no HLA são funcionais, sendo esta diversidade aumentada pela presença de inúmeras variantes alélicas. Dentre os 128 genes, existem 51 (22 pertencentes ao sistema HLA) envolvidos diretamente com o controle da resposta imune. O HLA está dividido em três regiões, classe I, II e III. A região classe I contém os genes que codificam os antígenos de histocompatibilidade HLA-A, -B e -C, associados aos mecanismos de rejeição contra órgãos transplantados. A região II contém os genes que codificam para o heterodímero HLA classe II, HLA-DR, DQ, DM e DO. A região de classe II localiza-se entre as outras duas e codifica genes relacionados ou não à apresentação de antígenos entre eles fator B, C2 e C4 do sistema complemento, fator de necrose tumoral (TNF) e proteína de choque térmico HSP70.

Uma alta frequência de alótipos do HLA associado com alelos nulos do gene que codifica para C4A do componente C4 do sistema complemento tem sido observado, além da presença de alelos raros de C2 e/ou deleção dos genes para 21-OHase A em pacientes com CVID e IgAD<sup>21, 95</sup>.

Outros estudos sugerem o envolvimento da região classe III em desequilíbrio de ligação com os alelos de classe I e/ou classe II<sup>96</sup>, e uma associação com os haplótipos HLA-DR3, -B8, -A1, cujo locus de susceptibilidade envolve os haplótipos HLA-D821/D823 e HLA-B8, localizados entre as regiões G1/AIF1 e HLA-B<sup>97</sup>. Foi observada a perda de alelos no cromossomo 6p21.3 em membros de famílias de pacientes com CVID através da utilização de testes de transmissão/desequilíbrio, indicando a presença de um locus de predisposição designado *IGAD1*, perto da parte proximal do HLA<sup>21,97-99</sup>. Estes achados suportam a hipótese de envolvimento da região G1/AIF1, conforme descrito por Schroeder *et al* em 1998<sup>99</sup>. Este mesmo grupo sugeriu o envolvimento de parte da região telomérica do HLA II, ou parte da região centromérica do HLA III na gênese de CVID<sup>98</sup>.

Este locus de susceptibilidade pode estar localizado no cromossomo 6p21.3 em um fragmento que contém 21 genes conhecidos, incluindo os genes para TNF- $\alpha$ , linfotóxina- $\alpha$  (LT- $\alpha$ ) e linfotóxina- $\beta$  (LT- $\beta$ ). Nesta região existe alta concentração de genes com papel relevante no estresse, inflamação e infecção<sup>100</sup>, além de incluir vários genes que podem afetar as interações entre linfócitos T, B e células apresentadoras de antígeno<sup>101,102</sup>.

Em seres humanos, as moléculas CD28, CTLA-4 e ICOS são codificadas por genes localizados no braço curto do cromossomo 2 (2q). Em órgãos linfóides secundários, a molécula ICOS é expressa em áreas constituídas por células T no centro germinativo, onde ocorre a diferenciação terminal de células B. A interação de ICOS ao ICOS-ligante (ICOS-L ou B7H), favorece a síntese de IL-10 por células T. Uma deleção parcial no gene de ICOS foi observada em pequeno número de pacientes com CVID. Esses pacientes apresentavam linfopenia de células B e hipogamaglobulinemia sem interferência da resposta linfoproliferativa de células T (PHA, PWM, mAb-anti-CD3, toxóide tetânico), síntese de citocinas por células T CD4<sup>+</sup> (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-10, IL-13) ou incapacidade de troca de isótopo, uma vez que células B na presença de células T CD4<sup>+</sup> + IL-2 + SAC foram capazes de induzir a síntese de todos os isótopos de imunoglobulinas *in vitro*<sup>103</sup>. Até o momento, não foram detectadas mutações em ICOS-L. A partir deste estudo, Salzer e Grimbacher analisaram uma série de moléculas co-estimulatórias mediadoras da interação T-B e identificaram quatro pacientes com deficiência homocigota da molécula ICOS, expressa na superfície de células T ativadas, co-induzindo a secreção de IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, GM-CSF, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ <sup>103,104</sup>, além de redução do número de células T CD4 CXRC5<sup>+</sup>, responsáveis pela secreção de IL-10 e IL-21 nos centros germinativos<sup>119</sup>. Como consequência, a formação de centros germinativos em humanos com deficiência de ICOS encontra-se prejudicada, acarretando redução do número de células B de memória e plasmócitos em órgãos linfóides periféricos<sup>105-108</sup>.

Os membros da família de receptores para TNF (TNFR) podem ser classificados de acordo com a presença ou ausência do "domínio de morte/death domain" (DD), onde os receptores com DD incluem o TNF-RI, CD95/APO-1/Fas, TRAIL receptor-1/DR4 e TRAIL receptor-2/DR5. Um outro receptor para TRAIL (TRAIL receptor-4), possui um DD parcial, enquanto que os receptores que possuem uma longa cauda citoplasmática, e que não possuem DD são, o receptor para NGF, TNF-RII, LT- $\beta$ , CD27, CD30, CD40, 4-1BB/ILA/CD137, e OX-40. Os ligantes dos membros da TNFR incluem moléculas solúveis como NGF, TNF- $\alpha$ , LT- $\alpha$ / $\beta$ , embora a maioria corresponda a moléculas ligadas à membrana celular como, CD95L, LT- $\beta$ , CD27L/CD70, CD30L, CD40L, CD137L/4-1BBL e OX-40L<sup>109,110</sup>.

A interação entre os membros da família TNF/TNFR pode modular a resposta inflamatória, imunidade inata, ativar APC e linfócitos T. Afora estes fenômenos, os membros desta família de genes são responsáveis pela transdução de sinais chave que regulam a vida e a morte de células por apoptose. Inúmeras enfermidades de caráter inflamatório estão associadas a mutações em genes que codificam para membros da família TNFR, como o *TNFRSF1A* na síndrome da febre recorrente associada ao TNFR (TRAPS)<sup>111</sup>, *TNFRSF5* na síndrome da Hiper-IgM do tipo 3 (HIGM3)<sup>112</sup> e *TNFRSF6* na síndrome linfoproliferativa auto-imune (ALPS)<sup>113</sup>.

Um membro desta família designado BAFF (B cell-activating factor) expresso na superfície de macrófagos e células dendríticas, é capaz de se ligar a três receptores distintos, expressos na superfície das células B, denominados BAFFR (BAFF receptor, que codifica para *TNFRSF13C*), TACI (transmembrane activator que codifica para *TNFRSF13B*) e BCMA (B cell maturation protein A que codi-

fica para *TNFRSF17*). Essa interação é importante para a sobrevivência e maturação de células B. Recentemente foi descrita uma mutação em *TNFRSF13B*, localizada no braço longo do cromossomo 17 (17p) que codifica a molécula TACI, mais complexa que a observada com ICOS<sup>103,104</sup> por apresentar uma forma heterocigota associada a hipogamaglobulinemia e uma forma homocigota associada a um fenótipo mais grave<sup>114</sup>. Este mesmo gene foi descrito apresentando quatro tipos diferentes de mutação em pacientes com CVID e IgAD, reforçando a idéia da existência de base genética comum entre essas duas enfermidades<sup>115-118</sup>.

TACI e seus dois ligantes, BAFFR e APRIL (Proliferation inducing ligand) são reguladores da sobrevivência e apoptose durante a ontogenia e desenvolvimento da resposta imune. TACI é expresso em células B em repouso localizadas na zona marginal de centros germinativos e em células B CD27<sup>+</sup>. Estes dois ligantes são responsáveis pela troca de isótopo de cadeia pesada de imunoglobulinas na ausência de células T CD4, síntese de IgA e resposta T independente contra antígenos polissacarídeos de bactérias encapsuladas como *Streptococcus pneumoniae*<sup>119</sup>. Cerca de 8% dos pacientes com CVID apresentam mutação em *TNFRSF13B/TACI*, onde 1/3 destes pacientes são homocigotos ou possuem uma mutação heterocigota em *TNFRSF13B*, o que leva a expressão de uma proteína não funcional. Contudo, na maioria dos pacientes somente um alelo é afetado, sugerindo um efeito dominante negativo do alelo mutante ou haplo insuficiência<sup>120,121</sup>.

A molécula BLyS é codificada pelo gene *TNFSF13B* localizado no cromossomo 13q32-34, e faz parte da família de receptores para TNFR, sendo expresso na superfície de monócitos, macrófagos e células dendríticas. BLyS é uma proteína de membrana do tipo II que se liga a três receptores, BCMA, TACI e BAFFR, levando a sobrevivência, proliferação e síntese de imunoglobulinas por linfócitos B. Em estudo realizado com 78 pacientes com CVID, foi encontrada uma nova heterocigose por polimorfismo de um simples nucleotídeo no exon 1 em um único paciente, embora isto não tenha levado a substituição de aminoácidos<sup>122</sup>.

Durante a diferenciação de células B na medula óssea, a molécula CD19 aparece precocemente na superfície das células B até a sua diferenciação a plasmócitos. Quatro proteínas de superfície de células B maduras, CD19, CD21, CD81 e CD225 formam o complexo CD19, que em conjunto com o BCR (B-cell antigen receptor), são importantes no processo de ativação dos linfócitos B. Recentemente, foi descrita uma síndrome de deficiência de anticorpos em quatro pacientes (a partir de duas famílias distintas) com mutação homocigota para *CD19*. Estes indivíduos apresentaram uma mutação do tipo "frameshift", causando o surgimento de um códon prematuro de parada que resultou na deleção total do domínio citoplasmático (família 1) ou da maior parte do domínio citoplasmático da molécula CD19 (família 2) e redução de células B CD27<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup> e CD5<sup>+</sup><sup>123</sup>.

A despeito do grande desconhecimento sobre as bases moleculares que regem a enfermidade, recentes descobertas (ICOS, TACI e CD19) apontaram os primeiros modelos monogenéticos associados ao fenótipo CVID<sup>118,123,124</sup>. Em contrapartida, defeitos em TACI e CD19 indicam defeitos genuínos de células B<sup>121,123</sup>, ao passo que ICOS<sup>107,108,124</sup> representa um exemplo de conectividade entre células T e B em centros germinativos.

## Discussão

A CVID é uma enfermidade complexa medida por diferentes genes que leva ao surgimento de hipogamaglobulinemia, infecções recorrentes, neoplasias e enfermidade autoimune. Inúmeros elementos do sistema imune encontram-se alterados, não só entre pacientes, como também

durante a evolução de casos individuais. O estudo desta enfermidade oferece oportunidade única para a compreensão do funcionamento do sistema imune. Afora este fenômeno, o entendimento destes mecanismos possibilita a instalação de terapêutica fundamentada em bases científicas sólidas, possibilitando melhora na qualidade de vida e significativo aumento da sobrevida destes pacientes.

## Referências

- Cunningham-Rundles C, Bodian C. Clinical and Immunologic analyses of 103 patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 1989; 9:22-33.
- Webster ADB. Common variable immunodeficiency. *Humoral Immunodeficiencies*. Immunol., Allergy Clin North Amer 2001; 21: 1-22.
- Rosen FS, Wedgwood RJP, Eibl MM, Fischer A, Aiuti F, Notarangelo L, *et al*. Primary immunodeficiency diseases. Report of a WHO scientific group. *Clin. Exp. Immunol* 1997; 109:1-28.
- WHO Scientific Group. Primary immunodeficiency diseases: report of a WHO scientific group. *Clin Exp Immunol* 1997; 99:1-124.
- British Medical Research Council-152. Hypogammaglobulinemia in the U.K. London: Medical Research Council Special Series 310, 1971.
- Björkander J, Bake B, Hanson LA. Impaired lung function and body growth with delayed diagnosis and inadequate treatment. *Am J Respir Dis* 1984; 65: 529-36.
- Sanford JP, Favour CB, Tribeman MS. Absence of serum gamma globulins in an adult. *N Engl J Med* 1954; 250:1027-9.
- Rosecan M, Trobaugh FE Jr, Danforth WH. Agammaglobulinemia in the adult. *Am J Med* 1955; 19:303-13.
- Wall RL, Saslaw S. Adult agammaglobulinemia. *Arch Intern Med* 1955; 95:33-6.
- Douglas SD, Kamin RM, Fudenberg HH. Letter: Lymphocytes in common variable (adult "acquired") hypogammaglobulinemia. *Lancet* 1974; 2:955.
- Geha RS, Schneeberger E, Merler E, Rosen F.S. Heterogeneity of "acquired" or common variable agammaglobulinemia. *N Engl J Med* 1974; 291:1-6.
- Vasconcelos DM, Duarte AJS. Imunodeficiência comum variável (hipogamaglobulinemia de início tardio ou hipogamaglobulinemia adquirida): breve revisão. *Rev. bras. alerg. imunopatol* 1989; 12:147-57.
- Duarte AJ da S, Vasconcelos DM, Sato MN, Sales JMF, Yamaguchi NH, Brígido LFM *et al*. Imunodeficiência Comum Variável (hipogamaglobulinemia de início tardio ou hipogamaglobulinemia adquirida): seguimento inicial de 11 casos. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 1990; 45:91-4.
- Sneller CM, Strober W, Eisenstein EM, Jaffe JS. Cunningham-Rundles, C. New insights into common variable immunodeficiency. *Annals Intern Med* 1993; 118:720-30.
- Farrington M, Grosmaire LS, Nonoyama S, Fischer SH, Hollenbaugh D, Ledbetter JA *et al*. CD40 ligand expression is defective in a subset of patients with common variable immunodeficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:1099-103.
- Zhou Z, Huang R, Danon M, Mayer L, Cunningham-Rundles C. IL-10 production in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol Immunopathol* 1998; 86:298-304.
- North ME, Webster ADB, Farrant J. Primary defect in CD8<sup>+</sup> lymphocytes in the antibody deficiency disease (common variable immunodeficiency): abnormalities in intracellular production of interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) in CD28<sup>+</sup> ("citotoxic") and CD28<sup>-</sup> ("supressor") CD8<sup>+</sup> subsets. *Clin. Exp Immunol* 1998; 111:70-5.
- Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic Criteria for the Primary Immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol* 1999; 93:190-7.
- Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *J Clin Immunol* 1999; 92:34-48.
- Purtilo DT, Yang JPS, Cassel CK, Harper R, Stephenson SR, Landing BH, *et al*. X-linked recessive progressive combined variable immunodeficiency (Duncan's disease). *Lancet* 1975; 1:935-40.
- Schaffer F, Palermos J, Zhu Z, Barger B, Cooper M, Volanakis, J. Individuals with IgA deficiency and common variable immunodeficiency share polymorphisms of major histocompatibility complex class III genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 8015-9.
- Aruffo A, Farrington M, Hollenbaugh D, Li X, Milatovich A, Nonoyama A *et al*. The CD40 ligand, gp39, is defective in activated T cells from patients with X-linked hyper-IgM syndrome. *Cell* 1993; 72:291-300.
- Spickett GP, Webster ADB, Farrant J. Cellular abnormalities in common variable immunodeficiency. *Immunol Rev* 1990; 2: 199-219.
- Cunningham-Rundles C, Siegal FP, Cunningham-Rundles S, Lieberman, P. Incidence of cancer in 98 patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 1987; 7:294-9.
- Spickett GP, Farrant ME, North ME, Zhang J, Morgan L, Webster AD. Common variable immunodeficiency: how many diseases? *Immunol Today* 1997; 18:325-8.
- Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJ. The primary immunodeficiencies. *N Engl J Med* 1995; 333:431-40.
- Laravoire PE, Ott H. Polyarthrite severe chez un patient atteint d'une hypogamaglobulinemia. *Revue du Rhumatisme* 1980; 47: 571.
- Lawrence JS, Bremner JM. Arthritis and hypogammaglobulinemia: a family survey. *Scand J Rheumatol* 1976; 5:17.
- Errante PR. Alterações da imunidade celular associadas com a patogênese da imunodeficiência comum variável. Tese (Doutorado). Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo. Departamento de Imunologia. São Paulo, 2004.
- Kokron CM, Errante PR, Toledo-Barros M, Baracho GV, Camargo MM, Kalil J, *et al*. Clinical and laboratory aspects of common variable immunodeficiency. *An Acad Bras Cienc* 2004;76:707-26.
- Pines A, Goldhammer E, Bregman J, Kaplinsky N, Frankl, O. Campylobacter enteritis associated with recurrent abortions in agammaglobulinemia. *Acta Obstet. Gynecol. Scand* 1983; 62:279.
- Report of an IUIS Committee. Primary Immunodeficiency Diseases. *Clin Exp Immunol* 1999; 118: Supplement, 1-28.
- Vorechovsky I, Webster DB, Plebani A, Hammarstrom L. Genetic linkage of IgA deficiency to the major histocompatibility complex: evidence for allele segregation distortion, parent-of-origin penetrance differences, and the role of anti-IgA antibodies in disease predisposition. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1096-1109.
- Mullighan CG, Fanning GC, Chapel HM, Welsh KI. TNF and lymphotoxin- $\alpha$  polymorphisms associated with common variable immunodeficiency: role in the pathogenesis of granulomatous disease. *J Immunol* 1997; 159:6236-41.
- Kinlen LJ, Webster ADB, Bird AG, Haile R, Peto J, Soothill JF. *et al*. Prospective study of cancer in patients hypogammaglobulinemia. *Lancet* 1985; 1:263-6.
- Uchino S, Tsuda H, Noguchi M, Yokota J, Terada M, Saito T, *et al*. Frequent loss of heterozygosity at the DCC locus in gastric cancer. *Cancer Res* 1992; 52:3099-102.
- Misbah SA, Chapel HM, Johnston BJ, Ali MH, Reed PJ, O'Sullivan, D. Attempt to reverse atrophic gastritis associated with common variable immunodeficiency. *J Clin Gastroenterol* 1992; 15:354-5.
- Zullo A, Romiti A, Rinaldi V, Vecchione A, Tomao S, Aiuti F, *et al*. Gastric pathology in patients with common variable immunodeficiency. *Gut* 1992; 45:77-81.
- Lee ML, Gale RP, Yap PL. Use of intravenous immunoglobulin to prevent or treat infections in persons with immune deficiency. *Annu Rev Med* 1992; 48:93-102.
- Ament ME, Ochs HD, Davis SD. Structure and function of the gastrointestinal tract in primary immunodeficiency syndromes: A study of 39 patients. *Medicine* 1973; 52:227.
- Eidelman S. Intestinal lesions in immune deficiency. *Hum Pathol* 1976; 7:427.
- Kraft SC, Ford HE, Mc Cleery JL, Kirsner JP. Serum immunoglobulin levels in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterology* 1968; 54:1251.
- Farrant J, Bryant A, Almandoz F, Spickett G, Evans SW, Webster ADB. B cell function in acquired "common-variable" hypogammaglobulinemia: proliferative responses to lymphokines. *Clin Immunol Immunopathol* 1989; 51:196-204.
- Braun J, Berberian L, King L, Sanz I, Govan HL. Restricted use of fetal VH3 immunoglobulin genes by unselected B cells in the adult: predominance of 5 $\epsilon$ p1-like VH genes in common variable immunodeficiency. *J Clin Invest* 1992; 89:1395-402.

45. Schwartz R, Porat YBA, Handzel Z, Sthoeger Z, Garty BZ, Confino-Cohen R, *et al.* Identification of a subset of common variable immunodeficiency patients with impaired B-cell protein tyrosine phosphorylation. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999; 6: 856-60.
46. Kaneko H, Katagiri-Kawade M, Motoyoshi F, Tashita H, Teramoto T, Kondo N. Abnormal B cell response of protein kinase C in some common variable immunodeficiency. *Exp Clin Immunogenet.* 1996; 13: 36-42.
47. Denz A, Eibel H, Illges H, Kienzle G, Schlesier M, Peter HH. Impaired up-regulation of CD86 in B cells of "type A" common variable immunodeficiency patients. *Eur J Immunol* 2000; 30: 1069-77.
48. Levy Y, Gupta N, Le Deist F, Garcia C, Fischer A, Weill JC, *et al.* Defect in IgV gene somatic hypermutation in common variable immunodeficiency syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 95:13135-40.
49. Bonhomme D, Hammarström L, Webster D, Chapel H, Hermine O, Le Deist F, *et al.* Impaired antibody affinity maturation process characterizes a subset of patients with common variable immunodeficiency. *J Immunol* 2000; 165:4725-30.
50. 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.
51. Eisenstein EM, Chua K, Strober W. B cell differentiation defects in common variable immunodeficiency are ameliorated after stimulation with anti-CD40 antibody and IL-10. *J Immunol* 1994; 152:5957-67.
52. Carsetti R, Rosado MM, Dono S, Guazzi V, Soresina A, Meini A, *et al.* The loss of IgM memory B cells correlates with clinical disease in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115:412-7.
53. Strauss SE, Seidlin M, Takiff M, Jacobs D, Bowen D, Smith HA. Oral acyclovir to suppress recurring herpes simplex virus infections in immunodeficient patients. *Ann Intern Med* 1984; 100: 522-4.
54. Freeman HJ, Shnitka TK, Piercey JRA, Weinstein WM. Cytomegalovirus infection of the gastrointestinal tract in a patient with late onset immunodeficiency syndrome. *Gastroenterol* 1977; 73:1397-403.
55. Chan AC, Shaw AS. Regulation of antigen receptor signal transduction by protein tyrosine kinases. *Curr Opin Immunol* 1966; 8:394-401.
56. Boncristiano M, Majolini MB, D'Ellos MM, Pacini S, Valensin S, Ulivieri C, *et al.* Defective recruitment and activation of ZAP-70 in common variable immunodeficiency patients with T cell defects. *Eur J Immunol* 2000; 30:2632-8.
57. Majolini MB, D'Ellos MM, Boncristiano M, Galieni P, Prete GD, Teldorf JL, *et al.* Uncoupling of T-cell antigen receptor and downstream protein tyrosine kinases in common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol Immunopathol* 1977; 84:98-102.
58. Pinchuk LM, Klauss SJ, Magaletti M, Pinchuk GV, Norsen JP, Clark E. A. Functional CD40 Ligand expressed by human blood dendritic cell is up-regulated by CD4 ligation. *J Immunol* 1966; 157:4363-70.
59. Farrington M, Grosmaire LS, Nonoyama S, Fischer SH, Hollenbaugh D, Ledbetter JA, *et al.* CD40 ligand expression is defective in a subset of patients with common variable immunodeficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:1099-103.
60. Chan SH, Kobayashi M, Santoli D, Perussia B, Trinchieri G. Mechanisms of IFN- $\gamma$  induction by natural killer cell stimulatory factor (NKSF/IL-12). Role of transcription and mRNA stability in the synergistic interaction between NKSF and IL-2. *J Immunol* 1992; 148:92-8.
61. Cambronero R, Sewell WAC, North ME, Webster ADB, Farrant J. Up-regulation of IL-12 in monocytes: a fundamental defect in common variable immunodeficiency. *J Immunol* 2000; 164: 488-94.
62. Briere F, Bridon JM, Chevet D, Souillet G, Bienvenu F, Guret C, *et al.* Interleukin 10 induces B lymphocytes from IgA-deficient patients to secrete IgA. *J Clin Invest* 1994; 94:97-104.
63. Merville P, Dechanet J, Grouard G, Durant I, Banchereau J. T cell-induced B cell blasts differentiate into plasma cells when cultured on bone marrow stroma with IL-3 and IL-10. *Int Immunol* 1995; 7:635-43.
64. Rousset F, Peyrol S, Garcia E, Vezzio N, Andujar M, Grimaud JA, *et al.* Long-term cultured CD40-activated B lymphocytes differentiate into plasma cells in response to IL-10 but not IL-4. *Int Immunol* 1995; 7:1243-53.
65. Punnonen J, Kainulainen L, Ruuskanen O, Nikoskelainen J, Arvilommi H. IL-4 synergizes with IL-10 and anti-CD40 MoAbs to induce B-cell differentiation in patients with common variable immunodeficiency. *Scand J Immunol* 1997; 45:203-12.
66. Goldberg ACRK, Eliaschewitz FG, Montor W, Baracho GV, Errante PR, Callero M, *et al.* Exogenous leptin restores in vitro T cell proliferation and cytokine synthesis in patients with Common Variable Immunodeficiency Syndrome. *Clinical Immunol* 2005; 114: 147-153.
67. Kondratenko I, Amlot PL, Webster AD, Farrant J. Lack of specific antibody response in common variable immunodeficiency (CVID) associated with failure in production of antigen-specific memory T cells. *Clin Exp Immunol* 1997; 108:9-13.
68. Stagg AJ, Funauchi M, Knight SC, Webster AD, Farrant J. Failure in antigen response by T cells from patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol* 1994; 96:48-53.
69. Funauchi M, Farrant J, Moreno C, Webster ADB. Defects in antigen-driven lymphocyte-responses in common variable immunodeficiency (CVID) are due to a reduction in the number of antigen-specific CD4<sup>+</sup> T-cells. *Clin Exp Immunol* 1995; 101:82-8.
70. Farrington M, Grosmaire LS, Nonoyama S, Fischer SH, Hollenbaugh D, Ledbetter JA, *et al.* CD40 ligand expression is defective in a subset of patients with common variable immunodeficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:1099-103.
71. Pastorelli G, Roncarolo MG, Touraine JL, Peronne G, Tovo PA, De Vries JE. Peripheral blood lymphocytes of patients with common variable immunodeficiency (CVI) produce reduced levels of interleukin-4, interleukin-2 and interferon-gamma, but proliferative normally upon activation by mitogens. *Clin Exp Immunol* 1989; 78:334-40.
72. Paganelli R, Capobianchi MR, Ensoli B, D'Offizi GP, Facchini J, Dianzani F, *et al.* Evidence that defective gamma interferon production in patients with primary immunodeficiencies is due to intrinsic incompetence of lymphocytes. *Clin Exp Immunol* 1998; 72:124-9.
73. Sneller CM, Strober W. Abnormalities of lymphokine gene expression in patients with common variable immunodeficiency. *J Immunol* 1990; 144:3762-9.
74. Aukrust P, Müller F, Froland SS. Elevation serum levels of interleukin-4 and interleukin-6 in patients with common variable immunodeficiency (CVI) are associated with chronic immune activation and low numbers of CD4<sup>+</sup> lymphocytes. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 70:217-24.
75. Iglesias J, Matamoros N, Raga S, Ferrer JM, Mila J. CD95 expression and function on lymphocyte subpopulations in common variable immunodeficiency (CVID); related to increase apoptosis. *Clin Exp Immunol* 1999; 117:138-46.
76. Errante PR, Kokron MC, Barros MT, Camargo MM, Rizzo LV. Changes in cellular immunity associated with the pathogenesis of Common Variable Immunodeficiency. *Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2004; 27:55-69.
77. Kobata T, Jacquart S, Kozłowski S, Agematsu K, Schlossman SF, Morimoto C. CD27-CD70 interaction regulated B-cell activation by T-cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:11249-53.
78. Morimoto S, Kanno Y, Tanaka Y, Tokano Y, Hashimoto H, Jacquart S, *et al.* CD134L engagement enhances human B cell Ig production: CD154/CD40, CD70/CD27, and CD134/CD134L interactions coordinately regulate T cell-dependent B cell responses. *J Immunol* 2000; 164:4097-104.
79. Brouet JC, Chedeville A, Fernand JP, Royer B. Study of B cell memory compartment in common variable immunodeficiency. *Eur J Immunol* 2000; 30:2516-20.
80. Jacquot S, Macon-Lemaitre L, Paris E, Kobata T, Tanaka Y, Morimoto C, *et al.* B cell co-receptors regulating T cell-dependent antibody production in common variable immunodeficiency: CD27 pathway defects identify subsets of severely immunocompromised patients. *Int Immunol* 2001; 13:871-6.
81. Horn J, Salzer U, Peter HH, Grimbacher B. CD4+CD25+FoxP3+ regulatory cells in CVID patients. XII<sup>th</sup> Meeting of the European Society for Immunodeficiencies (ESID) 2006; 1:109.
82. Aiuti F, Quinti I, Seminara R, Sirianni MC, Vierucci A, Abo T, *et al.* Usefulness of monoclonal antibodies in the diagnosis and monitoring of patients with primary immunodeficiencies: combined experience in three clinical immunology centers. *Diagn Immunol* 1983; 1:188-94.
83. Eckert K, Schmitt M, Garbin F, Wahn U, Maurer HR. Thymosin alpha 1 effects, in vitro, on lymphokine-activated killer cells from patients with primary immunodeficiencies: preliminary results. *Int J Immunopharmacol* 1994; 16:1019-25.



84. Aspalter RM, Sewell AC, Dolman K, Farrant J, Webster DB. Deficiency in circulating natural killer (NK) cell subsets in common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinemia. *Clin Exp Immunol* 2000; 121:506-14.
85. Tak PP, Kummer JA, Hack CE, Daha MR, Smeets TJ, Erkelens GW, *et al.* Granzyme-positive cytotoxic cells are specifically increased in early rheumatoid synovial tissue. *Arthritis Rheum* 1994; 37:1735-43.
86. Dalakas MC, Illa I. Common variable immunodeficiency and inclusion body myositis: a distinct myopathy mediated by natural killer cells. *Ann Neurol* 1995; 37:806-10.
87. Witte T, Werwitzke S, Schmidt RE. CMV complications in common variable immunodeficiency. *Immunobiol* 2000; 202:194-8.
88. Scott-Taylor TH, Green MR, Eren E, Webster AD. Monocyte derived dendritic cell responses in common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol* 2004; 138:484-90.
89. Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Kazatchkine MD, Galicier L, Lepelletier Y, Webster D, *et al.* Common variable immunodeficiency is associated with defective functions of dendritic cells. *Blood* 2004; 15;104:2441-3.
90. McQuaid A, Tormey VJ, Trafford B, Webster AD, Bofill M. Evidence for increased expression of regulatory cytokine receptors interleukin-12R and interleukin-18R in common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol* 2003; 134:321-7.
91. Webster ADB. Common variable immunodeficiency. In: Roifman C, eds. *Humoral Immunodeficiencies*. Immunol Allergy Clin North Amer 2001; 21: 1-22.
92. Cunningham-Rundles C, Radigan L. Deficient IL-12 and dendritic cell function in common variable immune deficiency. *Clin Immunol* 2005; 115:147-53.
93. Viallard JF, Camou F, Andre M, Liferman F, Moreau JF, Pellegrin JL, *et al.* Altered dendritic cell distribution in patients with common variable immunodeficiency. *Arthritis Res Therapy*. 2005; 7:R1052-5.
94. Cunningham-Rundles C, Radigan L, Knight AK, Zang L, Bauer L, Nakazawa A. TLR9 activation is defective in common variable immunodeficiency. *J Immunol*. 2006; 176:1978-87.
95. French MA, Dawkins RL. Central MHC genes, IgA deficiency and autoimmune diseases. *Immunol Today* 1990; 11:271-4.
96. De La Concha EG, Fernandez-Arquero M, Martinez A, Vidal F, Vigil P, Conejero L, *et al.* HLA class II homozygosity confers susceptibility to common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol* 1999; 116: 516-20.
97. Schoeder HWJ, Zhu Z-B, March RE, Campbell RD, Berney SM, Nedospasov SA, *et al.* Susceptibility locus for IgA deficiency and common variable immunodeficiency in the HLA-DR3, -B8, -A1 haplotypes. *Mol Med* 1998; 4:72-86.
98. Vorechovsky I, Cullen M, Carrington M, Hammarström L, Webster DB. Fine mapping of IGAD1 in IgA deficiency and common variable immunodeficiency: identification and characterization of haplotypes shared by affected members of 101 multiple-case families. *J Immunol* 2000; 164:4408-16.
99. Volanakis JE, Zhu ZB, Schaffer FM, Macon KJ, Palermos J, Barger BO, *et al.* Major histocompatibility complex class III genes and susceptibility to immunoglobulin A deficiency and common variable immunodeficiency. *J Clin Invest*. 1992; 89:1914-22.
100. Gruen JR, Weissman SM. Evolving views of the major histocompatibility complex. *Blood* 1997; 90:4252-65.
101. Conley ME, Cooper MD. Genetic basis of abnormal B cell development. *Curr Opin Immunol* 1998; 10:399-406.
102. Price P, Witt C, Allcock R, Sayer D, Garlepp M, Kok CC, *et al.* The genetic basis for the association of the 8.1 ancestral haplotype (A1, B8, DR3) with multiple immunopathological diseases. *Immunol Rev* 1999; 167:257-74.
103. Grimbacher B, Hutloff A, Schlesier M, Glocker E, Warnatz K, Drager R, *et al.* Homozygous loss of ICOS is associated with adult-onset common variable immunodeficiency. *Nature Immunol* 2003; 4:261-8.
104. Salzer U, Maul-Pavivic A, Cunningham-Rundles C, Urschel S, Belohradsky BH, Litzman J, *et al.* ICOS deficiency in patients with common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2004; 113:234-40.
105. Ma CS, Hare NJ, Nichols KE, Dupre L, Andolfi G, Roncarolo MG, *et al.* Impaired humoral immunity in X-linked lymphoproliferative disease is associated with defective IL-10 production by CD4<sup>+</sup> T cells. *J Clin Invest* 2005; 115:1049-59.
106. Ma CS, Pittaluga S, Avery DT, Hare NJ, Maric I, Klion AD, *et al.* Selective generation of functional somatically mutated IgM+ CD27+, but not Ig isotype-switched, memory B cells in X-linked lymphoproliferative disease. *J Clin Invest* 2006; 116:322-33.
107. Bossaller L, Burger J, Draeger R, Grimbacher B, Knoth R, Plebani A, Durandy A, Baumann U, Schleiser M, Welcher AA, Peter HH, Warnatz K. ICOS deficiency is associated with a severe reduction of CXCR5+CD4 germinal center Th cells. *J Immunol* 2006; 177:4927-32.
108. Salzer U, Grimbacher B. Common variable immunodeficiency: The power of co-stimulation. *Semin Immunol* 2006; 18:337-46.
109. Gravestien, L. A.; Borst, J. Tumor necrosis factor family members in the immune system. *Seminars Immunol* 1998; 10: 423-34.
110. Watts TH. TNF/TNFR family members in costimulation of T cell responses. *Ann Rev Immunol* 2005; 23:23-68.
111. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, *et al.* Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999; 97:133-44.
112. Ferrari S, Giliani S, Insalaco A, Al-Ghoniaim A, Soresina AR, Loubser M, *et al.* Mutations of CD40 gene cause an autosomal recessive form of immunodeficiency with hyper IgM. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:12614-9.
113. Rieux-Laucat F, Le Deist F, Hivroz C, Roberts IA, Debatin KM, Fischer A, *et al.* Mutations in Fas associated with human lymphoproliferative syndrome and autoimmunity. *Science*. 1995; 268:1347-9.
114. Salzer U, Chapel HM, Webster AD, Pan-Hammarstrom Q, Schmitt-Graeff A, Schlesier M, *et al.* Mutations in TNFRSF13B encoding TAC1 are associated with common variable immunodeficiency in humans. *Nat Genet* 2005; 10:1-9.
115. French MA, Dawkins RL. Central MHC genes, IgA deficiency and autoimmune diseases. *Immunol Today* 1990; 11:271-4.
116. Burrows PD, Cooper MD. IgA deficiency. *Adv Immunol* 1997; 65:245-76.
117. Español T, Catala M, Hernández M, Caragol J, Bertrán JM. Development of a common variable immunodeficiency in IgA deficiency patients. *Clin Immunol Immunopathol* 1996; 80:333-5.
118. Schaffer AA, Pfannstiel J, Webster AD, Plebani A, Hammaerstrom L, Grimbacher B. Analysis of families with common variable immunodeficiency (CVID) and IgA deficiency suggests linkage of CVID to chromosome 16q. *Hum Genet*. 2006; 118: 725-9.
119. von Bulow GU, van Deursen JM, Bran RJ. Regulation of the T-independent humoral response by TAC1. *Immunity*. 2001; 14: 573-82.
120. Salzer U, Jennings S, Grimbacher B. To switch or not to switch - the opposing roles of TAC1 in terminal B cell differentiation. *Eur J Immunol*. 2007; 37:17-20.
121. Salzer U, Grimbacher B. TAC1ly changing tunes: farewell to a yin and yang of BAFF receptor and TAC1 in humoral immunity? New genetic defects in common variable immunodeficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005; 5:496-503.
122. Losi CG, Salzer U, Gatta R, Lougaris V, Cattaneo G, Meini A, Soresina A, Grimbacher B, Plebani A. Mutational analysis of human BLYS in patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2006; 26:396-9.
123. van Zelm MC, Reisli I, van der Burg M, Castano D, van Noesel CJ, van Tol MJ, Woellner C, Grimbacher B, Patino PJ, van Dongen JJ, Franco JL. An antibody-deficiency syndrome due to mutations in the CD19 gene. *N Engl J Med*. 2006; 354:1901-12.
124. Warnatz K, Bossaller L, Salzer U, Skrabi-Baumgartner A, Schwinger W, van der Burg M, van Dongen JJ, Orłowska-Volk M, Knoth R, Durandy A, Draeger R, Schlesier M, Peter HH, Grimbacher B. Human ICOS deficiency abrogates the germinal center reaction and provides a monogenetic model for common variable immunodeficiency. *Blood*. 2006; 107:3045-52.

Correspondência:

Antônio Condino Neto

Av. Prof. Lineu Prestes, 1730, Lab. Alergia e Imunologia Clínica

Dept. Imunologia, ICB- USP, 05508-900, São Paulo, SP

Fone/Fax: 0XX-11-3091.7435

E-mail: condino@icb.usp.br