

Doença pulmonar intersticial granulomatosa linfocítica em paciente com Doença de Sjögren: relato de caso

Granulomatous lymphocytic interstitial lung disease in a patient with Sjögren's Disease: case report

João Eduardo Ferraz^{1,2}, Cláudia Correa Ribeiro^{1,2}, Vitor Demuner Almeida^{1,2}, Bruma Baptista^{1,2}, Yasmin Gurtler Pinheiro de Oliveira^{1,2}, Ketty Lysie Libardi Lira Machado^{1,2}, Érica Vieira Serrano^{1,2}, Monique da Silva Pessi^{1,2}, Silvana Duarte^{1,2}, Rodrigo de Melo Baptista^{1,2}, Maria Carmen Lopes Ferreira Silva Santos^{1,2}, Faradiba Sarquis Serpa³, Valéria Valim^{1,2}

¹ Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória/ES, Brasil.

² Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes. Vitória/ES, Brasil.

³ Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória. Vitória/ES, Brasil.

Correspondência

valeria.cristo@ebserh.gov.br

Direitos autorais:

Copyright © 2024 João E. Ferraz, Cláudia C. Ribeiro, Vitor D. Almeida, Bruma Baptista, Yasmin G. P. de Oliveira, Ketty L. L. L. Machado, Érica V. Serrano, Monique da S. Pessi, Silvana Duarte, Rodrigo de M. Baptista, Maria C. L. F. S. Santos, Faradiba S. Serpa, Valéria Valim.

Licença:

Este é um artigo distribuído em Acesso Aberto sob os termos da Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional.

Submetido:

8/8/2024

Aprovado:

10/9/2024

ISSN:

2446-5410

RESUMO

Introdução: A Doença de Sjögren (DSj) é uma doença autoimune multissistêmica que pode afetar o pulmão, causando doença pulmonar intersticial (DPI). A Doença Pulmonar Granulomatosa Linfocítica (GLILD) é uma forma rara de DPI, comumente associada à Imunodeficiência Comum Variável (IDCV), mas raramente descrita em imunodeficiências secundárias. **Relato do caso:** Apresentamos o caso de uma paciente de 51 anos com DSj, diagnosticada em 2021, que evoluiu com Pneumonia Intersticial Não Específica (PINE). Após tratamento com Ciclofosfamida e Micofenolato de Mofetila, a paciente desenvolveu hipogamaglobulinemia, sem preencher critérios para IDCV, sugerindo imunodeficiência secundária. Em 2024, piora da função pulmonar e consolidações nodulares surgiram nas bases pulmonares. A biópsia pulmonar revelou infiltrado linfocítico e granulomatoso, confirmando GLILD. Após tratamento com corticoterapia e Rituximabe, demonstrou boa resposta inicial. **Discussão:** Embora a sobreposição de DSj e IDCV tenha sido descrita, não há, até o momento, relatos de GLILD em pacientes com DSj com ou sem IDCV. A hipogamaglobulinemia na DSj é reconhecida como manifestação clínica e marcador de atividade na DSj. A biópsia pulmonar é fundamental na diferenciação das formas de DPI em pacientes com doenças autoimunes e imunodeficiências. **Conclusão:** Este caso ressalta a importância de considerar GLILD no diagnóstico diferencial de DPI em pacientes com DSj e hipogamaglobulinemia, mesmo na ausência de IDCV. A abordagem multidisciplinar e a investigação histológica foram essenciais para o manejo adequado e contribuíram para o desfecho favorável da paciente.

Palavras-chave: Imunodeficiência de Variável Comum. Doença de Sjogren. Doenças Pulmonares Intersticiais.

ABSTRACT

Introduction: Sjögren's Disease (SjD) is a multisystem autoimmune disease that can affect the lungs, leading to interstitial lung disease (ILD). Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease (GLILD) is a rare form of ILD, commonly associated with Common Variable Immunodeficiency (CVID), but rarely described in cases of secondary immunodeficiency. **Case report:** We present the case of a 51-year-old female patient diagnosed with SD in 2021, who developed Nonspecific Interstitial Pneumonia (NSIP). After treatment with Cyclophosphamide and Mycophenolate Mofetil, the patient developed hypogammaglobulinemia, without fulfilling CVID criteria, suggesting secondary immunodeficiency. In 2024, decreased pulmonary function and nodular consolidations appeared in the lung bases. Pulmonary biopsy revealed lymphocytic and granulomatous infiltration, confirming GLILD. Following treatment with corticosteroids and Rituximab, the patient showed a good initial response. **Discussion:** Although the overlap of SjD and CVID has been described, no reports of GLILD in patients with SjD, with or without CVID, have been identified to date. Hypogammaglobulinemia in SjD is recognized as a clinical manifestation and a marker of disease activity. Pulmonary biopsy plays a key role in differentiating forms of ILD in patients with autoimmune diseases and immunodeficiencies. **Conclusion:** This case highlights the importance of considering GLILD as a differential diagnosis of ILD in patients with SjD and hypogammaglobulinemia, even in the absence of CVID. A multidisciplinary approach and histological investigation were essential for appropriate management and contributed to the favorable outcome of the patient.

Keywords: Common Variable Immunodeficiencies. Sjogren's Disease. Interstitial Lung Diseases.

INTRODUÇÃO

A Doença de Sjögren (DSj) é uma doença autoimune multissistêmica com prevalência geral estimada de 60.82 a cada 100.000 habitantes, acometendo predominantemente mulheres¹. Na população brasileira, os estudos conduzidos por Valim et al. estimaram uma prevalência de 0.17% (ou 170 a cada 100.000 habitantes)². Em 2016, o American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) estabeleceu critérios classificatórios que incluem testes objetivos de secura, a presença de autoanticorpos anti-RO e a sialoadenite linfocítica focal na biópsia de glândulas salivares menores³.

Tanto a hipergamaglobulinemia quanto a hipogamaglobulinemia são considerados marcadores de atividade de doença. A hipogamaglobulinemia ocorre em 6-15% dos casos⁴⁻⁶. Além do clássico acometimento glandular, a DSj pode acometer outros órgãos, como os pulmões (9% a 20% dos pacientes). As manifestações pulmonares são a segunda manifestação sistêmica mais frequente e variam de doenças das vias aéreas à doença pulmonar intersticial (DPI) e a linfoproliferação. A forma mais comum de DPI associada à DSj é a Pneumonia Intersticial Não Específica (PINE), enquanto a Pneumonite Intersticial Linfocítica é considerada a mais típica⁷.

A Doença Pulmonar Granulomatosa Linfocítica (*GLILD*, em inglês) é uma forma rara de DPI, descrita principalmente como uma das manifestações de autoimunidade em pacientes com Imunodeficiência Comum Variável (IDCV)⁸⁻⁹. A *GLILD* é uma DPI que pode ser assintomática em até 15% dos casos, mas, quando sintomática, manifesta-se de forma inespecífica com tosse e dispneia. Os achados radiológicos típicos incluem nódulos pulmonares, opacidades em vidro-fosco e espessamento de septos interlobulares¹⁰. A *GLILD* modifica significativamente o prognóstico, podendo reduzir a expectativa de vida em até 50%⁸⁻⁹. Embora a DSj seja reconhecida como Doença Reumatológica Imunomediada (DRIM) frequentemente sobreposta à IDCV¹¹⁻¹³, não encontramos, até a presente data, relato de *GLILD* associada a paciente com DSj. A sobreposição de DSj e IDCV exige

atenção, frequentemente representando um desafio diagnóstico¹³. As complicações pulmonares podem acrescentar complexidade à investigação.

A Imunodeficiência Comum Variável (IDCV) é a segunda imunodeficiência primária mais prevalente¹¹ e a mais comum dentre as sintomáticas¹¹⁻¹³, com uma incidência estimada entre 1:10.000 a 1:50.000^{12,8}. A IDCV representa um grupo heterogêneo de doenças com etiologia apenas parcialmente compreendida^{10,13}, caracterizada principalmente por hipogamaglobulinemia com níveis baixos de IgG e IgA e/ou IgM e deficiência na produção de anticorpos específicos^{8,10-12}. O termo foi introduzido pela primeira vez em 1971 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e, desde então, os critérios classificatórios foram modificados, de acordo com novos conceitos e recursos diagnósticos¹³. Além das complicações infecciosas, 30% a 50% dos pacientes com IDCV desenvolvem outras manifestações de natureza inflamatória ou autoimune. A autoimunidade na IDCV tem recebido crescente atenção dos pesquisadores nos últimos anos, especialmente por não responder à administração de Imunoglobulinas Humanas (IgH)¹¹⁻¹³.

Estudos sugerem que a IDCV e a DSj compartilham mecanismos patogênicos relacionados à autorreatividade de Linfócitos B e T, refletindo a complexa interseção entre imunodeficiências primárias e doenças autoimunes¹³.

Entre as manifestações não-infecciosas da IDCV, as complicações pulmonares ocupam uma posição de destaque, sendo esse o segundo domínio mais afetado, após apenas as complicações hematológicas. Uma das formas mais graves de DPI associada à IDCV é a *GLILD*¹².

As buscas na literatura médica vigente identificaram poucos casos de *GLILD* em pacientes com imunodeficiência secundária¹⁴⁻¹⁶. Apresentamos um relato de caso de um paciente com DSj que abriu a doença com manifestação pulmonar tipo PINE e após um curso de imunossupressão evoluiu com hipogamaglobulinemia e *GLILD*. Este relato apresenta um caso de associação de *GLILD* com DSj no contexto de hipogamaglobulinemia secundária e faz uma revisão de literatura dos casos de

GLILD associados a sobreposição de IDCV e doenças reumáticas imunomediadas.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, branca, 51 anos, foi referenciada ao nosso serviço de Reumatologia em um Hospital Universitário para a investigação de possíveis doenças do tecido conjuntivo como causa de uma DPI. Ela foi diagnosticada com DSj em abril de 2021, segundo os critérios classificatórios do American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) de 2016 e baseado nos seguintes achados: xerostomia e xeroftalmia persistentes, ausência de critérios de exclusão, teste de Schirmer I alterado (5 mm no olho direito e 7 mm no olho esquerdo) e biópsia de glândula salivar menor com sialoadenite linfocítica focal com escore focal igual a 1. Os autoanticorpos anti-RO e anti-LA foram negativos, com fluxo salivar não-estimulado medido em 15 minutos = 1,71mL.

Além dos critérios classificatórios, a paciente também apresentou hipergamaglobulinemia policlonal à eletroforese de proteínas séricas em setembro de 2021 e doença pulmonar intersticial (Pneumonia Intersticial Não Específica – PINE), evidenciada por Tomografia Computadorizada (TC) de tórax. Edema bilateral de glândulas parótidas foi observado de forma intermitente no início do acompanhamento. Destaca-se que o Fator Antinuclear (FAN) apresentou padrão AC- 0 e o Fator Reumatoide (FR) não foi reagente (Tabela 1).

Para o manejo da DPI, a paciente foi submetida à pulsoterapia com Ciclofosfamida (CFM) entre 2021 e 2022, como terapia de indução. Em maio de 2022, iniciou o Micofenolato de Mofetila (MMF) 2 g/dia como terapia de manutenção. Durante esse período, necessitou, em episódios específicos, de corticoterapia oral e parenteral, em forma de pulsoterapia, como parte da estratégia para o manejo de exacerbações e outras complicações.

Desde o início do acompanhamento, as complicações respiratórias constituíram as principais queixas clínicas. Além da morbidade resultante da DPI, a paciente apresentou infecções respiratórias

TABELA 1. Dados laboratoriais iniciais da paciente

Exame	Resultado
Hemoglobinas	11,6 d/dL
Leucócitos totais	16.220 /microL
Neutrófilos	13.624 /microL
Linfócitos	1.021 /microL
Plaquetas	217.000 /microL
PCR	62,8 mg/L
Gamaglobulinas	2,3 g/dL
C3	150 mg/dL
C4	33,5 mg/dL
Fator Reumatoide	Não Reagente
Crioglobulinas	Não Reagente
FAN	AC-0 (Não Reagente)
Anti-RO	Não Reagente
Anti-LA	Não Reagente
ACL	Não Reagente
LAC	Não Reagente
Creatinina	1,01 mg/dL
Ureia	49 mg/dL
EAS	Normal
Sorologias para HBV, HCV, HIV e VDRL	Não Reagente

ACL = Anticardiolipinas; EAS = Urinálise, Elementos Anormais e Sedimentoscopia; FAN = Fator Antinuclear; LAC = Anticoagulante Lúpico; PCR = Proteína C Reativa. Produção própria.

de repetição, com necessidade de internação para manejo em agosto de 2021, agosto de 2023, maio de 2024 e novembro de 2024. Ocorreram outras infecções relevantes nesse período, incluindo rinossinusites recorrentes e dermatites herpéticas. Em maio de 2022, desenvolveu um quadro de vasculite cutânea secundária à dermatite herpética.

No segundo semestre de 2023, a paciente apresentou alteração no padrão da eletroforese de proteínas séricas, evoluindo com hipogamaglobulinemia. O achado foi confirmado por dosagens de imunoglobulinas, com IgG de 377 mg/dL (VR:

564 mg/dL), IgM < 25 mg/dL (VR: 45 mg/dL) e IgA de 140 mg/dL (VR: 85 mg/dL). A paciente não preencheu critérios diagnósticos para IDCV e o sequenciamento completo do exoma não identificou variantes relacionadas à IDCV, permanecendo o entendimento de se tratar de uma imunodeficiência secundária ou à medicação ou à doença de base.

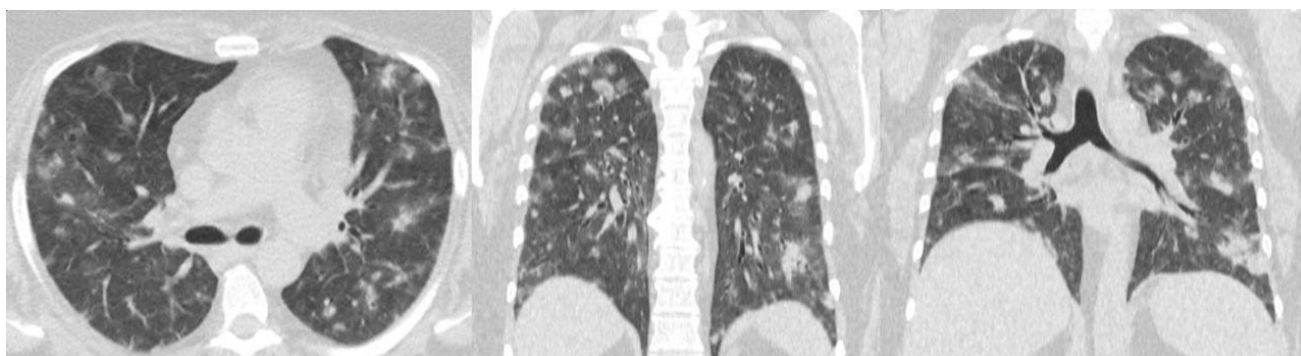
A partir de 2024, iniciou-se a reposição mensal de IgH como estratégia para reduzir a frequência e gravidade dos processos infecciosos.

No segundo semestre de 2023, o padrão tomográfico da doença pulmonar intersticial DPI apresentou alterações, com o surgimento de consolidações nodulares em bases pulmonares, sem associação com quadro infeccioso agudo (Figura 1). Essas lesões foram biopsiadas por videotoracoscopia, em outubro de 2024, e o exame histológico revelou moderado infiltrado inflamatório intersticial constituído por linfócitos, plasmócitos, macrófagos epitelioides, células gigantes multinucleadas e mi-

crogranulomas, predominando no eixo bronquiolovascular, com agressão à parede de pequenos vasos, compatível com *GLILD*.

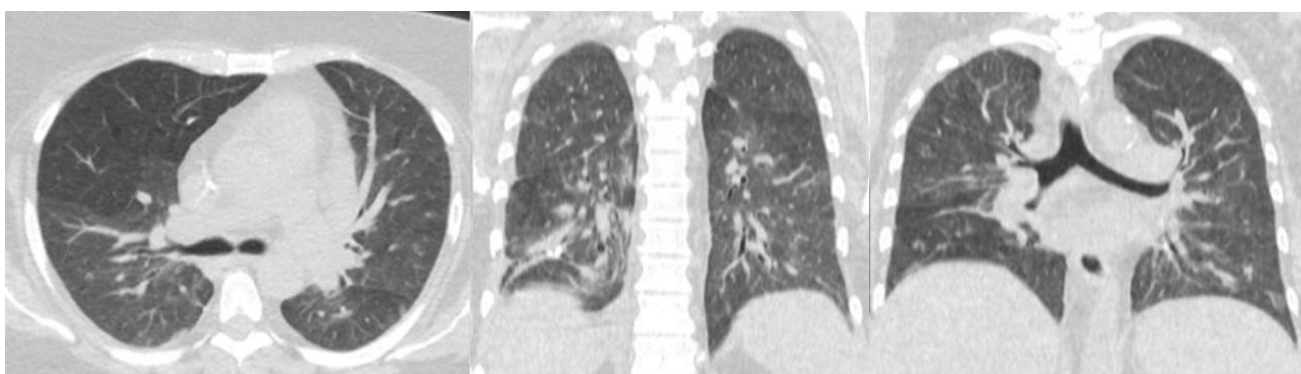
O diagnóstico clínico foi confirmado após discussão multidisciplinar envolvendo reumatologistas, pneumologistas, radiologista, patologista e imunologista. A decisão diagnóstica baseou-se na correlação entre os achados radiológicos, histopatológicos, evolução dos sintomas respiratórios e nas provas de função pulmonar (PFP). Os dados espirométricos estão expostos na Tabela 2. Como estratégia terapêutica, optou-se por associar Rituximabe ao regime de imunossupressores em curso, com manutenção das infusões mensais de IgH. A primeira dose de Rituximabe foi administrada em novembro de 2024, junto à infusão de 500mg de Metilprednisolona. Quando reavaliada após um mês, demonstrou significativa melhora do padrão tomográfico pulmonar (Figura 2).

FIGURA 1. Tomografia Computadorizada de Tórax da paciente no momento do diagnóstico de *GLILD*



Evidencia-se principalmente o aumento das múltiplas opacidades em vidro fosco distribuídas pelo parênquima pulmonar bilateral, confluindo em algumas pequenas consolidações acinares esparsas; e o surgimento de vários novos nódulos com atenuação de partes moles, com distribuição randômica, por vezes confluentes, notadamente nos lobos inferiores, com até 2,5 cm, de etiologia a esclarecer. Fonte: Os autores (2024).

FIGURA 2. Tomografia Computadorizada de Tórax da paciente um mês após a pulsoterapia com Metilprednisolona e início de Rituximabe



Evidencia-se principalmente a redução das opacidades nodulariformes anteriormente descritas. Fonte: Os autores (2024).

TABELA 2. Dados espirométricos da paciente

Parâmetro	Inicial	Ao diagnóstico de <i>GLILD</i>
CVF	2.73L (82%Prev)	2.20L (65%Prev)
VEF1	2.21L (82%Prev)	1.79L (65%Prev)
VEF1/CVF	81.82 (100%Prev)	81.40 (101%Prev)

CVF = Capacidade Vital Forçada; VEF1 = Volume expiratório forçado no primeiro segundo; %Prev = percentual do valor previsto. Não houve variação significativa pós- inalação de broncodilatador, valores foram omitidos. Fonte: Produção própria.

DISCUSSÃO

Este relato apresenta um caso raro de Doença Pulmonar Intersticial Granulomatosa Linfocítica em uma paciente com sobreposição de Doença de Sjögren e Imunodeficiência secundária, ou à DSj ou ao uso de MMF. A classificação de IDCV não foi possível nessa paciente uma vez que ela apresentava hipergamaglobulinemia até a introdução de imunossupressores e não teve concomitante redução de IgA e IgG, apenas IgG.

A ocorrência concomitante de DSj e IDCV já foi explorada na literatura, com evidências crescentes tentando elucidar essa coexistência¹¹⁻¹³. Embora os mecanismos dessa associação não sejam totalmente compreendidos, estudos conduzidos por Quartuccio et al. destacam as semelhanças fundamentais na autorreatividade de células B e T em ambas as condições, sugerindo que a interseção entre imunodeficiências primárias e doenças reumatológicas não ocorre de forma casual. A disfunção imune subjacente, marcada por hipogamaglobulinemia, ativação linfocitária aberrante e autoimunidade, contribui para a complexidade clínica apresentada por esses pacientes¹³.

Em relação a pacientes com IDCV sem *GLILD*, os pacientes com IDCV e *GLILD* apresentam menor contagem de Células B de memória com troca de isotipo, Células B da Zona Marginal e maior contagem de Células B CD21low. Esses pacientes também apresentam maior frequência de autoimunidade, incluindo citopenias autoimunes, linfoproliferação, linfomas de células B e Leucemia de Grandes Linfócitos T Granulares (LGLTG)⁹⁻¹⁰.

Essas características também são apontadas como pontos de convergência na patogênese entre DSj e IDCV¹³.

A *GLILD*, embora rara, representa uma das complicações pulmonares não infecciosas mais frequentes em pacientes com IDCV, com uma prevalência estimada entre 8% e 20%⁹⁻¹⁰. A definição de *GLILD*, proposta pela *British Lung Foundation* e pelo *United Kingdom Primary Immunodeficiency Network*, descreve-a como “uma doença pulmonar intersticial clínico-rádio-patológica distinta que ocorre em pacientes com IDCV, associada a infiltrado linfocitário e/ou granuloma no pulmão, em que outras condições foram consideradas e, quando possível, excluídas”⁷. No entanto, há uma significativa heterogeneidade nos critérios diagnósticos entre os estudos, com variações nos parâmetros clínicos, laboratoriais e radiológicos utilizados, especialmente em relação à realização de biópsias pulmonares⁹.

A necessidade de uma caracterização mais precisa dos diferentes perfis de pacientes dentro do espectro heterogêneo da *GLILD* é crucial para definir fatores preditores. A decisão de submeter um paciente com DPI à biópsia pulmonar envolve um risco considerável e exige avaliação criteriosa, considerando os benefícios diagnósticos frente às potenciais complicações do procedimento^{9,18}. A nossa paciente já estava sob imunossupressão quando apresentou alteração no padrão radiográfico. Com a exclusão de causas infecciosas, a biópsia pulmonar tornou-se fundamental para confirmar o diagnóstico e afastar outras condições clínicas, como neoplasias linfoproliferativas.

A coorte de Cinetto F et al. forneceu dados relevantes sobre as características clínicas de pacientes com *GLILD*. Comparados a pacientes com IDCV sem *GLILD*, observou-se um predomínio do sexo feminino, embora sem significância estatística. Além disso, pacientes com *GLILD* apresentavam uma maior frequência de manifestações autoimunes e estavam mais frequentemente em uso de antibióticoprofilaxia com azitromicina. Na avaliação funcional, os pacientes com *GLILD* demonstraram redução nos parâmetros espirométricos, com menores valores de Volume Expiratório Forçado no

Primeiro Segundo (VEF1), Capacidade Vital Forçada (CVF), Capacidade Pulmonar Total (CPT) e Capacidade de Difusão do Monóxido de Carbono (DLCO), sugerindo uma doença pulmonar mais grave⁹. A presença de esplenomegalia também foi identificada como um importante fator preditor de *GLILD*, um achado corroborado por outras coortes⁹⁻¹⁰. Em muitos centros, no entanto, há uma limitação ao acesso da Pletismografia com estudo da DLCO, como foi o caso para a nossa paciente.

O tratamento da *GLILD* ainda carece de evidências de alta qualidade que fundamentem uma abordagem terapêutica padronizada¹⁰. Em 2017, o consenso do *British Lung Foundation e do United Kingdom Primary Immunodeficiency Network* recomendou que, antes do início da terapia imunossupressora, a reposição de IgH seja otimizada. A reposição adequada de IgH é considerada essencial para minimizar o risco de infecções durante o tratamento imunossupressor. A corticoterapia em monoterapia foi sugerida como a primeira linha de tratamento¹⁷. No entanto, o uso prolongado de corticoides está associado a efeitos adversos significativos, levando ao interesse crescente em estratégias terapêuticas que incluem imunossupressores poupadores de corticosteroides^{8, 10, 17, 19}.

Estudos recentes apontam para o uso de Rituximabe, um anticorpo monoclonal anti- CD20, como uma alternativa promissora. A estreita relação entre a autorreatividade de células B na patogênese da autoimunidade da IDCV e a patogênese da *GLILD* sugere que o Rituximabe, utilizado isoladamente ou em combinação com outras Drogas Modificadoras de Doenças Reumáticas (DMRDs), pode oferecer benefícios significativos^{8, 10, 17, 19}.

Uma coorte retrospectiva de centro único, conduzida por Tessarin et al., avaliou o uso de Rituximabe em pacientes pediátricos e adultos com *GLILD*. Seis pacientes receberam Rituximabe na dose de 375 mg/m² mensalmente por 6 meses, seguido de manutenção trimestral. Nenhum dos pacientes recebeu DMRDs, ciclofosfamida (CFM) ou corticoterapia durante o período de avaliação. Todos os pacientes alcançaram remissão completa, sem aumento na frequência de infecções durante o acompanhamento¹⁹. Diferentemente do estudo ci-

tado, nossa paciente recebeu duas doses de 1 g de Rituximabe, com intervalo de 15 dias, e a proposta de repetir esse esquema semestralmente. Além disso, a paciente foi submetida à corticoterapia com metilprednisolona, contrastando com os estudos que avaliam o uso de Rituximabe em monoterapia. A decisão de associar corticosteroides foi baseada na gravidade do quadro e na necessidade de uma resposta terapêutica imediata.

O uso de DMRDs, isoladamente ou em associação ao Rituximabe, reflete a crescente compreensão da autorreatividade de linfócitos T na patogênese da IDCV e da *GLILD*. A combinação de agentes que atuam em diferentes alvos do sistema imunológico visa o potencial de proporcionar respostas clínicas mais duradouras e reduzir a dependência de corticosteroides¹⁰.

Buccioli et al. relataram uma série de três casos de pacientes pediátricos com DPI, dois dos quais apresentavam *GLILD*. Após falha na resposta à monoterapia com glicocorticoides, os pacientes foram tratados com MMF, resultando em melhora clínica e radiológica significativa²⁰. O desenho do estudo, no entanto, não permite análises robustas.

É de se destacar que tanto o MMF quanto o Rituximabe, utilizados pela paciente relatada, também são modalidades terapêuticas indicadas principalmente em casos graves e refratários de DSj, especialmente nos casos de acometimento pulmonar²¹. Essas também são drogas avaliadas no tratamento de DPI associadas a outras doenças do tecido conjuntivo²².

Esta paciente inicialmente apresentava hipergamaglobulinemia e que ao longo do tempo, pós uso de ciclofosfamida e concomitante a piora pulmonar, evoluiu com hipogamaglobulinemia que poderia estar associado a uma imunodeficiência secundária ao tratamento, comorbidade com IDCV ou associado à própria doença de Sjögren. A hipogamaglobulinemia ocorre em 6-15% dos casos e é considerada atividade de doença no domínio biológico do “Eular Sjögren’s Syndrome Disease Activity Index” (ESSDAI). O significado clínico da hipogamaglobulinemia ainda é incerto, mas ocorre uma associação com linfoma em 50% dos casos⁴⁻⁶.

A apresentação clínica inicial de uma IDCV pode ocorrer em indivíduos adultos. No entanto, esse diagnóstico não foi corroborado pelo sequenciamento completo do exoma realizado na paciente. Foram investigadas variantes nos genes TNFRSF13B (TACI), TNFRSF13C (BAFFR) e NLRP12. Além disso, também não foram encontradas mutações em genes com herança autossômica recessiva, como ICOS, CD19, CD20, CD21, CD27, CD81, IL-21, IL-21-R, LRBA, PRKCD e RAC2, nem em genes com herança autossômica dominante, como TNFSF12, CTLA-4, PLCG2, NFKB1, NFKB2, PIK3CD, PIK3R1, VAV1, BLK, IKZF-1 e IRF2BP2. Entretanto, a ausência dessas variantes não exclui completamente o diagnóstico de IDCV, uma vez que essas alterações genéticas são responsáveis por apenas 20% dos casos¹². A hipótese que consideramos mais provável é de associação com uma imunodeficiência secundária aos imunossupressores ou a DSj.

A maioria dos casos de *GLILD* reportados na literatura são no contexto de IDCV ou outras imu-

nodeficiências primárias. Mas, há alguns poucos casos relacionados à neoplasia hematológica, HIV ou outras causas de imunodeficiência secundária em crianças. O primeiro foi relatado por Akagi K et al.¹⁴, descrevendo um paciente de 40 anos com imunodeficiência secundária à infecção por HIV, que evoluiu com *GLILD*. O quadro pulmonar apresentou melhora significativa após o início da terapia antirretroviral. O segundo caso foi descrito na coorte de Gao X et al.¹⁵, que analisou 90 crianças com imunodeficiência primária ou secundária e DPI. O estudo identificou *GLILD* em uma criança com imunodeficiência secundária, embora a causa específica dessa imunodeficiência não tenha sido mencionada. Por fim, o terceiro relato, de Sasaki J et al.¹⁶, descreveu uma paciente de 82 anos com hipogamaglobulinemia secundária a Mieloma Múltiplo (MM). A condição pulmonar apresentou melhora após a quimioterapia para o tratamento do MM. O Quadro 1 demonstra um comparativo entre os casos.

QUADRO 1. *GLILD* em imunodeficiências secundárias

Akagi K et al.	Causa da imunodeficiência secundária:	Infecção por HIV.
	TC de Tórax:	Múltiplos pequenos nódulos centrolobulares, opacificações em vidro fosco peribronquiolares e espessamento de paredes brônquicas.
	Histopatologia:	Infiltrado linfocítico dos septos alveolares e agregado histiocitário formando granulomas não-necrotizantes.
	Tratamento adotado:	Terapia antirretroviral (Emtricitabina, Tenofovir e Dolutegravir).
Gao X et al.	Causa da imunodeficiência secundária:	Não individualizado. Coletivamente descrito como “ou por malignidades ou por terapia imunossupressora”.
	TC de Tórax:	Não informado.
	Histopatologia:	Não informado.
	Tratamento adotado:	Não informado.
Sasaki J et al.	Causa da imunodeficiência secundária:	Mieloma Múltiplo.
	TC de Tórax:	Opacificações em vidro fosco bilaterais e espessamento septal interlobular.
	Histopatologia:	Infiltrado intersticial linfocítico, predominantemente nos septos alveolares, e a presença de vários agregados eosinofílicos granulomatosos.
	Tratamento adotado:	Quimioterapia para o MM (Bortezomibe, Ciclofosfamida e Dexametasona).
Paciente apresentada neste artigo	Causa da imunodeficiência secundária:	Ou a DSj ou imunossupressores.
	TC de Tórax:	Múltiplos pequenos nódulos de distribuição randômica e opacidades em vidro fosco bilateralmente.
	Histopatologia:	Moderado infiltrado inflamatório intersticial constituído por linfócitos, plasmócitos, macrófagos epitelioides, células gigantes multinucleadas e microgranulomas, predominando no eixo bronquiolovascular, com agressão à parede de pequenos vasos.
	Tratamento adotado:	Rituximabe + pulsoterapia com metilprednisolona.

TC = Tomografia Computadorizada. Os dados da coorte de Gao X et al. não foram individualizados de forma a ser possível obter esses achados específicos para a criança com *GLILD* e imunodeficiência secundária. Fonte: Os autores.

A DSj é uma doença particularmente interessante para predispor a esta forma pulmonar de DPI, pela associação com hipogamaglobulinemia, pois ocorre tipicamente nesta doença, uma pneumonia linfocítica com acometimento brônquico e presença de centros germinativos-like. *GLILD* é provavelmente subdiagnosticado, pois depende de confirmação histológica. Não encontramos, na literatura, nenhum relato de *GLILD* em associação com DSj sem IDCv.

CONCLUSÃO

GLILD é uma manifestação pulmonar grave associada a imunodeficiências primárias, mas também reportado em imunodeficiências secundárias. Deve ser um diagnóstico diferencial a ser considerado, especialmente na doença de Sjögren e outras doenças autoimunes em imunossupressão, com deterioração pulmonar.

Este caso destaca a importância de investigar DSj em pacientes com DPI, utilizando testes de secreção e biópsia de glândula salivar menor em pacientes com anti-Ro negativo.

A experiência relatada reforça a necessidade de biópsia pulmonar em casos selecionados, dada a sobreposição de achados radiológicos em diferentes formas de DPI. O diagnóstico final permitiu uma abordagem terapêutica personalizada e este relato pode contribuir para o avanço no manejo dessas condições complexas.

REFERÊNCIAS

- Negrini S, Emmi G, Greco M, Borro M, Sardanelli F, Murdaca G, et al. Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease. Clin Exp Med [Internet]. 2022;22(1):9–25. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s10238-021-00728-6>
- Valim V, Zandonade E, Pereira AM, de Brito Filho OH, Serrano EV, Musso C, et al. Primary Sjögren's syndrome prevalence in a major metropolitan area in Brazil. Rev Bras Reumatol [Internet]. 2013;53(1):24–34. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s2255-5021\(13\)70003-8](http://dx.doi.org/10.1016/s2255-5021(13)70003-8)
- Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. Arthritis Rheumatol [Internet]. 2017;69(1):35–45. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/art.39859>
- Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis [Internet]. 2010;69(6):1103–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.110619>
- Serrano EV, Valim V, Miyamoto ST, Giovelli RA, Paganotti MA, Cadê NV. Transcultural adaptation of the “EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI)” into Brazilian Portuguese. Rev Bras Reumatol [Internet]. 2013;53(6):483–93. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2013.04.003>
- Ramos-Casals M, Font J, Garcia-Carrasco M, Brito M-P, Rosas J, Calvo-Alen J, et al. Primary Sjögren syndrome: hematologic patterns of disease expression. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2002;81(4):281–92. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/00005792-200207000-00004>
- Flament T, Bigot A, Chaigne B, Henique H, Diot E, Marchand-Adam S. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. Eur Respir Rev [Internet]. 2016;25(140):110–23. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0011-2016>
- Lamers OAC, Smits BM, Leavis HL, de Bree GJ, Cunningham-Rundles C, Dalm VASH, et al. Treatment strategies for GLILD in common variable immunodeficiency: A systematic review. Front Immunol [Internet]. 2021;12:606099. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.606099>
- Cinetto F, Scarpa R, Carrabba M, Firinu D, Lougaris V, Buso H, et al. Granulomatous Lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in Common Variable Immunodeficiency (CVID): A multicenter retrospective study of patients from Italian PID referral centers. Front Immunol [Internet]. 2021;12:627423. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.627423>
- Galant-Swafford J, Catanzaro J, Achcar RD, Cool C, Koelsch T, Bang TJ, et al. Approach to diagnosing and managing granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease. EclinicalMedicine [Internet]. 2024;75(102749):102749. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclim.2024.102749>
- Mucke J, Cornet A, Witte T, Schneider M. Association of common variable immunodeficiency and rare and complex connective tissue and musculoskeletal diseases. A systematic literature review. Clin Exp Rheumatol [Internet]. 2022;40 Suppl 134(5):40–5. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.55563/clinexp-rheumatol/bbuvih>
- Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. Ann Allergy Asthma Immunol [Internet]. 2019;123(5):454–60. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2019.07.014>
- Quartuccio L, De Marchi G, Longhino S, Manfrè V, Rizzo MT, Gandolfo S, et al. Shared pathogenetic features between

common variable immunodeficiency and Sjögren's syndrome: Clues for a personalized medicine. *Front Immunol* [Internet]. 2021;12:703780. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.703780>

14. Akagi K, Yamamoto K, Umemura A, Ide S, Hirayama T, Takazono T, et al. Human immunodeficiency virus-associated vacuolar encephalomyelopathy with granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease improved after antiretroviral therapy: a case report. *AIDS Res Ther* [Internet]. 2020;17(1):38. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12981-020-00295-y>
15. Gao X, Michel K, Griesse M. Interstitial lung disease in immunocompromised children. *Diagnostics (Basel)* [Internet]. 2022;13(1):64. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics13010064>
16. Sasaki J, Tominaga M, Sudou M, Tokisawa S, Nishii Y, Zaizen Y, et al. Granulomatous Lymphocytic interstitial lung disease in multiple myeloma. *Intern Med* [Internet]. 2023;62(3):439–44. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.9758-22>
17. Hurst JR, Verma N, Lowe D, Baxendale HE, Jolles S, Kelleher P, et al. British lung foundation/United Kingdom primary immunodeficiency network consensus statement on the definition, diagnosis, and management of granulomatous- Lymphocytic interstitial lung disease in common variable immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2017;5(4):938–45. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2017.01.021>
18. Cottin V. Lung biopsy in interstitial lung disease: balancing the risk of surgery and diagnostic uncertainty. *Eur Respir J* [Internet]. 2016;48(5):1274–7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01633-2016>
19. Tessarin G, Baronio M, Gazzurelli L, Rossi S, Chiarini M, Moratto D, et al. Rituximab monotherapy is effective as first-line treatment for granulomatous Lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in COVID patients. *J Clin Immunol* [Internet]. 2023;43(8):2091–103. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-023-01587-4>
20. Bucciol G, Petrone A, Putti MC. Efficacy of mycophenolate on lung disease and autoimmunity in children with immunodeficiency. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2017;52(10):E73–6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.23757>
21. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Dörner T, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2020;79(1):3–18. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216114>
22. Johnson SR, Bernstein EJ, Bolster MB, Chung JH, Danoff SK, George MD, et al. 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) guideline for the treatment of interstitial lung disease in people with systemic autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Care Res*

(Hoboken) [Internet]. 2024;76(8):1051–69. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.25348>

DECLARAÇÕES

Contribuição dos autores

Os autores contribuíram igualmente para a elaboração deste artigo.

Financiamento

O artigo contou com financiamento próprio.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Disponibilidade de dados de pesquisa e outros materiais

Dados de pesquisa e outros materiais podem ser obtidos por meio de contato com os autores.

Editores responsáveis

Carolina Fiorin Anhoque.

Endereço para correspondência

Universidade Federal do Espírito Santo, Av. Marechal Campos, 1468, Maruípe, Vitória/ES, Brasil, CEP: 29043-900.