



## ARTIGO DE REVISÃO

# Erros inatos da imunidade (EII) humana: deficiências predominantemente de anticorpos (DPAs): se você suspeita, pode detectá-las<sup>☆</sup>

Maria Marluce dos Santos Vilela 

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculdade de Ciências Médicas, Centro de Investigação em Pediatria, Departamento de Pediatria, Divisão de Alergia e Imunologia Pediátrica, Campinas, SP, Brasil

Recebido em 15 de outubro de 2020; aprovado em 20 de outubro de 2020

### PALAVRAS-CHAVE:

Deficiência de anticorpos;  
Agamaglobulinemia;  
Imunodeficiência comum variável;  
Síndrome de hiper-IgM

### Resumo

**Objetivo:** Nesta minirevisão, o objetivo é reunir os fundamentos científicos da literatura sobre erros genéticos no desenvolvimento do sistema imunológico humoral para ajudar o pediatra a suspeitar desses defeitos.

**Fontes de dados:** Uma busca sistemática utilizando a base de dados PubMed MEDLINE foi realizada para todos as DPAs descritas no sistema de classificação 2020 IUIS Expert Committee for PID, combinadas com os termos para hipogamaglobulinemia. Os termos de pesquisa para DPAs foram baseados nos nomes listados e genes afetados, conforme a classificação da IUIS 2020. Os resumos dos resultados foram revisados para encontrar séries de casos relevantes, artigos de revisão de DPAs associadas a infecção, infecção oportunista, autoimunidade, citopenias, malignidades, doenças inflamatórias, doenças neurológicas e respiratórias. Referências de artigos relevantes foram revisadas para obter referências adicionais. Os achados relevantes foram agrupados de acordo com o sistema de classificação IUIS 2020. Características clínicas e genéticas, se conhecidas, foram descritas.

**Síntese dos dados:** DPAs referem-se à produção de anticorpos comprometida em decorrência de defeitos moleculares intrínsecos às células B ou uma falha na interação das células B e T. O paciente desenvolve infecção recorrente ou crônica ou responde aos antígenos com desregulação da função imune, causando alergia grave, autoimunidade, inflamação, linfoproliferação e malignidade. O diagnóstico é um exercício combinado de investigação clínica e laboratorial, semelhante ao realizado por Bruton (1952). No contexto da infecção por SARS-CoV-2, a experiência de pacientes com XLA e IDCV tem sido surpreendente. Foram relatadas variantes em 39 genes como sendo causadoras de DPAs, mas a heterogeneidade clínica dentro de cada variante ainda não está clara.

**Conclusão:** Bruton (1952) utilizou o conhecimento clínico e a eletroforese de proteínas para identificar a XLA. O comitê IUIS (2020) utilizou imunoglobulinas e linfócitos B para caracterizar as DPAs. O pediatra deve suspeitar de sua presença para detectá-las e prevenir morbidades que podem ter impacto surpreendente e irreversível na vida da criança.

© 2020 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.10.010>

<sup>☆</sup>Como citar este artigo: Vilela MM. Human Inborn Errors of Immunity (HIEI): predominantly antibody deficiencies (PADs): if you suspectit, you can detect it. J Pediatr (Rio J). 2021;97(S1):67-74.

E-mail: [marlucevilela@gmail.com](mailto:marlucevilela@gmail.com)

## Introdução

Mais de 430 anormalidades genéticas distintas resultam em imunodeficiências primárias (IDPs) ou, como denominadas mais recentemente, erros inatos da imunidade (EII)<sup>1</sup> e representam “Um universo em expansão”.<sup>2</sup> A hipogamaglobulinemia é uma característica de várias formas de EII, incluindo as deficiências predominantemente de anticorpos (DPAs) e a imunodeficiência combinada, que afeta bebês e crianças pequenas. Uma revisão sistemática global dos registros de EII (104614 pacientes)<sup>3</sup> e o relatório global da Jeffrey Modell Centers Network (JMCN) (187.988 pacientes)<sup>4</sup> concordam que as DPAs (51,9% vs. 45,1%, respectivamente) e a imunodeficiência combinada (11,8% vs. 6,1%, respectivamente) são os EII mais frequentemente relatados no mundo. O número de indivíduos do sexo masculino afetados é maior do que o de indivíduos do sexo feminino (5 vs. 1,3), com destaque para os distúrbios ligados ao cromossomo X. Quando há consanguinidade, a frequência de distúrbios autossômicos recessivos (AR) aumenta.<sup>3,4</sup> Com raras exceções, as DPAs não são óbvias ao nascimento, mas tornam-se evidentes quando o indivíduo afetado é exposto a microrganismos patogênicos e desenvolve infecções recorrentes ou crônicas, ou responde aos antígenos com desregulação da função imunológica causando alergia grave, autoimunidade, inflamação, linfoproliferação e malignidade.<sup>5-8</sup> Como o sistema imunológico tem alta conectividade e está presente em todos os tecidos, é natural que as manifestações infecciosas e não infecciosas dos erros genéticos do sistema imunológico possam ser reveladas em qualquer tecido (hematopoiético, gastrointestinal, respiratório, osteoarticular, muscular, cutâneo, sistema central e sistema nervoso periférico) e em qualquer idade. O pediatra tem a chance de ser o primeiro a suspeitar da IDP pelo histórico familiar, histórico infeccioso, número de neutrófilos e linfócitos no hemograma e imagem do timo quando houver necessidade de realização de radiografia de tórax. As oportunidades para essa suspeita diagnóstica continuam em cada consulta clínica de puericultura e em cada resultado de teste laboratorial realizado.

O defeito da linhagem da célula B é inerente à própria célula B, mas é frequentemente secundário a linfócitos T anormais, que não conseguem fornecer sinais adequados para o desenvolvimento dos linfócitos B. Assim, como regra, a população alterada de células B acompanha as anormalidades dos linfócitos T.<sup>9-12</sup>

Os pacientes também podem ter eventos adversos graves com vacinas que utilizam cepas vivas (como febre amarela, pólio Sabin, sarampo, caxumba, rubéola e rotavírus) ou adquirir infecções de indivíduos saudáveis que não foram imunizados ou que estão liberando vírus vivos derivados da vacina.<sup>5-8,13</sup> Durante a campanha de vacinação contra a febre amarela (2018), um menino de 10 meses de idade desenvolveu uma doença neurológica associada à vacina contra a febre amarela como primeiro sinal de XLA (comunicação pessoal). O diagnóstico precoce com a triagem neonatal possibilita prevenir essas complicações. Os programas de triagem utilizam o ensaio de TREC para IDCG, e a linfopenia de células B pode ser detectada por meio da quantificação de KREC.<sup>14</sup> Além disso, a forma da terapia genética é uma esperança de cura potencial para esses pacientes.<sup>7</sup>

A maioria das frequências de DPAs<sup>3,4,8</sup> mostra uma prevalência variada em todo o mundo, e seu perfil clínico também varia,<sup>12,15</sup> assim como o fenótipo em pacientes com variantes semelhantes.<sup>16</sup> O Comitê de Especialistas em EII da União Internacional das Sociedades Imunológicas (International Union of Immunological Societies Expert Committee of HIEI) relatou 39 genes que

causam DPAs e agruparam os distúrbios de acordo apenas com os níveis de imunoglobulina sérica e número de células B:<sup>1</sup>

1. Redução grave em todos os isotipos de imunoglobulina sérica com níveis muito baixos de células B ou ausentes, agamaglobulinemia;
2. Redução grave em pelo menos dois isotipos de imunoglobulina sérica, com número normal ou baixo de células B, fenótipo IDCV;
3. Redução grave dos níveis séricos de IgG e IgA com IgM normal/elevado e número normal de células B, hiper-IgM;
4. Isotipos, cadeias leves ou deficiências funcionais com números geralmente normais de células B.

As DPAs compreendem um espectro de fenótipos desde os relativamente leves, como IgAD e HTI, até aqueles com perda grave de anticorpos, como na XLA, IDCV e HIGM.<sup>5,10,17</sup> A forma sintomática mais prevalente de DPA é a IDCV, definida por níveis muito baixos de IgG e IgA e/ou IgM, bem como falha na produção de anticorpos após a vacinação.<sup>12,17,18</sup> O termo “imunodeficiência comum variável” foi criado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e redefinido em 2009 pelo Comitê de Especialistas em Imunodeficiência Primária (Primary Immunodeficiency Committee) da IUIS.<sup>17</sup> Pacientes com DPAs apresentam infecções recorrentes com bactérias encapsuladas ou um histórico de falha na resposta ao tratamento com antibióticos. Entretanto, os indivíduos afetados por deficiência seletiva de imunoglobulina A (SigAD, do inglês *selective IgA deficiency*) ou HTI podem ter poucas ou nenhuma infecção.<sup>10</sup> Essa mini revisão, de escopo limitado, fornece uma visão geral das características clínicas de XLA, IDCV, HIGM, SigAD e HTI.

### Redução grave em todos os isotipos de imunoglobulina sérica com níveis muito baixos de células B ou ausentes, agamaglobulinemia

Nesse grupo, a XLA<sup>9,10,19,20</sup> e ARA<sup>10,18</sup> são causados por um defeito de diferenciação inerente à linhagem de células B na medula óssea, resultando em níveis muito baixos ou na ausência de níveis séricos de IgM, IgG, IgA, IgE, e níveis de linfócitos B ausentes ou muito baixos, <1-2% (CD19) e falha na produção de anticorpos após vacinação.<sup>9,10,19,20</sup> Tonsilas, baço, adenoides, placas de Peyer e linfonodos onde as células B sofrem maturação, diferenciação e armazenamento têm tamanho reduzido.<sup>7,10</sup>

Fenotipicamente, a ARA e a XLA são frequentemente indistinguíveis, mas de herança diferente. Ambas são altamente suscetíveis a infecções por bactérias encapsuladas, mas também a enterovírus.<sup>10,21,22</sup>

### Agamaglobulinemia ligada ao X (XLA)

A XLA, causada por defeitos no gene *Btk* que codifica a tirosina quinase de Bruton (Btk), é responsável por 85% dos casos de agamaglobulinemia congênita.<sup>10,19,20</sup> A incidência estimada varia de 1:100.000 a 1:200.000 nascidos vivos.<sup>8-10</sup> O BTK é expresso em todas as linhagens de células hematopoiéticas, exceto para células T e células plasmáticas.<sup>9,10</sup> As consequências mutacionais do BTK afetam a expressão de centenas de genes, proteínas e reguladores moleculares.<sup>23-25</sup>

O primeiro caso relatado pelo Dr. Coronel Ogden Bruton (1952)<sup>26</sup> foi um menino de 8 anos, que sofria infecções pneumocócicas invasivas recorrentes desde a idade de 4,5 anos e no qual, utilizando-se eletroforese, confirmou-se a agamaglobuli-

nemia.<sup>26,27</sup> Bruton não só percebeu que havia uma conexão entre o quadro clínico e a ausência da fração gamaglobulina, como também tratou com sucesso esse paciente com terapia de reposição de imunoglobulina.<sup>26</sup> Os casos subsequentes revelaram um pedigree ligado ao X<sup>27,28</sup> com histórico familiar em 40% dos indivíduos afetados.<sup>7,8</sup> Quase 927 mutações foram associadas à doença em 1.757 pacientes.<sup>29</sup> Nosso grupo foi o primeiro a publicar o diagnóstico molecular da XLA em pacientes brasileiros.<sup>30,31</sup> Embora não tenha sido possível correlacionar o defeito genético com a gravidade do fenótipo clínico,<sup>7,10,16</sup> é possível que as mutações *nonsense* direcionadas ao decaimento do RNA possam afetar a expressão de *BTK* com sua hipoxpressão.<sup>32</sup>

### Avaliação do diagnóstico de XLA

O diagnóstico se baseia primeiramente no histórico familiar detalhado e no histórico de infecção, com idade de início, frequência e duração dos tratamentos e, se conhecidos, os organismos que podem sugerir um defeito primário das células B ou um defeito imunológico combinado das células B e T. O diagnóstico de XLA é considerado para pacientes do sexo masculino com início de infecções recorrentes ocorrendo mais frequentemente durante o primeiro ano de vida, quando o IgG materno transferido foi catabolizado e a mãe para de amamentar.<sup>33</sup> Antes dos 5 anos de idade, a criança precisou de uma ou mais hospitalizações. Em um grande estudo com 783 pacientes com XLA,<sup>8</sup> os autores relataram poliomielite paralisante associada à vacina em países com vacinação contra poliomielite com vírus vivo atenuado, doenças pulmonares agudas e crônicas responsáveis por 41% das mortes, doença inflamatória intestinal e meningoencefalite enteroviral mais prevalentes em pacientes da América do Sul, e leucemia linfocítica granular grande, entre outras doenças, enumeradas em 20,3% dos pacientes.

Os testes laboratoriais iniciais incluem hemograma completo, níveis séricos quantitativos de IgM, IgG, IgA, IgE e títulos de anticorpos em resposta a vacinas (tétano e toxoide diftérico, *Haemophilus influenzae*, sarampo, caxumba, rubéola, varicela, pneumococo, hepatite A ou B, vírus da influenza) para validar por completo o defeito imunológico.<sup>5,7,8,10,33</sup> A etapa seguinte é a fenotipagem de linfócitos utilizando citometria de fluxo, que documenta o número normal de células T, mas <1%-2% de células B. Para confirmar o diagnóstico, o teste genético para procurar variantes no gene *Btk* pode ser realizado. Um histórico familiar confirmado de XLA pode servir como substituto para o teste genético.<sup>7,33</sup>

### Espectro de infecções bacterianas na XLA

Sepse, meningite ou celulite decorrente de *H. influenzae* e *S. pneumoniae* em uma criança vacinada devem levar a uma avaliação para DPAs.<sup>5,7,8,18</sup> Após o início da terapia de reposição de imunoglobulina (TRI), as infecções graves diminuem, mas os pacientes continuam a apresentar otite, sinusite e/ou conjuntivite.<sup>7,18</sup> Sepses por *Pseudomonas* ou sepses estafilocócicas podem ocorrer em bebês com neutropenia.<sup>34</sup> As infecções por *Campylobacter jejuni* gram-negativo, não esporulado, causam sepsis, doença gastrointestinal, lesões cutâneas semelhantes a erisipela, pericardite e febre recorrente.<sup>18</sup> A diarreia crônica é causada pelo *C. jejuni*. A pneumonia causada por *Pneumocystis jirovecii* é rara.<sup>18</sup> Organismos sensíveis relacionados a *C. jejuni* ou *Flexipira rapini* foram relatados em pacientes em terapia com Ig.<sup>18</sup> As espécies sistêmicas de *Ureaplasma urealyticum* ou *Mycoplasma* são frequentes no trato respiratório, articulações e trato urogenital.<sup>18</sup>

## Espectro de infecção viral na XLA

### Infecção por SARS-CoV-2

Há um relato de dois pacientes com XLA, com infecção por SARS-CoV-2, com idades de 34 e 26 anos, que desenvolveram pneumonia intersticial e linfopenia, febre, tosse e anorexia, elevação de PCR e ferritina, mas nunca necessitaram de ventilação com oxigênio ou terapia intensiva.<sup>35</sup> Outros dois adultos, com XLA e ARA, ambos com COVID-19, apresentaram sintomas leves, de curta duração, sem necessidade de medicamentos, e com desfecho favorável.<sup>36</sup> Além disso, o curso da COVID-19 foi grave em cinco pacientes com IDCV, necessitando de tratamento medicamentoso e ventilação mecânica.<sup>36</sup> Especula-se que a ausência de BTK poderia trazer vantagens aos pacientes com XLA.<sup>35</sup> Enquanto isso, outros três pacientes com XLA (10, 24 e 40 anos) com COVID-19 exibiram fortes respostas pró-inflamatórias na ausência de células B, com falha no tratamento de suporte, mas que se recuperaram após receber plasma convalescente.<sup>37</sup> Portanto, são necessários mais estudos observacionais para estender essas experiências a outros pacientes com defeitos imunológicos genéticos semelhantes.

### Enterovírus

Os pacientes com XLA são suscetíveis a infecções por norovírus e enterovírus graves, como o *Echovírus* e poliomielite paralisante associada à vacina (VAPP, do inglês *vaccine-associated paralytic poliomyelitis*) da vacina contra poliomielite com vírus vivo atenuado (OPV, do inglês *oral poliovirus vaccine*) e rinovírus.<sup>8,10,24,38</sup> Possivelmente também são suscetíveis ao arbovírus. No entanto, eles não são suscetíveis à família do herpesvírus, citomegalovírus (CMV), vírus da varicela ou vírus de Epstein-Barr, nem ao vírus H1N1.<sup>24</sup> O uso de TRI diminuiu a incidência de infecções enterovirais que se manifestam como meningoencefalite crônica, hepatite ou infecções semelhantes à dermatomiosite.<sup>21</sup> A literatura inicial sobre a XLA encontrou 15% a 20% dos pacientes infectados por meningoencefalite enteroviral, mesmo na presença de terapia com Ig.<sup>22</sup> Recomenda-se biópsia cerebral assim que houver suspeita de complicação neurológica. Atenção para os distúrbios da marcha, tetraparesia espástica progressiva, deterioração intelectual e da fala, sem nenhum agente infeccioso identificado, desmielinização periventricular e atrofia cortical associada à biópsia cerebral estereotática, pois são *todos sinais de* leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML, do inglês *progressive multifocal leukoencephalopathy*) na agamaglobulinemia.<sup>39</sup>

### Manifestações gastrointestinais

Imunidade humoral comprometida e anormalidades intestinais (tabela 1) foram observadas na XLA, ARA, IDCV, IgAD e em outros defeitos genéticos. As causas de diarreia crônica ou recorrente na XLA e ARA incluem doença causada por *Giardia lamblia*, rotavírus, *Campylobacter fetus*, enterovírus, *Salmonella* e criptosporídeo.<sup>5,10,18</sup> Como as manifestações gastrointestinais estão presentes em até 35% dos pacientes com XLA, e doença inflamatória intestinal (DII)/enterite é diagnosticada em até 10% dos pacientes, é necessário um monitoramento cuidadoso.<sup>40</sup>

### Malignidade

As taxas de malignidade na XLA são relatadas entre 1,5% e 6%, com os pacientes mais propensos a desenvolver distúrbios linfoproliferativos (linfoma de células B ou T, linfoma de Hodgkin,

**Tabela 1** Deficiência predominantemente de anticorpos associada a manifestações gastrointestinais

Agamaglobulinemia ligada ao X	IBD, diarreia crônica, hiperplasia nodular linfóide
Deficiência de cadeia pesada $\mu$	Diarreia e vômitos induzidos por enterovírus
Deficiência de IgA	Diarreia crônica recorrente
Deficiência de BLNK	Diarreia e vômitos induzidos por enterovírus
<i>Redução severa em <math>\geq 2</math> isotipos de Ig/Fenótipo de imunodeficiência comum variável</i>	
Variante PIK3CD (GOF)	Colangite esclerosante primária
Variante PIK3RI (LOF)	Diarreia crônica
Variante PTEN (LOF)	Hepatomegalia, pólipos hamartomatosos
Síndrome Trico-hepatoentérica Variante TTC37	Diarreia crônica
Variante ATP6AP1	Disfunção Hepática
<i>Hiper IgM: redução grave de IgG e IgA, IgM normal ou alto e linfócitos B normais</i>	
Deficiência de AID	DII, hepatite autoimune
Síndrome de Lynch MSH6	Malignidade gastrointestinal
Deficiência funcional de IgG	
Linfócitos B normais, com deficiência seletiva de IgA	hiperplasia linfóide nodular, doença celíaca, diarreia crônica

**Tabela 2** Deficiências predominantemente de anticorpos associadas a malignidades hematológicas

Imunodeficiência primária	Malignidade hematológica associada	Defeito genético	Herança	Omim
Deficiência de BTK	Linfoma Leucemia	BTK	XL	300300
Imunodeficiência comum variável	Linfoma Leucemia	Desconhecido variável		
Mutação PIK3CD GF	Doença linfoproliferativa Linfoma	PIK3CD GOF	AD	602839
Deficiência de PRKC-delta PF	Doença linfoproliferativa	PIK3R1	AD	616005
Deficiência de MSH6	Linfoma Leucemia	MSH6	AR	600678
Deficiência Seletiva de IgM	Linfoma	Desconhecido	Desconhecida	

AR, autossômico recessivo; AD, autossômico dominante; GF, ganho de função. PF, perda de função; XL, ligado ao X.

síndrome mielodisplásica, leucemia, carcinoma e, raramente, melanoma, meduloblastoma, neuroblastoma ou câncer gástrico e colorretal) (tabela 2).<sup>7,8,41</sup>

### Autoimunidade

Artrite, DII ou outras condições inflamatórias mostraram ser prevalentes nesses pacientes.<sup>5,7,8,10,42</sup> Dados do registro USIDNet demonstraram que 12% dos pacientes com XLA relatavam artralgia ou edema articular, com 16% tendo um diagnóstico de artrite que frequentemente responde a TRI. Devido à falta de imunoglobulinas, a análise de autoanticorpos não tem valor e a VHS é normal.

### Agamaglobulinemia autossômica recessiva (ARA)

A ARA corresponde a 15% de todos os pacientes com parada na diferenciação de linfócitos B, causada por defeitos da própria estrutura do receptor das células B (BCR), incluindo mutações no gene da cadeia pesada  $\mu$  (IGHM OMIM 147020), cadeias leves substituídas VpreB e  $\lambda 5$  (IGLL1 OMIM 146770), Ig $\alpha$  (CD79A OMIM 112205), Ig $\beta$  (CD79B OMIM 147245), ligante de células B (BLNK MIM 604515), p110 $\delta$  (PIK3CD OMIM 602839), p85 (PIK3R1 615214), fator de transcrição E47 (TCF3 OMIM AD 616941), SLC39A7 (ZIP7) SLC39A7 OMIM 601416), síndrome de Hoffman/TOP2B (TOP2B OMIM 126431).<sup>1,10,18</sup> Clinicamente, mutações no gene da cadeia pesada  $\mu$  (IGHM OMIM 147020) constituem um fenótipo mais grave, com maior incidência de infecções enterovirais, sepse por *Pseudomonas* e neutropenia do que pacientes com mutações no BTK. Os defeitos gênicos de IgA e Ig $\beta$  são muito raros, e os pacientes apresentam infecções sinopulmonares recorrentes, diar-

reia crônica com má absorção e manifestações semelhantes à dermatomiosite e, às vezes, neutropenia. O fator de transcrição E47/deficiência autossômica recessiva de TCF3 (OMIM: 147141) inclui infecções bacterianas recorrentes graves e deficiências de crescimento, agamaglobulinemia e células B com expressão aumentada de CD19+, mas ausência de BCR.<sup>1,5,10,18</sup>

A agamaglobulinemia autossômica dominante foi relatada como o resultado de mutações no gene *LRRC8A* no cromossomo 9q34 em uma menina de 17 anos (OMIM: 613506) e no gene *TCF3* em 19p13.3 (OMIM: 616941).<sup>8,18</sup>

### Tratamento

As medidas de prevenção de infecções compreendem a lavagem frequente das mãos, boa higiene respiratória e beber apenas água tratada. A TRI reduziu a taxa de infecções e hospitalizações. Entretanto, há alguns patógenos incomuns, aos quais o *pool* de doadores não foi exposto, e não estão protegidos. Uma nova via de administração é por meio de injeções subcutâneas (ISCs). Apenas o IgG é repostado. Além da imunoglobulina humana por via endovenosa (IGIV), o tratamento com antibióticos para infecções ativas deve ser realizado.<sup>7,8,10,18</sup> O monitoramento regular é recomendado para pneumonias recorrentes, bronquiectasias, sinusite crônica e bronquite crônica por meio de exames de imagem. O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é uma alternativa. Os riscos do TCTH alogênico, como rejeição, doença do enxerto contra o hospedeiro, tornam a opção de tratamento menos segura.<sup>7</sup> No entanto, a terapia gênica está emergindo como uma possibilidade promissora de cura vitalícia para esses pacien-

tes, dispensando a terapia de imunoglobulina em longo prazo, eliminando os riscos causados por infecções recorrentes, restaurando as funções dos linfócitos B e potencialmente garantindo a expressão adequada de Btk em outras células imunes.<sup>7</sup>

### Redução grave em pelo menos dois isotipos de imunoglobulina sérica, com número normal ou baixo de células B, fenótipo IDCV

A IDCV foi reconhecida pela primeira vez em 1954 e tem sido a forma mais prevalente de DPA.<sup>43</sup> A IDCV pode ser descrita como uma coleção de síndromes de hipogamaglobulinemia de início tardio. O diagnóstico é comumente aplicado a pacientes do sexo masculino ou feminino, com idade superior a 4 anos, com níveis séricos baixos de IgG, IgA e/ou IgM, bem como falha na produção de anticorpos após a vacinação, para antígenos de proteínas e carboidratos.<sup>5,6,33</sup>

As causas da hipogamaglobulinemia primária ou secundária, como doença infiltrativa da medula óssea, medicamentos (azatioprina, ciclosporina, D-penicilamina, ouro, sulfasalazina, carbamazepina, levetiracetam, oxcarbazepina, fenitoína), também perdas de imunoglobulina (no intestino ou na urina), assim como todos os outros defeitos genéticos, devem ser excluídos.<sup>5,6,17,33</sup> Os pacientes com IDCV têm números baixos a normais de células B circulantes, falha na diferenciação das células B em células plasmáticas secretoras de imunoglobulina, número reduzido de células B de memória CD27+ com troca de isotipo, aumento de células CD21, células B de transição reduzidas ou aumentadas, redução dos números de células T, defeitos de citocinas, proliferação de linfócitos defeituosos para mitógenos e antígenos, tráfego anormal de linfócitos, respostas celulares desreguladas a quimiocinas, defeitos nas células dendríticas e nas interações imunológicas inatas, polarização não controlada de células T e, mais recentemente descrito, um papel inflamatório das células linfoides inatas.<sup>6,10,11,33</sup> A identificação de coortes familiares de IDCV e a progressão de alguns pacientes com deficiência de IgA para IDCV indicam forte contribuição genética. No entanto, a base genética foi determinada em apenas 10% dos casos de IDCV.<sup>11,17</sup> Polimorfismos nas moléculas coestimulatórias CD18, CD19, CD20, CD21, ICOS, TACI e BAFF foram todos associados à IDCV. Essa correlação ocorre porque as células B de pacientes com IDCV apresentam inibição de sua capacidade em se desenvolver em células de memória com troca de classe e plasmáticas, um processo de maturação que requer coestimulação adequada. Cerca de 40 defeitos genéticos foram identificados em 571 pacientes com um fenótipo de IDCV a partir de três coortes, nos EUA, Suécia e Irã, com 235 (74 indivíduos com mutações; 31%), 128 (46 indivíduos com mutações; 36%) e 208 (113 indivíduos com mutações; 54%) pacientes, respectivamente.<sup>11</sup> Esses dados mostram uma multiplicidade de genes identificados refletindo os requisitos complexos de sinalização, ativação, sobrevivência, migração e maturação de antígenos de células B e a manutenção de populações de células B de memória secretoras de anticorpos para o estágio de células plasmáticas.<sup>11</sup> Padrões clínicos específicos de doenças também não foram associados a qualquer defeito de gene apresentado, pois havia considerável sobreposição nas apresentações clínicas.<sup>11,17</sup> Chapel et al., (2008)<sup>12</sup> identificaram cinco fenótipos clínicos distintos na IDCV: sem complicações, autoimunidade, infiltração linfocítica policlonal, enteropatia e malignidade linfóide.<sup>12</sup> Atualmente, o espectro clínico da IDCV consiste principalmente em dois fenótipos, um no qual predominam as infecções recorrentes, enquanto em aproxi-

madamente 25%-50% dos pacientes, características autoimunes e/ou inflamatórias estão presentes, incluindo enteropatia (tabela 1), doença pulmonar imunomediada não infecciosa e/ou doença granulomatosa, que levam a morbidade e mortalidade significativas.<sup>10,11,17</sup> A bronquiectasia é frequente e a disfunção hepática, com hiperplasia nodular regenerativa levando à hipertensão portal ou cirrose biliar primária e/ou doença granulomatosa, foi relatada em 10% dos pacientes. Aproximadamente 25% dos pacientes têm esplenomegalia e/ou linfadenopatia generalizada, levando a doenças malignas,<sup>6,17</sup> particularmente linfoma não Hodgkin, (tabela 2), e têm um risco estimado de 1,8 a 5 vezes maior de desenvolver câncer de todos os tipos.<sup>6,17</sup> Para as coortes dos EUA e da Suécia, os indivíduos com IDCV e infiltrações linfóides ou complicações inflamatórias ou autoimunes eram mais propensos a ter um gene identificável, mas em ambas as coortes, a maioria dos indivíduos com IDCV sem defeito genético especificado não tinha nenhum gene potencial que pudesse ser atribuído atualmente.<sup>11</sup>

### Manifestação respiratória

A pneumonia causada por *H. influenzae* e *S. pneumoniae* pode causar pleurisia, empiema e broncoespasmo, o que leva à doença pulmonar crônica, conforme relatado em 28,5% de 473 pacientes com IDCV.<sup>6,10,17,44</sup> A sobrevivência foi significativamente reduzida em comparação com aqueles sem doença pulmonar crônica. Antibióticos profiláticos precoces e TRI podem reduzir as infecções respiratórias e diminuir a morbimortalidade por doença pulmonar em DPAs.<sup>6,10,17,44</sup> A doença pulmonar crônica progride em muitos pacientes, em parte por desregulação imune que ocorre independentemente da infecção, e também em decorrência de deficiências nas respostas de IgM e IgA da mucosa. Exames de imagem do tórax e o teste de função pulmonar (TFP) constituem a base da investigação diagnóstica de doença pulmonar crônica, com biópsia de tecido pulmonar quando indicada.<sup>44</sup>

Asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) foram relatadas em IgAD, em 15% a 50% daqueles com IDCV e em 5% dos pacientes com XLA. As etiologias devem ser consideradas nas DPAs para evitar o diagnóstico incorreto de asma.<sup>6,17,44</sup>

As bronquiectasias estão associadas a histórico de pneumonia, idade avançada, tosse crônica com expectoração purulenta, hemoptise ocasional, dispneia, bem como níveis reduzidos de células T CD4+ e níveis mais baixos de IgA e/ou IgM. A obstrução do fluxo de ar é frequentemente evidente no TFP, e o diagnóstico é feito por TC.<sup>17,44</sup>

A doença pulmonar intersticial (DPI) ocorre em 10% a 20% dos pacientes com IDCV, mas 64% dos pacientes com sintomas respiratórios apresentam imagens de opacidade em vidro fosco e/ou numerosos nódulos pulmonares na TC. A DPI é mais comum em IDCV associada à autoimunidade e deficiência de células T do que em XLA, e em pacientes com IgAD com autoimunidade e deficiência de subclasse de IgG. A patologia da DPI em pacientes com DPA consiste em formas de linfoproliferação pulmonar benigna, geralmente bronquiolite folicular (hiperplasia benigna de folículos linfóides), pneumonia intersticial linfocítica (PIL) ou hiperplasia linfóide nodular.<sup>6,17,44</sup>

Inflamação granulomatosa e pneumonia em organização também podem ser encontradas nos pulmões de pacientes com DPA, juntamente com uma das patologias linfoproliferativas, e o termo doença pulmonar intersticial granulomatosa-linfocítica (GLILD, do inglês *granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease*) é frequentemente utilizado para descrever a DPI associada à DPA.<sup>6,17,44</sup> O papel das células B na determinação de distúr-

bios inflamatórios pulmonares também é demonstrado pela observação de que a GLILD ocorre em 10% dos pacientes com IDCV e pode ser tratado com medicamentos depletadores de células B.<sup>44</sup>

### Manifestações neurológicas

A meningite é a manifestação neurológica mais comum da IDCV. As doenças neurológicas raras em IDCV incluem polineuropatia sensorio-motora axonal como envolvimento autoimune, mielite transversa, neurodegeneração progressiva, vasculite cerebral causando dores de cabeça occipitais recorrentes, lesões cerebrais granulomatosas, dano neuronal mediado por radicais livres decorrente de deficiência de vitamina E, incluindo perda sensorial, ataxia, retinite pigmentosa, degeneração subaguda combinada da medula secundária à deficiência de vitamina B12, atrofia muscular fibular, síndrome de Guillain-Barré e miastenia *gravis*.<sup>6,10,11,17,45</sup>

### Redução grave dos níveis séricos de IgG e IgA com IgM normal/elevado e número normal de células B, hiper-IgM

#### Síndrome de hiper IgM

As “síndromes de hiper-IgM (HIGM)” são raras, caracterizadas por comprometimento da produção de isotipos trocados de imunoglobulina (IgG, IgA, IgE) e níveis normais ou elevados de IgM. Algumas deficiências são causadas por defeitos de CSR e são defeitos intrínsecos de células B, em decorrência de variantes em AID e UNG.<sup>5,10,46</sup> Em contraste, as deficiências de CD40 ligante (CD40L) e de CD40 são defeitos imunológicos combinados com interação comprometida entre células T CD4+ ativadas expressando CD40L e tipos de células que expressam CD40, que incluem células B, células dendríticas, monócitos/macrófagos, plaquetas e células endoteliais/epiteliais ativadas.<sup>5,10,46</sup> CD40L em células T ativadas e interações cognatas com CD40 em células B resultam em proliferação de células B, adesão e, finalmente, diferenciação.<sup>5,10</sup> A deficiência de CD40L é herdada como um traço genético ligado ao X, é a forma mais comum de HIGM, com frequência estimada de 2:1.000.000 indivíduos do sexo masculino.<sup>10</sup> A deficiência de CD40L frequentemente se apresenta na infância com infecções sinopulmonares recorrentes, causadas por *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* e um risco maior de infecções oportunistas pelos microrganismos *Pneumocystis*, *Cryptosporidium* e *Histoplasma*. Os pacientes frequentemente podem apresentar diarreia crônica e recorrente decorrente da infecção por *Cryptosporidium parvum*, com risco aumentado de doenças no trato biliar, como colangite esclerosante e colangiocarcinoma.<sup>5,10,46</sup> Hepatites virais crônicas, infecções por CMV, infecções por *Cryptococcus* e toxoplasma, meningoencefalite enteroviral relacionada ao vírus JC e leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)<sup>5,10,46</sup> foram relatados. Úlceras orais recorrentes e proctite, frequentemente associadas à neutropenia crônica ou cíclica, são comuns em metade dos pacientes.<sup>10</sup> As complicações autoimunes incluem trombocitopenia e anemia hemolítica autoimune.<sup>5,10</sup> Pacientes com deficiência de CD40L também têm um risco aumentado de malignidades de origem hepatobiliar, incluindo hepatocarcinoma, colangiocarcinoma, tumores neuroectodérmicos periféricos do trato gastrointestinal e com menor incidência de linfoma.<sup>5,10</sup> As mutações recessivas de CD40 no receptor de superfície de células B CD40 (OMIM: 109535) são muito raras, e os pacientes apresentam características clínicas semelhantes à deficiência de CD40L.<sup>10</sup>

### Isotipos, cadeias leves ou deficiências funcionais com números geralmente normais de células B

#### Deficiência seletiva de IgA

A deficiência seletiva de IgA (SIgAD) é a DPA mais comum, com incidência variando de 1:143 a 1:18.500.<sup>5,10</sup> Afeta igualmente homens e mulheres e é definida como um nível sérico de IgA inferior a 7 mg/dL e níveis séricos normais de IgG e IgM em um paciente com mais de 4 anos de idade.<sup>5,10,33</sup> A deficiência de IgA primária deve ser diferenciada de causas secundárias em decorrência de medicamentos anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina, ácido valpróico), medicamentos antirreumáticos (sulfasalazina, hidroxicloroquina) e anti-inflamatórios não esteroides.<sup>10,46</sup> O comprometimento da troca para IgA ou uma falha na maturação de células B produtoras de IgA em células plasmáticas secretoras de IgA foi intensamente investigado.<sup>5,10</sup> Clinicamente, dois terços dos pacientes permanecem assintomáticos, enquanto os pacientes sintomáticos sofrem de alergias, infecções sinopulmonares e mucosas recorrentes, doenças gastrintestinais infecciosas e não infecciosas e malignidades gastrintestinais e linfoides.<sup>5,10</sup> A autoimunidade também aparece. A fisiopatologia da SIgAD permanece desconhecida.<sup>10</sup> Foram relatadas associações com alelos MHC selecionados e maior frequência em famílias com autoimunidade ou outros defeitos imunológicos. Pacientes com SIgAD já progrediram para IDCV,<sup>10</sup> sugerindo monitoramento adicional.

#### Hipogamaglobulinemia transitória da infância (THI)

Descrita em 1956,<sup>47</sup> os pacientes com THI apresentam baixos níveis de IgG (2 DP abaixo da média para controles de mesma idade) com possível envolvimento de IgA e menos frequentemente IgM, que retornam espontaneamente ao normal, geralmente aos 2 a 3 anos de idade, embora frequentemente haja uma variância.<sup>5,10</sup> A maioria dos indivíduos com THI permanece assintomática; entretanto, em alguns pacientes, pode estar associada a uma maior taxa de infecções recorrentes.<sup>5,10,47</sup> Um estudo prospectivo de bebês com THI mostrou que aqueles com baixo número de células B de memória e incapacidade de produzir IgG *in vitro* estavam associados à persistência de hipogamaglobulinemia e a um risco aumentado de infecção após os 2 anos de idade.<sup>10</sup> O avaliação da THI deve incluir respostas de anticorpos específicos para vacinas adequadas à idade e imunofenotipagem por citometria de fluxo para excluir outros defeitos imunológicos.<sup>5,10</sup> As respostas dos anticorpos às vacinas costumam estar intactas.<sup>5,10</sup> A THI é autolimitada e os pacientes devem ser monitorados ao longo do tempo até que os níveis se normalizem.<sup>5,10</sup> Entretanto, o defeito pode ser o prenúncio de um defeito imunológico mais permanente.<sup>10</sup>

### Conclusão

O comitê de especialistas da IUIS agregou esses experimentos complexos das DPAs da natureza utilizando apenas dois biomarcadores: os níveis séricos de Ig e o número de células B. A fisiopatologia desses distúrbios envolve variantes na tirosina-quinase citoplasmática BTK em XLA e variantes dos componentes do BCR em ARA. Ambos revelam os segredos dos sinais do BCR para a manutenção de populações de células B maduras. A IDCV revelou que os receptores BAFF, CD19, CD20, CD81 e CD21 são

essenciais para a amplificação da sinalização do BCR. A síndrome HIGM ligada ao X revelou que CD40L é essencial para a troca de classe de Ig, formação de centro germinativo e células B de memória CD27+. Outros defeitos de HIGM, deficiência de CD40, AID e UNG, complexo de remodelação da cromatina de PIK3R1 e INO80 ilustram os requisitos adicionais para essas funções. Esses avanços sugeriram caminhos importantes para as terapias. O advento do sequenciamento de última geração facilitou muito a busca por novos genes causadores de DPAs, principalmente em IDCV. Atualmente, o fácil acesso e o baixo custo do hemograma e da dosagem de imunoglobulinas justificam que sejam realizados na segunda metade da vida normal da criança, como uma avaliação da ontogenia do sistema imunológico.

## Financiamento

Este trabalho recebeu apoio financeiro por meio da concessão no. # 2016 / 25615-6, da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

## Conflitos de interesse

A autora declara não haver conflitos de interesses.

## Referências

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2020;40:24-64.
2. Notarangelo LD, Bacchetta R, Casanova JL, Su HC. Human inborn errors of immunity: an expanding universe. *Sci Immunol*. 2020;10:5:1662.
3. Abolhassani H, Azizi G, Sharifi L, Yazdani R, Mohsenzadegan M, Delavari S, et al. Global systematic review of primary immunodeficiency registries. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16:717-32.
4. Modell V, Orange JS, Quinn J, Modell F. Global report on primary immunodeficiencies: 2018 update from the Jeffrey Modell Centers Network on disease classification, regional trends, treatment modalities, and physician reported outcomes. *Immunol Res*. 2018;66:367-80.
5. Fried AJ, Bonilla FA. Pathogenesis, diagnosis, and management of primary antibody deficiencies and infections. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22:396-414.
6. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, et al. International Consensus Document (ICON): common variable immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:38-59.
7. Shillitoe B, Gennery A. X-Linked agammaglobulinemia: outcomes in the modern era. *Clin Immunol*. 2017;183:54-62.
8. El-Sayed ZA, Abramova I, Aldave JC, Al-Herz W, Bezrodnik L, Boukari R, et al. X-linked agammaglobulinemia (XLA): phenotype, diagnosis, and therapeutic challenges around the world. *World Allergy Organ J*. 2019;12:100018.
9. Nomura K, Kanegane H, Karasuyama H, Tsukada S, Agematsu K, Murakami G, et al. Genetic defect in human X-linked agammaglobulinemia impedes a maturational evolution of pro-B cells into a later stage of pre-B cells in the B-cell differentiation pathway. *Blood*. 2000;96:610-7.
10. Smith T, Cunningham-Rundles C. Primary B-cell immunodeficiencies. *Hum Immunol*. 2019;80:351-62.
11. Abolhassani H, Hammarstrom L, Cunningham-Rundles C. Current genetic landscape in common variable immune deficiency. *Blood*. 2020;135:656-67.
12. Chapel M, Lucas M, Lee J, Bjorkander D, Webster B, Grimbacher et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood*. 2008;112:277-86.
13. Medical Advisory Committee of the Immune Deficiency Foundation, Shearer WT, Fleisher TA, Buckley RH, Ballas Z, Ballow M, Blaese RM, et al. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:961-6.
14. Chiarini M, Zanotti C, Serana F, Sottini A, Bertoli D, Caimi L, et al. T-cell receptor and K-deleting recombination excision circles in newborn screening of T- and B-cell defects: review of the literature and future challenges. *J Public Health Res*. 2013;2:9-16.
15. Lorenzini T, Fliegauf M, Klammer N, Frede N, Proietti M, Bula-shevska A, et al. Characterization of the clinical and immunologic phenotype and management of 157 individuals with 56 distinct heterozygous NFKB1 mutations. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:901-11.
16. Kornfeld SJ, Haire RN, Strong SJ, Brigino EN, Tang H, Sung SS, et al. Extreme variation in X-linked agammaglobulinemia phenotype in a three-generation family. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100:702-6.
17. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood*. 2012;119:1650-7.
18. Smith CI and Conley ME. X-Linked agammaglobulinemia and autosomal recessive agammaglobulinemia in Primary Immunodeficiency Diseases: A molecular and Genetic Approach, Ochs HD, Smith C.I.E., Puck J.M. (eds.). New York: Oxford University Press; 2014. pp. 299-323.
19. Tsukada S, Saffran DC, Rawlings DJ, Parolini O, Allen RC, Klisak I, et al. Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. *Cell*. 1993;72:279-90.
20. Vetrie D, Vorechovský I, Sideras P, Holland J, Davies A, Flinter F, et al. The gene involved in X-linked agammaglobulinemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases. *Nature*. 1993;361:226-33.
21. Jones TP, Buckland M, Breuer J, Lowe DM. Viral infection in primary antibody deficiency syndromes. *Rev Med Virol*. 2019;29:e2049.
22. Bearden D, Collett M, Quan PL, Costa-Carvalho BT, Sullivan KE. J Enteroviruses in X-linked agammaglobulinemia: update on epidemiology and therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:1059-65.
23. Mirsafian H, Ripen AM, Leong WM, Chear CT, Bin Mohamad S, Merican AF. Transcriptome profiling of monocytes from XLA patients revealed the innate immune function dysregulation due to the BTK gene expression deficiency. *Sci Rep*. 2017;7:6836.
24. Luk AD, Ni K, Wu Y, Lam K-T, Chan K-W, Lee PP, et al. Type I and III interferon productions are impaired in X-Linked agammaglobulinemia patients toward poliovirus but not influenza virus. *Front Immunol*. 2018;9:1826.
25. Amaras AL, Kanegane H, Miyawaki T, Vilela MM. Defective Fc<sub>γ</sub>1, CR1- and CR3-mediated monocyte phagocytosis and chemotaxis in common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinemia patients. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2003;13:181-8.
26. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 1952;9:722-8.
27. Bruton OC, Apt L, Gitlin D, Janeway CA. Absence of serum gamma globulins. *Am J Dis Child*. 1952;84:632-6.
28. Janeway CA, Apt L, Gitlin D. Agammaglobulinemia. *Trans Assoc Am Physicians*. 1953;66:200-2.
29. The BTK gene homepage. [Acessado em 1º out 2020]. Disponível em: <<https://databases.lovd.nl/shared/genes/BTK>>.
30. Tani SM, Wang Y, Kanegane H, Futatani T, Pinto J, Vilela MM, et al. Identification of mutations of Bruton's tyrosine kinase gene (BTK) in Brazilian patients with X-linked agammaglobulinemia. *Hum Mutat*. 2002;20:235-6.

31. Ramalho VD, Oliveira Júnior EB, Tani SM, Roxo Júnior P, Vilela MM. Mutations of Bruton's tyrosine kinase gene in Brazilian patients with X-linked agammaglobulinemia. *Braz J Med Biol Res.* 2010;43:910-3.
32. Teocchi MA, Domingues Ramalho V, Abramczuk BM, D'Souza-Li L, Santos Vilela MM. BTK mutations selectively regulate BTK expression and upregulate monocyte XBP1 mRNA in XLA patients. *Immun Inflamm Dis.* 2015;3:171-81.
33. European Society for Immunodeficiencies (ESID). ESID registry: working definitions for clinical diagnosis of PID. [Acessado em 1º out 2020]. Disponível em: <https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party>
34. Kanegane H, Taneichi H, Nomura K, Futatani T, Miyawaki TJ. Severe neutropenia in Japanese patients with x-linked agammaglobulinemia. *Clin Immunol.* 2005;25:491-5.
35. Soresina A, Moratto D, Chiarini M, Paolillo C, Baresi G, Focà E, et al. Two X-linked agammaglobulinemia patients develop pneumonia as COVID-19 manifestation but recover. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31:565-9.
36. Quinti I, Lougaris V, Milito C, Cinetto F, Pecoraro A, Mezzaroma I, et al. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146:211-3.e4.
37. Jin H, Reed JC, Liu ST, Ho He, Lopes JP, Ramsey NB, et al. Three patients with X-linked agammaglobulinemia hospitalized for COVID-19 improved with convalescent plasma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8:3594-6.
38. Halsey NA, Pinto J, Espinosa-Rosales F, Faure-Fontenla MA, da Silva E, Khan AJ, et al. Search for poliovirus carriers among people with primary immune deficiency diseases in the United States, Mexico, Brazil, and the United Kingdom. *Bull World Health Organ.* 2004;82:3-8.
39. Bezrodnik L, Samara R, Krasovec S, García Erro M, Sevlever G. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with hypogammaglobulinemia. *Clin Infect Dis.* 1998;27:181-4.
40. Barmettler S, Otani IM, Minhas J, Abraham RS, Chang Y, Dorsey MJ, et al. Gastrointestinal manifestations in X-linked agammaglobulinemia. *J Clin Immunol.* 2017;37:287-94.
41. Hauck F, Voss R, Urban C, Seidel MG. Intrinsic and extrinsic causes of malignancies in patients with primary immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:59-68.
42. Hernandez-Trujillo VP, Scalchunes C, Cunningham-Rundles C, Ochs HD, Bonilla FA, Paris K, et al. Autoimmunity and inflammation in X-linked agammaglobulinemia. *J Clin Immunol.* 2014;34:627-32.
43. Sanford JP, Favour CB, Tribeman MS. Absence of Serum Gamma Globulins in an Adult. *N Engl J Med.* 1954;250:1027-9.
44. Maglione PJ. Chronic lung disease in primary antibody deficiency: diagnosis and management. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2020;40:437-59.
45. Chavoshzadeh Z, Hashemitari A, Darougar S. Neurological manifestations of primary immunodeficiencies. *Iran J Child Neurol.* 2018;12:7-23.
46. Cabral-Marques O, Klaver S, Schimke LF, Ascendino ÉH, Khan TA, Pereira PV, Falcai A, et al. First report of the Hyper-IgM syndrome registry of the Latin American Society for Immunodeficiencies: novel mutations, unique infections, and outcomes. *J Clin Immunol.* 2014;34:146-56.
47. Gitlin D, Janeway CA. Agammaglobulinemia, congenital, acquired and transient forms. *Prog Hematol.* 1956;1:318-29.