



# Doença Pulmonar Intersticial Linfocítica Granulomatosa (GLILD)

*Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease (GLILD)*

Joseane Chiabai<sup>1</sup>, Thais Costa Lima de Moura<sup>2</sup>, Mayra de Barros Dorna<sup>2</sup>,  
Gesmar Rodrigues Silva Segundo<sup>3</sup>

## RESUMO

A Doença Pulmonar Intersticial Linfocítica Granulomatosa (GLILD) é uma das complicações graves dos erros inatos da imunidade e está relacionada à desregulação imunológica e a fenômenos autoimunes. O diagnóstico requer associação das manifestações clínicas aos achados funcionais, tomográficos e histológicos. O tratamento imunossupressor, com corticosteroides ou agentes citotóxicos, é a primeira linha de abordagem, visando controlar a inflamação. No entanto, a resposta à terapia é variável e muitos pacientes apresentam progressão da doença e desenvolvimento de fibrose pulmonar. Nesta revisão destacamos os aspectos mais relevantes sobre a patogênese e diagnóstico, discutindo-se as opções terapêuticas, com base nas publicações dos últimos 10 anos.

**Descritores:** Doenças da imunodeficiência primária, doenças pulmonares intersticiais, imunodeficiência de variável comum, doenças do sistema imunitário.

## ABSTRACT

Granulomatous lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) is a serious complication of inborn errors of immunity and is associated with immune dysregulation and autoimmune phenomena. Diagnosis requires the integration of clinical manifestations with functional, tomographic, and histological findings. Immunosuppressive therapy, with corticosteroids or cytotoxic agents, is the first-line approach aimed at controlling inflammation. However, response to therapy is variable, and many patients experience disease progression with the development of pulmonary fibrosis. This review highlights the most relevant aspects of GLILD pathogenesis and diagnosis and discusses treatment options, based on publications from the past 10 years.

**Keywords:** Immune system diseases, interstitial lung diseases, common variable immunodeficiency, primary immunodeficiency diseases.

## Introdução

O termo GLILD (do inglês, *Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease*) refere-se a uma doença pulmonar intersticial associada a infiltrado linfocítico e/ou inflamação granulomatosa<sup>1</sup>. É uma das complicações não infecciosas dos pacientes com erros inatos da imunidade (EII) e ocorre especialmente nos pacientes que apresentam imunodeficiência comum variável (IDCV), mas também naqueles que apresentam mutações nos genes *KMT2D* (N-methyltransferase2D), *RAG1* (*recombination-*

*activation gene 1*), *CTLA4* (*cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4*), *LRBA* (*LPS-responsive beige-like anchor protein*), *NFKB1* (*nuclear factor kappa B subunit 1*), *TNFRSF13B* (*tumor necrosis factor superfamily member 13b*), *STAT1*, *STAT3* (*signal transducer and activator of transcription*) e na síndrome de deleção do 22q11.2<sup>2,3</sup>. Acomete com mais frequência pacientes entre 20 e 50 anos, embora também ocorra na faixa etária pediátrica<sup>4,5</sup>. As mulheres são mais afetadas que os homens, e

1. Universidade Federal do Espírito Santo, Pediatria - Vitória, ES, Brasil.

2. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), Alergia e Imunologia Pediátrica - São Paulo, SP, Brasil.

3. Universidade Federal de Uberlândia, Alergia e Imunologia - Uberlândia, MG, Brasil.

Submetido em: 16/02/2025, aceito em: 07/08/2025.

Arq Asma Alerg Imunol. 2025;9(3):298-306.

<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20250025>

aproximadamente 70% têm história progressiva de citopenias autoimunes<sup>6</sup>.

## Patogênese

A patogênese ainda não é completamente compreendida, sendo uma complicação não infecciosa grave dos EII, onde predominam fenômenos relacionados à desregulação imunológica. O aumento do número de células T ativadas e células T de memória; a maior produção de fator ativador de células B (BAFF), que ocasiona ativação do fator anti-apoptótico Bcl-2, promovendo maior sobrevivência de células B; e a expansão de células B CD21<sup>low</sup> e autorreativas têm sido postulados como responsáveis pela interação aberrante entre células T e B<sup>7</sup>.

Adicionalmente, as células T CD4 foliculares com fenótipo Th1 (CXCR3<sup>+</sup>CCR6<sup>-</sup>) estão em maior número tanto no sangue periférico quanto no linfonodo de pacientes com IDCV com complicações não infecciosas. Essa expansão foi associada à maior produção de IFN- $\gamma$  e acúmulo de células B T-bet<sup>+</sup>CD21<sup>low</sup> no

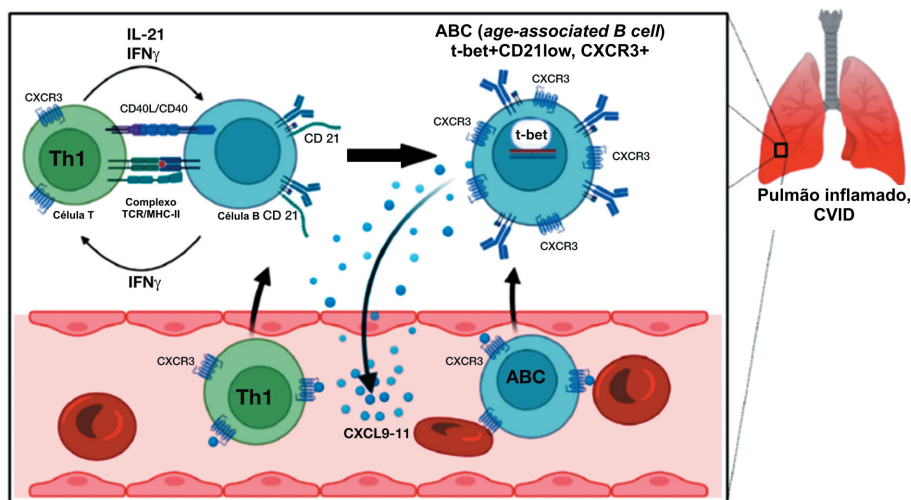
sangue periférico e nos gânglios linfáticos. As células B T-bet são um subconjunto de células B que expressam os marcadores mielóides CD11c e CD11b, que aumentam com a idade<sup>8</sup>. A Figura 1 ilustra o ciclo de expansão e migração de células B associadas à idade, nos locais de inflamação.

De modo interessante, as infecções virais, como pelo herpesvírus humano 8 (HHV8) e microbioma da orofaringe com abundância relativa de *Streptococcus*, em pacientes com IDCV, também foram relacionados à GLILD, mas há necessidade de mais evidências<sup>9,10</sup>.

## Diagnóstico

### Manifestações clínicas

Tosse e dispneia, que se intensificam de forma lenta e progressiva ao longo de meses a anos, são os sintomas mais comuns. Por serem inespecíficos podem fazer com que a doença seja confundida com outras enfermidades pulmonares que se apresentam com padrão intersticial ou granulomatoso, especial-



**Figura 1**

Células TH1 expressando CXCR3 interagem com as células B durante a apresentação do antígeno via CD40L/CD40, secretando IL-21 e IFN- $\gamma$ . Isso leva à indução de ABCs (*age-associated B cell*), caracterizada pela diminuição da expressão de CD21 e regulação positiva de fator de transcrição T-bet e receptor de quimiocinas CXCR3. Por sua vez, as ABCs secretam IFN- $\gamma$ , promovendo ainda mais células TH1. As células dos tecidos inflamados, incluindo as ABCs, expressam as quimiocinas CXCL9, CXCL10 e CXCL11, que se ligam ao receptor CXCR3 e promovem ainda mais a migração de ABCs e expressão de células TH1 CXCR3 no tecido alvo

Adaptada de Long A et al.<sup>9</sup>.

mente sarcoidose, sobretudo se o EII ainda não tiver sido diagnosticado ou nos casos em que o GLILD é a manifestação inicial do EII.

A Tabela 1 mostra diferenças e semelhanças entre GLILD e sarcoidose. Outros diagnósticos diferenciais são distúrbios linfoproliferativos, infecções granulomatosas (por micobactérias e fungos) e outras causas de doenças pulmonares granulomatosas, como reações a medicamentos, exposições ocupa-

cionais (beriliose), pneumonite por hipersensibilidade e vasculite<sup>11</sup>.

Outros achados como a esplenomegalia e linfonodomegalia são comuns ao exame físico. A hiperplasia regenerativa nodular no fígado está presente em aproximadamente 20% dos pacientes com GLILD, podendo ocorrer ainda enteropatia e citopenias autoimunes. Nesse sentido, a GLILD é o componente pulmonar de uma doença linfopro-

**Tabela 1**

Diferenças entre doença pulmonar intersticial linfocítica granulomatosa (GLILD) e sarcoidose

	GLILD (%)	Sarcoidose (%)
<b>Órgão acometido</b>		
Pulmão	51	95
Linfonodos/baço	46	15/7
Fígado	41	11
Trato digestório	15	raro
Medula óssea	8	4
Pele	7	16
<b>Características clínicas e laboratoriais</b>		
Infecções recorrentes	++++	+/-
Autoimunidade	+++	+
Nível de imunoglobulinas	Baixo	Normal ou alto. Pode ser baixo em pacientes em uso prolongado de CS
Pneumonia intersticial linfocítica	++++	++
Bronquiolite folicular	++++	++
Relação CD4/CD8 LBA	Usualmente normal	Alto (> 3,5)
Remissão espontânea	+/-	+++
<b>Características radiológicas (TCAR tórax)</b>		
Acometimento do parênquima	Zonas pulmonares inferiores	Zonas pulmonares superiores
Nódulos circundados por opacidade em vidro fosco	+++	+
Adenopatia hilar	+	+++
Nódulos	Proeminente, largos, distribuídos aleatoriamente ou perilinfáticos	Micronodular, perilinfático em distribuição broncovascular
Bronquiectasias	+++	+

CS: corticosteroide sistêmico.

Adaptada de Verbsky JW & Routes JM<sup>16</sup> e Perlman DM et al.<sup>35</sup>.

liferativa granulomatosa multissistêmica, fruto da desregulação imunológica em pacientes com diversos tipos de erros inatos da imunidade<sup>6</sup>.

Pacientes com IDCV e GLILD podem ser frequentemente assintomáticos e, portanto, uma tomografia de tórax de triagem deve ser realizada inicialmente e no acompanhamento de todos os pacientes com esse diagnóstico<sup>12</sup>. Em pacientes que não apresentam evidência de doença pulmonar intersticial na triagem inicial, recomenda-se realizar novo exame a cada quatro a cinco anos, ou menos, se o paciente apresentar declínio nos valores dos testes anuais de função pulmonar ou se desenvolver sintomas de dispneia ao esforço, tosse ou alteração no padrão da tosse, fadiga excessiva ou sudorese noturna<sup>1</sup>.

### **Função pulmonar (FP)**

A avaliação da função pulmonar nos pacientes com GLILD tem maior utilidade no acompanhamento que no diagnóstico, sendo importante para análise da progressão da doença e resposta ao tratamento. A pletismografia é o exame preferencial por permitir uma análise mais abrangente e os achados evidenciam distúrbio restritivo e disfunção intersticial, com valores menores de capacidade pulmonar total e baixa capacidade de difusão de monóxido de carbono ( $DL_{CO}$ )<sup>13,14</sup>. Ressalta-se, no entanto, que alguns pacientes possam apresentar FP normal, especialmente no caso de doença com menor extensão de acometimento pulmonar<sup>15</sup>. Durante o seguimento, um aumento de 20% ou mais na  $DL_{CO}$  tem sido considerado uma resposta significativa entre pacientes respondedores ao tratamento<sup>1</sup>.

### **Achados tomográficos**

Os achados à tomografia de tórax de alta resolução (TCAR) incluem alterações micro e macronodulares, centrolobulares generalizadas, predominando nas zonas pulmonares inferiores<sup>16</sup>. Espessamento do septo interlobular, imagens em vidro fosco, adenopatia hilar e/ou mediastinal e bronquiectasias também são descritos<sup>1,14,17</sup>. Já a fibrose e o faveolamento têm sido observados em casos mais avançados<sup>11</sup>. Cistos de paredes finas de distribuição broncovascular, como visto frequentemente em pneumonia intersticial linfocítica (PIL), não são um padrão frequente ou dominante no GLILD, mas podem ser úteis na diferenciação em relação à bronquiolite folicular ou linfoma difuso<sup>11</sup>.

Um achado comum é o aumento e diminuição das opacidades pulmonares, e o diagnóstico diferencial vai incluir pneumonia em organização, pneumonia eosinofílica, distúrbios granulomatosos infecciosos e não infecciosos e doenças linfoproliferativas. A natureza frequentemente migratória dos nódulos na TCAR seriada muitas vezes exclui granuloma, infecção e linfoma e sugere pneumonia em organização<sup>11</sup>. A Figura 2 ilustra alguns desses achados. No entanto, os achados clínicos, radiológicos e funcionais são frequentemente inespecíficos, e a biópsia pulmonar pode ser necessária para firmar o diagnóstico.



**Figura 2**

Alterações encontradas em TCAR de tórax em paciente adolescente com GLILD. Espessamento intersticial difuso. Consolidações coalescentes em LM, língula e lobo inferior bilateralmente. Nódulos definidos perivascularares, bilaterais

### **Achados biópsia pulmonar**

A biópsia pulmonar, além de muito importante para confirmação diagnóstica, auxilia na exclusão de diagnósticos diferenciais, especialmente infecções e neoplasia. Os achados patológicos típicos incluem infiltração linfocítica peribronquiolar/intersticial (pneumonia intersticial linfocítica), granulomas e pneumonia em organização<sup>18</sup>.

A proliferação linfoide é um achado importante e diferentes padrões têm sido descritos, incluindo bronquiolite folicular, pneumonite intersticial linfocítica (LIP), infiltrado linfocítico e hiperplasia nodular linfoide (HNL). Em uma série de casos de pacientes com IDCV, na qual se buscou correlação entre os achados clínicos e laboratoriais e as alterações pulmonares, a hiperplasia nodular linfoide pareceu ser um preditor de um espectro mais grave da IDCV<sup>19</sup> e bronquiolite

folicular e/ou LIP foram encontradas em cerca de metade dos casos de GLILD<sup>20</sup>.

Os granulomas podem ser encontrados em todo o parênquima pulmonar e tendem a ser bem circunscritos, mas é importante ressaltar que esse achado nem sempre está presente<sup>18</sup>. Além disso, a doença compartilha algumas características histológicas semelhantes à sarcoidose e pneumonite por hipersensibilidade. Assim, correlação clínica e radiológica é importante para distinguir essas condições.

Pneumonia em organização, um padrão histológico caracterizado por pólipos de tecido de granulação dentro de ductos alveolares e alvéolos, com inflamação crônica do parênquima pulmonar adjacente, é relatado com frequência nos pacientes com GLILD<sup>18</sup>.

A fibrose pulmonar é descrita em um quarto dos pacientes, mas estudos apontam que a maioria dos doentes pode ter algum grau de comprometimento, e isto representa um mau prognóstico<sup>21</sup>.

A imuno-histoquímica do infiltrado linfocítico revela predomínio de linfócitos T CD4 e número variável de células T CD8 e células B, e ausência de células T reguladoras FOXP3-positivas<sup>22,23</sup>. Estruturas linfoides terciárias, com evidência de centros germinativos, têm sido descritas<sup>19,23</sup>. A Tabela 2 indica a distribuição dos achados histopatológicos de biópsias pulmonares de pacientes com IDCV apresentando doença pulmonar intersticial, e a Tabela 3 resume as principais alterações tomográficas e da biópsia.

## Tratamento

O manejo de pacientes com GLILD requer uma equipe multidisciplinar envolvendo imunologistas,

pneumologistas, radiologistas e patologistas, além de fisioterapia respiratória e apoio psicológico, quando necessários.

O tratamento farmacológico consiste principalmente em medicação imunossupressora, além da reposição de imunoglobulina. Os níveis séricos de IgG devem ser otimizados antes do início da terapia com imunossupressor, sendo proposto nível sérico de pelo menos 1.000 mg/dL<sup>4</sup>.

De uma forma geral, a terapia imunossupressora não será necessária para todos, e fica reservada para os casos em que há deterioração da função pulmonar, a qual é caracterizada principalmente por uma redução de pelo menos 20% na difusão do monóxido de carbono. Assim, as principais indicações são: pacientes sintomáticos ou assintomáticos, com deterioração e alteração da função pulmonar; e paciente sintomático com função pulmonar normal, mas em deterioração<sup>1,7</sup>.

A terapia com corticosteroide sistêmico (CS) é considerada de primeira escolha<sup>1</sup>. Entretanto, metade dos pacientes não responde aos corticosteroides, sendo necessária uma terapia de segunda linha<sup>7,24</sup>. Os agentes de segunda linha mais usados têm sido azatioprina, rituximabe e micofenolato de mofetila. A combinação de azatioprina com rituximabe foi escolhida em várias séries de casos por seus efeitos combinados nas células T e B, respectivamente<sup>6,7,24</sup>.

## Corticoide sistêmico (CS)

Os corticosteroides têm sido propostos como a primeira opção do tratamento de GLILD<sup>1</sup>. A dose ini-

**Tabela 2**

Variações dos achados histológicos reportados em diferentes estudos de literatura de pacientes com IDCV e GLILD

Granulomas	Hiperplasia linfoide pulmonar			Hiperplasia linfoide	Pneumonia em organização	Fibrose pulmonar	
	Inflamação intersticial	Inflamação peribrônquica	Infiltração linfocítica			Fibrose	Remodelamento
5 a 93%	33 a 100%	33 a 100%	17 a 97%	29 a 33%	32 a 87%	3 a 75%	16 a 37%

**Tabela 3**

Resumo dos principais achados na tomografia de tórax de alta resolução (TCAR) e biópsia pulmonar de pacientes com GLILD

Padrão de TCAR de tórax	Distribuição	Características	Outros achados
<b>GLILD típica</b>	<b>Axial:</b> predomínio peribroncovascular <b>Craniocaudal:</b> predominância em bases pulmonares	Presença de <b>todos</b> os seguintes achados: – Nodularidade – Opacidade em vidro fosco – Consolidação	– Linfadenopatia hilar e mediastinal – Esplenomegalia
<b>Compatível com GLILD</b>	<b>Heterogênea ou difusa</b>	Presença de <b>alguns</b> , mas não todos os seguintes achados: – Nodularidade – Opacidade em vidro fosco – Consolidação – Esplenomegalia	– Linfadenopatia hilar e mediastinal – Esplenomegalia
<b>Favorece diagnóstico alternativo</b>	<b>Predomínio no lobo superior</b> , como na pneumonite de hipersensibilidade ou sarcoidose. <b>Distribuição assimétrica unilateral ou bilateral</b> , como na aspiração ou infecção	<b>Presença de:</b> – Nódulo focal ou massa aumentando progressivamente em 3-6 meses apesar do tratamento (sugestivo de linfoma)	<b>Ausência de:</b> – Linfadenopatia – Esplenomegalia

Padrão histopatológico	Critérios
<b>GLILD típica</b>	Presença de <b>dois critérios principais</b> em pelo menos um lobo pulmonar na biópsia cirúrgica: 1. Hiperplasia linfoide pulmonar com centros germinativos reativos na forma de: – Bronquiólite folicular e/ou – Hiperplasia linfoide nodular e/ou – Qualquer infiltrado linfocítico intersticial 2. Granulomas (bem formados, moderados ou malformados)
<b>LIP associada à CVID sem granulomas</b>	Presença de <b>dois critérios principais</b> em pelo menos um lobo pulmonar na biópsia cirúrgica: – Bronquiólite folicular e/ou – Hiperplasia linfoide nodular e/ou – Qualquer infiltrado linfocítico intersticial <b>E ausência de granulomas e de achados sugestivos de diagnóstico alternativo</b>
<b>Favorece diagnóstico alternativo</b>	Achados histopatológicos indicativos de outras doenças: – <b>Infecção:</b> granulomas bem formados, frequentemente com necrose, exame positivo para infecções. – <b>Doenças linfoproliferativas:</b> proliferação linfocítica atípica com diagnóstico de linfoma confirmado por imunohistoquímica, imunofenotipagem por citometria de fluxo e monoclonalidade confirmada por rearranjo gênico positivo – <b>Pneumonite de hipersensibilidade:</b> distribuição bronquiocêntrica/accentuação com granulomas mal formados e metaplasia peribronquiolar proeminente – <b>Sarcoidose:</b> granulomas bem formados coalescentes associados à fibrose hialina, distribuição linfática e ausência de inflamação intersticial significativa – <b>Berilioose:</b> histologia semelhante à sarcoidose; histórico de exposição e teste de proliferação de linfócitos positivo para berílio, quando disponível – <b>Pneumonia intersticial não específica:</b> idiopática ou secundária a outras causas (ex.: toxicidade medicamentosa, doenças do tecido conjuntivo), ausência de granulomas – <b>Doença relacionada à IgG4:</b> infiltrado marcado de plasmócitos com aumento da proporção de células IgG4+; ausência de granulomas

cial de prednisona/prednisolona utilizada na literatura é variável. Alguns autores, baseados na experiência clínica, defendem uma dose inicial de 1 mg/kg/dia até melhora significativa das anormalidades radiológicas e da função pulmonar e, então, uma redução gradual<sup>1</sup>. O tempo total de tratamento não está bem estabelecido.

Estudo observacional retrospectivo e prospectivo multicêntrico demonstrou que o tratamento com corticosteroides ocasionou uma melhora clínica e/ou radiológica em 67% dos pacientes, sem aumento das infecções do trato respiratório. A resposta na tomografia foi alcançada em 76% dos casos, enquanto a melhora dos testes de função pulmonar foi alcançada em 37% dos pacientes, e a remissão em longo prazo em 42%<sup>25</sup>. Por outro lado, a terapia de manutenção com baixas doses de corticoide não proporcionou nenhum benefício e a eficácia de um novo curso de tratamento em pacientes com doença recidivante foi baixa. Em relação aos efeitos colaterais, o referido estudo não evidenciou aumento de risco de infecções<sup>25</sup>. No entanto, outros efeitos colaterais como síndrome de Cushing e osteopenia têm que ser considerados e prevenidos, uma vez que é um tratamento em longo prazo<sup>2,25</sup>.

### Agentes imunossupressores

Os agentes com ação imunossupressora mais utilizados após a falha do uso de corticoide são azatioprina, micofenolato de mofetila e rituximabe (RTX), combinados ou em monoterapia, não havendo consenso sobre uma terapia preferencial<sup>1,26-28</sup>.

A combinação de rituximabe e azatioprina (ou micofenolato) mostrou melhora clínica em diversos estudos, com uma taxa de resposta de 92% para as anormalidades do parênquima pulmonar. O tempo de tratamento variou entre 16 e 18 meses<sup>6,7,27</sup>. Remissão mantida da doença ocorreu em 75% dos pacientes tratados, sendo a mediana do seguimento de 4 anos<sup>6</sup>. Estudos de casos também descrevem melhora nos testes de função pulmonar<sup>28-30</sup>.

A monoterapia com o rituximabe, da mesma forma, tem revelado bons resultados, com melhora clínica, funcional e radiológica<sup>26</sup>. Embora a maior parte do efeito imunomodulador do RTX seja a depleção de células B, há evidências de que ele também possa interferir na ação de células TCD4 e TCD8<sup>31</sup>. É possível que o efeito no compartimento das células T consista em reduzir, indiretamente, a ativação das células T<sup>26</sup>, além de promover aumento das células T regulatórias e normalização da relação Th1/Th2<sup>31</sup>.

Além disso, dados experimentais mostraram que as células B nos pulmões desempenham um papel na geração de células CD4 de memória<sup>32</sup>. A Figura 3 ilustra os mecanismos propostos para explicar o efeito imunossupressor do RTX.

Os esquemas terapêuticos sugeridos são os seguintes<sup>6,7</sup>:

- Rituximabe: 375 mg/m<sup>2</sup> por infusão, a cada 7 dias, por 4 semanas, repetindo-se a infusão a cada 6 meses, em um total de 3 a 4 cursos da medicação (12 a 16 infusões);
- Azatioprina: 1 a 2 mg/kg/dia;
- Micofenolato de mofetila: 250 a 1.000 mg, 2x/dia.

### Outras opções terapêuticas

Outros medicamentos relatados como potencialmente úteis no tratameto de GLILD são agentes anti-TNF, ciclosporina, hidroxicloroquina, metotrexato, tacrolimo, abatacept e sirolimus<sup>1,7,33</sup>, contudo, são alternativas terapêuticas que ainda requerem mais estudos.

O sirolimus, um inibidor da mTOR que afeta as células T efetoras e pode causar diminuição da sobrevivência dos linfócitos, teve sua eficácia comprovada em distúrbios imunes monogênicos, como na síndrome PI3Kδ, deficiência de CTLA4 e distúrbios linfoproliferativos autoimunes. Uma maior expressão de CTLA-4 por células T reguladoras após o uso de sirolimus sugere uma melhora das funções das células T<sup>33</sup>. Da mesma forma, abatacept também tem sido proposto para pacientes com haploinsuficiência de CTLA-4 e defeitos de LRBA, com significante melhora na função pulmonar e achados radiológicos<sup>7</sup>.

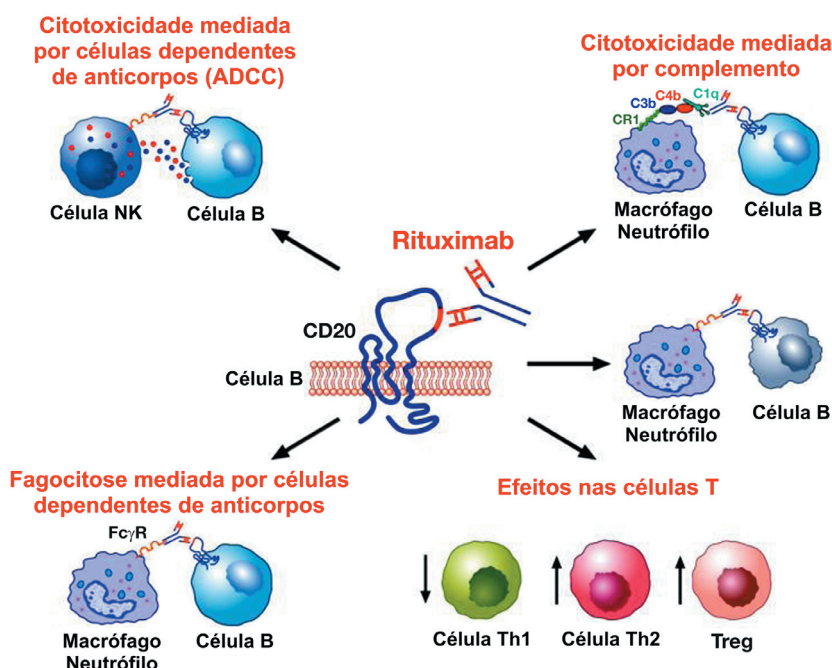
### Monitorização

A resposta ou progressão do tratamento deve ser avaliada utilizando parâmetros clínicos, radiológicos e função pulmonar.

A avaliação funcional pode ser repetida após 3 meses do início do tratamento, preferencialmente por pletismografia, onde aumento de 20% na DL<sub>CO</sub> já é considerado significativo. Sugere-se repetir a TCAR pós 4 a 6 meses<sup>1</sup>. A radiografia de tórax também pode ser usada para monitorar a doença, se as alterações são inicialmente visíveis.

### Prognóstico

O diagnóstico de GLILD está associado a um desfecho ruim em pacientes com IDCV. Estudo re-



**Figura 3**

Representação esquemática dos mecanismos que têm sido propostos para explicar os efeitos imunossupressores do RTX. RTX é um anticorpo (IgG1) monoclonal quimérico, que tem como alvo a proteína CD20, em células B humanas. Ele depleta as células B, principalmente através de uma citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos (ADCC) e citotoxicidade mediada pelo complemento (CMC). Há evidências de que o RTX pode diminuir as células Th1 e pode aumentar as células Th2 e Treg

Adaptada de Pecoraro A, et al.<sup>31</sup>.

prospectivo de 69 pacientes observou uma redução significativa de 50% (13,7 anos) na sobrevida média dos pacientes com IDCV e GLILD, quando comparada à sobrevida média de pacientes sem a doença<sup>34</sup>.

## Conclusão

GLILD é a causa mais comum de doença pulmonar difusa que afeta os pacientes com erro inato da imunidade, especialmente pacientes com IDCV, e representa uma manifestação de uma doença linfoproliferativa granulomatosa sistêmica.

Os estudos envolvendo tratamento incluem pequeno número de pacientes e são muitas vezes de baixa qualidade e com alto risco de viés, não sendo possível ainda definir qual opção terapêutica é ideal no tratamento. Além disso, a eficácia das diferentes terapias pode sofrer influência da heterogeneidade da etiologia e das manifestações das doenças.

Mais estudos são necessários sobre a patogênese, história natural e tratamento ideal da GLILD em

coortes multicêntricas maiores. As áreas de pesquisa devem incluir comparação de regimes imunossupressores, bem como o tempo e a segurança da descontinuação dos medicamentos.

## Referências

- 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.* 2017 Jul-Aug;5(4):938-45.
- Rodina Y, Deripapa E, Shvets O, Mukhina A, Roppelt A, Yuhacheva D, et al. Rituximab and Abatacept Are Effective in Differential Treatment of Interstitial Lymphocytic Lung Disease in Children With Primary Immunodeficiencies. *Front Immunol.* 2021;12:704261. doi: 10.3389/fimmu.2021.704261.
- Matson EM, Abyazi ML, Bell KA, Hayes KM, Maglione PJ. B Cell Dysregulation in Common Variable Immunodeficiency Interstitial Lung Disease. *Front Immunol.* 2021;11:622114.
- 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.* 2024;75:102749. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102749.

5. Pac M, Bielecka T, Grzela K, Komarnicka J, Langfort R, Koltan S, et al. Interstitial Lung Disease in Children With Selected Primary Immunodeficiency Disorders-A Multicenter Observational Study. *Front Immunol.* 2020;11:1950. doi: 10.3389/fimmu.2020.01950.
6. Verbsky JW, Hintermeyer MK, Simpson PM, Feng M, Barbeau J, Rao N, et al. Rituximab and antimetabolite treatment of granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(2):704-12.e17. doi: 10.1016/j.jaci.2020.07.021.
7. 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.* 2021;12:606099. doi: 10.3389/fimmu.2021.606099.
8. Long A, Kleiner A, Looney RJ. Immune dysregulation. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(1):70-80. doi: 10.1016/j.jaci.2022.11.001.
9. Berbers RM, Mohamed Hoessein FAA, Ellerbroek PM, van Montfrans JM, Dalm VASH, van Hagen PM, et al. Low IgA Associated With Oropharyngeal Microbiota Changes and Lung Disease in Primary Antibody Deficiency. *Front Immunol.* 2020;11:1245. doi: 10.3389/fimmu.2020.01245.
10. Wheat WH, Cool CD, Morimoto Y, Rai PR, Kirkpatrick CH, Lindenbaum BA, et al. Possible role of human herpesvirus 8 in the lymphoproliferative disorders in common variable immunodeficiency. *J Exp Med.* 2005;202(4):479-84. doi: 10.1084/jem.20050381.
11. Fernández Pérez ER. Granulomatous lymphocytic interstitial lung disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2012;32(4):621-32. doi: 10.1016/j.iac.2012.08.003.
12. Maarschalk-Ellebroek LJ, de Jong PA, van Montfrans JM, Lammers JW, Bloem AC, Hoepelman AI, et al. CT screening for pulmonary pathology in common variable immunodeficiency disorders and the correlation with clinical and immunological parameters. *J Clin Immunol.* 2014;34(6):642-54. doi: 10.1007/s10875-014-0068-6.
13. Buso H, Firinu D, Gambier RF, Scarpa R, Garzi G, Soccodato V, et al. Lung function trajectories in common variable immunodeficiencies: An observational retrospective multicenter study. *J Allergy Clin Immunol.* 2024 Nov 19;S0091-6749(24)01230-2. doi: 10.1016/j.jaci.2024.10.037.
14. Cabanero-Navalon MD, Garcia-Bustos V, Forero-Naranjo LF, Baettig-Arriagada EJ, Núñez-Beltrán M, Cañada-Martínez AJ, et al. Integrating Clinics, Laboratory, and Imaging for the Diagnosis of Common Variable Immunodeficiency-Related Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease. *Front Immunol.* 2022;13:813491. doi: 10.3389/fimmu.2022.813491.
15. Bouvry D, Mouthon L, Brillet PY, Kambouchner M, Ducroix JP, Cottin V, et al. Granulomatosis-associated common variable immunodeficiency disorder: a case-control study versus sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2013;41(1):115-22. doi: 10.1183/09031936.00189011.
16. Verbsky JW, Routes JM. Sarcoidosis and common variable immunodeficiency: Similarities and differences. *Semin Respir Crit Care Med.* 2014;35(3):330-5.
17. 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.* 2021;12:627423. doi: 10.3389/fimmu.2021.627423.
18. Dhalla F, Lochlainn DJM, Chapel H, Patel SY. Histology of Interstitial Lung Disease in Common Variable Immune Deficiency. *Front Immunol.* 2020;11:605187. doi: 10.3389/fimmu.2020.605187.
19. Maglione PJ, Ko HM, Beasley MB, Strauchen JA, Cunningham-Rundles C. Tertiary lymphoid neogenesis is a component of pulmonary lymphoid hyperplasia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):535-42. doi: 10.1016/j.jaci.2013.08.022.
20. Ho HE, Cunningham-Rundles C. Non-infectious Complications of Common Variable Immunodeficiency: Updated Clinical Spectrum, Sequelae, and Insights to Pathogenesis. *Front Immunol.* 2020;11:149. doi: 10.3389/fimmu.2020.00149.
21. Patel S, Anzilotti C, Lucas M, Moore N, Chapel H. Interstitial lung disease in patients with common variable immunodeficiency disorders: several different pathologies? *Clin Exp Immunol.* 2019;198(2):212-23. doi: 10.1111/cei.13343.
22. Rao N, Mackinnon AC, Routes JM. Granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease: a spectrum of pulmonary histopathologic lesions in common variable immunodeficiency-histologic and immunohistochemical analyses of 16 cases. *Hum Pathol.* 2015 Sep;46(9):1306-14. doi: 10.1016/j.humpath.2015.05.011.
23. Friedmann D, Unger S, Keller B, Rakhmanov M, Goldacker S, Zissel G, et al. Bronchoalveolar Lavage Fluid Reflects a TH1-CD21low B-Cell Interaction in CVID-Related Interstitial Lung Disease. *Front Immunol.* 2021;11:616832. doi: 10.3389/fimmu.2020.616832.
24. Van de Ven AAJM, Alfaro TM, Robinson A, Baumann U, Bergeron A, Burns SO, et al. Managing Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease in Common Variable Immunodeficiency Disorders: e-GLILDnet International Clinicians Survey. *Front Immunol.* 2020;11:606333. doi: 10.3389/fimmu.2020.606333.
25. Smits B, Goldacker S, Seneviratne S, Malphettes M, Longhurst H, Mohamed OE, et al. The efficacy and safety of systemic corticosteroids as first line treatment for granulomatous lymphocytic interstitial lung disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;152(2):528-37.
26. Tessarin G, Baronio M, Gazzarelli 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 CVID Patients. *J Clin Immunol.* 2023;43(8):2091-103.
27. Tillman R, Guillerman RP, Trojan T, Silva-Carmona M, Chinn IK. Treatment-Responsive Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease in a Pediatric Case of Common Variable Immunodeficiency. *Front Pediatr.* 2019 Mar 29;7:105. doi: 10.3389/fped.2019.00105.
28. Motezuma SI, Panizo CM, Landecho MF. Common variable immunodeficiency-associated granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease successfully treated with a combination regimen of rituximab and azathioprine. *Med Clin (Barc).* 2017;149(7):312-3. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2017.05.041.
29. Jolles S, Carne E, Brouns M, El-Shanawany T, Williams P, Marshall C, et al. FDG PET-CT imaging of therapeutic response in granulomatous lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol.* 2017;187(1):138-45. doi: 10.1111/cei.12856.
30. Limsuwat C, Daroca PJ, Lasky JA. A 56-Year-Old-Man With Common Variable Immunodeficiency and Worsening Dyspnea. *Chest.* 2018;154(1):e27-e30. doi: 10.1016/j.chest.2017.11.034.
31. Pecoraro A, Crescenzi L, Galdiero MR, Marone G, Rivellese F, Rossi FW, et al. Immunosuppressive therapy with rituximab in common variable immunodeficiency. *Clin Mol Allergy.* 2019;17:9. doi: 10.1186/s12948-019-0113-3.
32. Cereser L, De Carli R, Girometti R, De Pellegrin A, Reccardini F, Frossi B, et al. Efficacy of rituximab as a single-agent therapy for the treatment of granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(3):1055-1057.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2018.10.041.
33. Deyà-Martínez A, Esteve-Solé A, Vélez-Tirado N, Celis V, Costa J, Cols M, et al. Sirolimus as an alternative treatment in patients with granulomatous-lymphocytic lung disease and humoral immunodeficiency with impaired regulatory T cells. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(4):425-32. doi: 10.1111/pai.12890.
34. Bates CA, Ellison MC, Lynch DA, Cool CD, Brown KK, Routes JM. Granulomatous-lymphocytic lung disease shortens survival in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(2):415-21. doi: 10.1016/j.jaci.2004.05.057.
35. Perlman DM, Sudheendra MT, Racilla E, Allen TL, Joshi A, Bhargava M. Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease Mimicking Sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2021;38(3):e2021025. doi: 10.36141/svld.v38i3.11114.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:

Joseane Chiabai

E-mail: joseane.chiabai@ufes.br / josechiabai@hotmail.com