



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Laboratório de Imunologia Clínica

### **Adenocarcinoma Gástrico em Doentes com Imunodeficiência Comum Variável**

Rui Pedro Miranda Alves

---

**JULHO'2018**



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Laboratório de Imunologia Clínica

### **Adenocarcinoma Gástrico em Doentes com Imunodeficiência Comum Variável**

Rui Pedro Miranda Alves

**Orientado por:**

Professora Doutora Susana Clara Barão Lopes da Silva dos  
Anjos

---

**JULHO'2018**



## Adenocarcinoma Gástrico em Doentes com Imunodeficiência Comum Variável

### Resumo

A Imunodeficiência Comum Variável (ICV) é a Imunodeficiência Primária sintomática mais frequente em adultos. Nesta existe um risco aumentado de 10-47 vezes de desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico. Neste estudo retrospectivo, constituído por seis doentes com ICV e diagnóstico de adenocarcinoma, no período 2004-2018 no Centro Hospitalar Lisboa Norte - Portugal, tivemos como objetivo a sua caracterização clínica, imunofenotípica e estudo anatomopatológico de biópsias gástricas e peças cirúrgicas de gastrectomia. Para isso analisámos os processos clínicos, os relatórios de imunofenotipagem e anatomopatológicos dos doentes. Com uma amostra de 3 doentes do sexo masculino e 3 do sexo feminino (idade média de 43,3 anos), obtivemos como resultados um valor médio de diagnóstico de ICV aos 20,7 anos e das primeiras manifestações de ICV aos 9,3 anos. Em termos clínicos todos os doentes manifestaram patologia inserida em cinco categorias *major*: Infeção sem complicações; enteropatia; complicações autoimunes; complicações de infiltração linfocítica policlonal; e complicações neoplásicas.

Quanto ao adenocarcinoma gástrico, este foi diagnosticado em média aos 40,5 anos. Em 5 doentes foi observada infeção por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), tendo as biópsias gástricas vários tipos de alterações, desde gastrite crónica, gastrite atrófica, metaplasia intestinal, displasia ou adenocarcinoma. Foram diagnosticados dois adenocarcinomas do tipo intestinal, dois do tipo difuso e dois adenocarcinomas do tipo indeterminado, sendo que em quatro casos (gastrectomia) existiam alterações morfológicas na região peritumoral e em outras áreas da mucosa gástrica, mas com menos gravidade do que na área tumoral. Fica assim patente, a enorme diversidade de subtipos de adenocarcinoma

gástricos em doentes com ICV. O recurso a estudos moleculares poderá ajudar na explicação do processo de carcinogénese gástrica associada a ICV.

**Palavras-Chave:** Imunodeficiência Comum Variável; Adenocarcinoma Gástrico; *H. pylori*.

O Trabalho final exprime a opinião do autor, não da Faculdade de Medicina da Universidade

## Abstract

Common Variable Immunodeficiency (CVID) is the most frequent symptomatic primary immunodeficiency in adults. It is associated with an increased risk of 10-47 times of developing a gastric adenocarcinoma. This retrospective study, that comprises six CVID patients with a diagnosis of adenocarcinoma, between 2004 and 2018 in the Centro Hospitalar Lisboa Norte - Portugal, aims to clinically and immunophenotypically characterize these patients, and to pathologically study their gastric biopsies and gastrectomy resection specimen.

Therefore, we analysed the patients' clinical records, immunophenotyping reports and pathological reports. Our sample of 3 male and 3 female patients (mean of 43,3 years old), were diagnosed with CVID at a mean age of 20,7 years old, and had their first manifestations at 9,3 years of age. Clinically, all patients had their pathology included in five *major* categories: infection without complications, enteropathy, autoimmunity complications, polyclonal lymphocytic infiltration and malignancies complications.

Regarding the gastric adenocarcinoma, it was diagnosed at a mean age of 40,5 years of age. Five patients had *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and their gastric biopsies showed various alterations, including chronic gastritis, atrophic gastritis, intestinal metaplasia, dysplasia and adenocarcinoma. Two intestinal, two diffuse and two undetermined adenocarcinoma types were diagnosed, and in four cases (gastrectomy) there were morphological changes in the peritumoral region and in other areas of the gastric mucosa, although less severe than in the tumoral region.

It is thus clear the great diversity of gastric adenocarcinoma subtypes in CVID patients. The use of molecular studies may help explain the process of gastric carcinogenesis associated with CVID.

**Keywords:** *Common Variable Immunodeficiency; Gastric Adenocarcinoma; H. pylori.*

O Trabalho final exprime a opinião do autor, não da Faculdade de Medicina da Universidade

# Índice Geral

|   |          |
|---|----------|
| Resumo .....  | Pág. i   |
| Palavras-Chave .....  | Pág. ii  |
| <i>Abstract</i> .....   | Pág. iii |
| <i>Keywords</i> .....   | Pág. iii |
| Índice Geral .....  | Pág. iv  |
| Índice de Apêndices .....   | Pág. vi  |
| Índice de Suplementos .....   | Pág. vi  |
| Índice de Figuras .....   | Pág. vii |
| Índice de Tabelas .....   | Pág. vii |
| Agradecimentos .....  | Pág. xi  |
| Lista de Abreviaturas e Siglas .....  | Pág. xii |
| 1. Introdução .....   | Pág. 1   |
| 2. Material e Métodos .....   | Pág. 5   |
| 3. Resultados .....   | Pág. 8   |
| 3.1 Apresentação Clínica e Imunológica de doentes com ICV e Adenocarcinoma<br>Gástrico .....      | Pág. 8   |
| 3.2. Caracterização histológica e evolução de Adenocarcinoma Gástrico em<br>doentes com ICV ..... | Pág. 9   |
| 3.2.1 Alterações histológicas prévias ao diagnóstico de Adenocarcinoma<br>Gástrico .....          | Pág. 12  |

|                                    |         |
|------------------------------------|---------|
| 4. Discussão .....                 | Pág. 13 |
| 5. Conclusão .....                 | Pág. 21 |
| 6. Agradecimentos .....            | Pág. 22 |
| 7. Referências Bibliográficas..... | Pág. 23 |
| 8. Apêndices .....                 | Pág. 29 |
| 9. Suplementos.....                | Pág. 40 |

## Índice Apêndices

|  |         |
|--|---------|
| Tabela 1. Caracterização de doentes com Imunodeficiência Comum Variável e diagnóstico de Adenocarcinoma Gástrico.....  | Pág. 29 |
| Tabela 2. Caracterização Clínica em Doentes com Imunodeficiência Comum Variável e Diagnóstico de Adenocarcinoma Gástrico. ....   | Pág. 30 |
| Tabela 3. Caracterização Imunofenotípica em Doentes com Imunodeficiência Comum Variável e Diagnóstico de Adenocarcinoma Gástrico.....  | Pág. 32 |
| Tabela 4. Avaliação e Caracterização Histológica de Biópsias Gástricas e de Peças Cirúrgicas de Gastrectomia com Diagnóstico de Adenocarcinoma Gástrico em Doentes com Imunodeficiência Comum Variável.....    | Pág. 33 |
| Figura 1. Amostra referente a peça de gastrectomia total com alterações histológicas de Adenocarcinoma Gástrico de subtipo difuso, pouco coeso, em Doente com Imunodeficiência Comum Variável (Doente 2). .... | Pág. 34 |
| Figura 2. Cronograma de <i>follow-up</i> dos doentes com Diagnóstico de Adenocarcinoma Gástrico e Imunodeficiência Comum Variável. ....  | Pág. 36 |
| Figura 3. Caracterização Histológica de Biópsias Gástricas em Doentes com Imunodeficiência Comum Variável e Diagnóstico de Adenocarcinoma Gástrico. .  | Pág. 38 |

## Índice Suplementos

|   |         |
|---|---------|
| Tabela 1S. Critérios de diagnóstico provável para Imunodeficiência Comum Variável - <i>European Society of Immunodeficiencies</i> (ESID, 2014)..... | Pág. 40 |
| Tabela 2S. Classificação Fenotípica proposta por Chapel <i>et al.</i> (2008). ....  | Pág. 41 |
| Tabela 3S. Classificação Neoplasias Malignas - TNM ( <i>Tumor, lymph Nodes, Metastasis</i> ).....   | Pág. 42 |

## Índice de Figuras

- Figura 1. Amostra referente a peça de gastrectomia total com alterações histológicas de Adenocarcinoma Gástrico de subtipo difuso, pouco coeso, em Doente com Imunodeficiência Comum Variável (Doente 2). ..... Pág.34
- Figura 2. Cronograma de *follow-up* dos doentes com Diagnóstico de Adenocarcinoma Gástrico e Imunodeficiência Comum Variável. .... Pág. 36
- Figura 3. Caracterização Histológica de Biópsias Gástricas em Doentes com Imunodeficiência Comum Variável e Diagnóstico de Adenocarcinoma Gástrico. .. Pág.38

## Índice de Tabelas

- Tabela 1. Caracterização de doentes com Imunodeficiência Comum Variável e diagnóstico de Adenocarcinoma Gástrico..... Pág. 29
- Tabela 2. Caracterização Clínica em Doentes com Imunodeficiência Comum Variável e Diagnóstico de Adenocarcinoma Gástrico. .... Pág. 30
- Tabela 3. Caracterização Imunofenotípica em Doentes com Imunodeficiência Comum Variável e Diagnóstico de Adenocarcinoma Gástrico..... Pág. 32
- Tabela 4. Avaliação e Caracterização Histológica de Biópsias Gástricas e de Peças Cirúrgicas de Gastrectomia com Diagnóstico de Adenocarcinoma Gástrico em Doentes com Imunodeficiência Comum Variável..... Pág. 33
- Tabela 1S. Critérios de diagnóstico provável para Imunodeficiência Comum Variável - *European Society of Immunodeficiencies* (ESID, 2014)..... Pág. 40
- Tabela 2S. Classificação Fenotípica proposta por Chapel *et al.* (2008). .... Pág. 41
- Tabela 3S. Classificação Neoplasias Malignas - TNM (*Tumor, lymph Nodes, Metastasis*)..... Pág. 42

## **Declaração**

Declara-se que este Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa resulta da pesquisa pessoal e independente do autor e que todo o seu conteúdo é original, estando as fontes bibliográficas previamente consultadas devidamente assinaladas.

Apraz ainda referir que todas as afirmações efetuadas no presente documento são da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa (FMUL) pelos conteúdos nele apresentados.

---

Lisboa, julho de 2018

Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, 6ºAno – Versão Artigo Científico - do discente Rui Pedro Miranda Alves, nº15931, no ano letivo 2017/2018, apresentado para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Medicina.

Redação de acordo com o “Regulamento do Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa”, despacho 49/2016, aprovado pelo Conselho Científico em 19 de julho de 2016, na pessoa do Professor Doutor Mamede Alves de Carvalho.

Este trabalho foi escrito em conformidade com o novo Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa.

“A vida não é fácil para ninguém. Mas que importa? É necessário ser perseverante e, sobretudo, confiar em nós próprios. Temos de sentirmo-nos dotados para realizar uma determinada coisa e que temos de alcançá-la, custe o que custar!”

Marie Curie (1867-1934)

## Agradecimentos

Gostaria de deixar o meu profundo e sincero agradecimento à minha orientadora, Professora Doutora Susana Clara Barão Lopes da Silva dos Anjos, por toda a ajuda prestada na realização deste Trabalho Final de Mestrado Integrado em Medicina. Sem a sua paciência, disponibilidade e simpatia jamais este projeto seria possível.

Gostaria de salientar também um profundo agradecimento à Prof.<sup>a</sup> Doutora Ana Cristina Gomes Espada de Sousa, professora responsável pela Unidade – Laboratório de Imunologia Clínica – Instituto de Medicina Molecular e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. Através da sua pessoa, um agradecimento a todos os investigadores do LIC.

Agradeço a todos os doentes que participaram neste Trabalho Final. Por maiores que sejam as dificuldades que atravessam, não desistam. Confie e mantenham a esperança.

Ao Centro Hospitalar Lisboa Norte, nomeadamente ao Serviço de Anatomia Patológica, na pessoa da diretora de serviço Professora Dr.<sup>a</sup> Ana Cristina Ferreira de Oliveira Dias, e ao Oncologista Dr. António Quintela.

À Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, pela oportunidade de realizar este Mestrado Integrado em Medicina.

Não menos importante, quero expressar a minha maior gratidão e amor à minha família e aos meus amigos, pelo total apoio e compreensão ao longo desta jornada.

Por último, o meu agradecimento a todos aqueles que, de uma forma ou de outra, através das mais diversas sugestões, contribuíram para a concretização deste trabalho.

## Lista de Abreviaturas e Siglas

CHLN-HSM – Centro Hospitalar Lisboa Norte – Hospital Santa Maria;

CIDP - Centro de Imunodeficiências Primárias;

DII - Doença Inflamatória Intestinal;

*DNA - DeoxyriboNucleic Acid;*

dp – Desvio padrão;

*EBV - Epstein Barr Virus;*

EDA – Endoscopia Digestiva Alta;

EV – Endovenosa;

FMUL - Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa;

*H. pylori - Helicobacter pylori;*

*Hp - Helicobacter pylori;*

ICV – Imunodeficiência Comum Variável;

IDP – Imunodeficiências Primárias;

Ig G – Imunoglobulina G;

Ig A – Imunoglobulina A;

Ig M – Imunoglobulina M;

IMC – Índice de Massa Corporal;

IMM - Instituto Medicina Molecular;

*MALT - Mucosa-associated lymphoid tissue;*

OMS – Organização Mundial de Saúde;

p – Valor p (probabilidade de significância);

q – Braço longo do Cromossoma;

RR – Risco Relativo;

TNM - *Classification of Malignant Tumours (Tumor, lymph Nodes, Metastasis).*

# 1. Introdução

As Imunodeficiências Primárias (IDP) incluem um grupo heterogêneo com 354 patologias, que resultam de alterações em diferentes componentes do sistema imunitário – maioritariamente células ou proteínas <sup>[1,2]</sup>. Segundo a *European Society for Immunodeficiencies* (2014), a maioria destas doenças associam-se a defeitos na produção de anticorpos, sendo a Imunodeficiência Comum Variável (ICV) a IDP sintomática mais frequente em adultos <sup>[3,4]</sup>.

A ICV afeta cerca de 1 indivíduo em cada 10000-50000 habitantes, com distribuição mundialmente heterogênea <sup>[5,6,7]</sup>. Com uma incidência sobreponível em ambos os sexos, a ICV é diagnosticada habitualmente entre os 20-40 anos, com uma média de idade de sintomas aos 29 anos, em indivíduos do sexo masculino, e 33 anos no sexo feminino <sup>[8,9]</sup>. Em 20% dos casos, o diagnóstico ocorre em idade pediátrica <sup>[2]</sup>. Desconhecem-se os fatores desencadeantes da doença, porém fármacos, infeções e predisposição genética poderão ser pilares fundamentais na etiologia da ICV <sup>[8]</sup>.

A ICV caracteriza-se por hipogamaglobulinémia primária, por falência na produção de anticorpos, resultante de bloqueios na diferenciação dos linfócitos B a diferentes níveis e/ou compromisso das funções das Células T ou das Células Apresentadoras de Antígeno <sup>[5,10]</sup>. O seu diagnóstico baseia-se nos critérios da Tabela 1S (Suplementos) e implica a exclusão de causas de hipogamaglobulinémia secundária <sup>[2,3,5]</sup>.

Esta patologia caracteriza-se por uma grande heterogeneidade dos doentes a nível genético, clínico e imunológico <sup>[2,11]</sup>. Apenas em cerca de 3-20% das ICV está identificada uma componente hereditária <sup>[2,5,9,13]</sup>. Geneticamente, corresponde a uma doença poligénica em aproximadamente 90% dos casos, com um grau de penetrância variável <sup>[12]</sup>. A ICV autossómica recessiva é pouco frequente, estando, na maioria dos casos, associada a fenómenos de consanguinidade <sup>[5]</sup>.

As principais alterações cromossómicas encontram-se nos *loci* dos cromossomas 4q, 6 e 16q, estando documentadas variantes dos genes: BAFF-R; CD19; CD20; CD21; CD27; CD81; CTLA4; ICOS; IL21; IL21R; LRBA; NFKB1; NFKB2; PIK3CD; RAC2; TAC1; TWEAK <sup>[2,3,4,5,14]</sup>. Contudo, nenhum gene foi associado a maior predisposição para doença, podendo os fatores ambientais desempenhar um papel preponderante na patogénese <sup>[8,12,15,16]</sup>.

Cunningham-Rudles (2012) categorizou a ICV em 2 grandes grupos fenotípicos: 1) infecções na sua grande maioria; 2) infecções e complicações inflamatórias e/ou hematológicas <sup>[9]</sup>. A hipogamaglobulinemia predispõe em 90% dos casos a infecções bacterianas recorrentes do trato respiratório e digestivo <sup>[5]</sup>. Em contraste, as infecções oportunistas são muito menos frequentes <sup>[5]</sup>. Manifestações clínicas não infecciosas também podem ser observadas, nomeadamente: doenças autoimunes (20-30%), particularmente trombocitopénia, anemia hemolítica autoimune, artrite reumatoide, tireoidite, vitiligo, psoríase; doenças associadas à proliferação linfóide como, por exemplo, doença granulomatosa, com formação de granulomas intersticiais pulmonares (10-20%), doenças gastrointestinais como diarreia, doença inflamatória intestinal, hiperplasia nodular hepática regenerativa ou doenças linfoproliferativas (40-50% benignas); e doenças neoplásicas, nomeadamente linfomas não-Hodgkin de células B e neoplasias gástricas <sup>[5,16,17]</sup>.

Devido à enorme diversidade clínica, Chapel e colaboradores (2008), num estudo coorte europeu com 334 doentes, classificaram a ICV em 5 fenótipos clínicos 1) infecção sem complicações; 2) manifestações autoimunes; 3) proliferação linfocítica policlonal; 4) enteropatia; e 5) malignidade (Tabela 2S – Suplementos) <sup>[2]</sup>. Cerca de 83% dos doentes com ICV manifestavam um destes fenótipos, observando-se grande diferença no prognóstico entre os vários subtipos <sup>[2,7]</sup>.

Por sua vez, na sequência de um estudo multicêntrico – *EUROclass*, envolvendo 303 doentes, foi proposta uma classificação destes doentes baseada nas respetivas características imunológicas, nomeadamente no fenótipo das células B circulantes: 1) células B quase ausentes (inferior a 1% do total de linfócitos); 2) células B de memória com capacidade de *switch* muito reduzidas (menos de 2% das células B); 3) expansão de células B transitórias (mais de 9% das células B) ou expansão de células com baixa expressão de CD21 - CD21low (mais de 10% das células B) <sup>[11]</sup>. Atendendo à fraca correlação encontrada entre esta classificação e as manifestações clínicas dos doentes, e à elevada frequência de complicações que não são controladas com a terapêutica substitutiva com Imunoglobulina G, considera-se provável que defeitos em subpopulações das células possam estar na génese da ICV.

O risco de neoplasia maligna é 10-47 vezes superior na ICV, relativamente à população em geral, ocorrendo em cerca de 6-13% dos doentes <sup>[6,16,18,19]</sup>. Após as infeções, as neoplasias, sobretudo linfomas e adenocarcinomas gástricos, são a causa mais frequente de morte em crianças e adultos com ICV, associando-se a taxas de mortalidade de 33% e de 10%, respetivamente <sup>[6,16]</sup>.

O primeiro caso de adenocarcinoma gástrico descrito num doente com ICV remonta a 1978, mas a existência de uma associação entre estas 2 entidades apenas foi sugerida em 1985, num estudo prospetivo com 220 doentes <sup>[6,8,19]</sup>. A idade média no diagnóstico do adenocarcinoma gástrico em doentes com ICV é de 50 anos, em comparação com 67 anos na população em geral, afetando mais o sexo masculino, numa relação de 4:1 <sup>[8,18]</sup>.

Apesar da existência de poucos estudos na literatura, os fatores genéticos, os défices imunitários (como o défice de IgA), a exposição a radiação e/ou as infeções crónicas por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), Vírus Epstein Barr (*EBV*), Vírus Herpes Humano 6 e Citomegalovírus parecem estar associados ao processo de carcinogénese na ICV <sup>[5,6,7,13]</sup>.

A infeção por *H. pylori* e a anemia perniciosa têm sido identificadas como fatores de risco para o cancro gástrico na população em geral e, provavelmente, também na ICV <sup>[20,21]</sup>. A incidência de infeção por *H. pylori* reportada nos doentes com ICV (18,3%) é sobreponível à população em geral (17-79%) <sup>[22]</sup>. Estudos *in vitro* demonstraram que a ausência de anticorpos específicos anti-*H. pylori* em doentes com ICV poderão contribuir para o aumento do risco de adenocarcinoma gástrico <sup>[23,24]</sup>.

No Centro de Imunodeficiências Primárias (CIDP) do Centro Hospital Lisboa Norte – Hospital de Santa Maria (CHLN - HSM)/ Instituto de Medicina Molecular (IMM)/ Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa (FMUL) foram identificados, no período compreendido entre 2004 e 2018, 6 doentes com diagnóstico de adenocarcinoma gástrico num universo de 63 doentes com ICV e idade superior a 18 anos.

Devido à enorme escassez de estudos científicos que correlacionem as manifestações clínicas, associadas à ICV, e respetivo fenótipo imunológico e história de adenocarcinoma gástrico pretendemos, com este estudo, conhecer melhor esta

associação. Para além disso, e face à elevada morbilidade e mortalidade desta complicação neoplásica, pretendemos ainda identificar indicadores que possibilitem sinalizar precocemente os doentes de maior risco e aferir protocolos de seguimento.

## 2. Material e Métodos

---

Estudo qualitativo retrospectivo, com uma amostra de 6 doentes seguidos no CIDP no período compreendido entre 2004 e 2018, diagnosticados com Imunodeficiência Comum Variável (ICV) e que desenvolveram Adenocarcinoma Gástrico.

Para colheita de dados foi consultado o processo clínico dos doentes. Os dados foram processados através do programa *Microsoft Office - Excel*<sup>®</sup> e *SPSS*<sup>®</sup> (*Statistical Package for the Social Sciences*). Na análise dos processos foram examinados os seguintes parâmetros: idade à data do estudo, sexo, idade nos primeiros sintomas de ICV, nos diagnósticos de ICV e de adenocarcinoma gástrico, doseamentos de imunoglobulinas no soro no diagnóstico (IgG, IgM, IgA), e realização de terapêutica de substituição com Imunoglobulina G polivalente por via endovenosa ou subcutânea.

Os sinais, sintomas e patologias diagnosticadas ao longo da evolução clínica dos utentes foram agrupados em 5 Categorias Fenotípicas *Major*, de acordo com a classificação de Chapel *et al.* (2008), nomeadamente: 1) Infecção sem complicações; 2) Enteropatia; 3) Complicações autoimunes; 4) Complicações de infiltração linfocítica policlonal; e 5) Complicações neoplásicas (Tabela 2S – Suplementos). Foi adicionada uma categoria designada de “outros achados clínicos”, contendo informação clínica não contemplável nas categorias anteriores.

Indagou-se ainda possíveis fatores de risco para adenocarcinoma gástrico, nomeadamente, antecedentes familiares de neoplasia gástrica ou polipose adenomatosa familiar, hábitos tabágicos, obesidade, gastrite atrófica, anemia perniciosa, infecção por *H. pylori*, infecção por *EBV*, infeções por microrganismos pouco frequentes na população em geral, pólipos gástricos, doença de Ménétrier, cirurgia gástrica prévia ou exposição ocupacional (carvão, níquel, borracha).

Para a caracterização imunológica dos doentes foi consultado o relatório de imunofenotipagem em sangue periférico do Laboratório de Imunologia Clínica LIC, da FMUL- IMM, incluído no Centro de Imunodeficiências Primárias (CIDP). Esta avaliação de imunofenotipagem, por citometria de fluxo, categorizou os doentes de acordo com a classificação *EUROclass* – ICV<sup>[11]</sup>.

Para avaliação histológica das alterações gástricas foram consultados os relatórios

anatomopatológicos disponíveis nos processos clínicos de cada doente, incluindo peças cirúrgicas de gastrectomia e biópsias gástricas efetuadas ao longo do *follow-up*. De modo a uniformizar a informação obtida foram avaliados os seguintes parâmetros:

- Localização histológica da neoplasia (antro, corpo, piloro, fundo, cárdia);
- Classificação Organização Mundial de Saúde – OMS (2010) – Adenocarcinoma tubular, papilar, mucinoso, pouco coeso, misto ou carcinoma indiferenciado <sup>[25,26]</sup>;
- Classificação de Laurén (1965) – Adenocarcinoma tipo intestinal, tipo difuso, indeterminado – misto ou indeterminado <sup>[25,26,27]</sup> .
- Classificação Ming (1977) – tipo expansivo, infiltrativo ou não classificável <sup>[25,26,28]</sup>;
- Grau de diferenciação celular – Neoplasia bem diferenciado (mais de 95% de estruturas glandulares), moderadamente diferenciado (50 a 95% de estruturas glandulares), pouco diferenciado (menos de 50%) e indiferenciado;
- Profundidade de Invasão (pT – *Tumor, American Joint Committee on Cancer*; Tabela 3S – Suplementos) <sup>[29]</sup>;
- Imagens de Invasão (vascular, linfática, venosa ou perineural);
- Distância do tumor à margem cirúrgica;
- Número total de gânglios isolados na peça cirúrgica de gastrectomia;
- Metastização ganglionar (pN - *lymph Nodes, American Joint Committee on Cancer*; Tabela 3S – Suplementos) <sup>[29]</sup>;
- Caracterização do fundo peri-tumoral da mucosa gástrica antral e da mucosa do corpo em peças cirúrgicas (mucosa “normal”, gastrite crónica, gastrite atrófica, metaplasia intestinal, displasia);
- Identificação em biópsias gástricas de infeção sugestiva de *H. pylori* (ausente, ligeira, moderada, grave);
- Caracterização das biópsias gástricas de acordo com a sequência de Pelayo Correa (mucosa “normal”, gastrite crónica, gastrite atrófica, metaplasia intestinal, displasia) <sup>[30]</sup> .

O número de biópsias gástricas avaliadas para cada doente, ao longo do *follow-up*, variou entre 1 e 10 biópsias, num total de 28 amostras analisadas. De modo a documentar os antecedentes de infeção por *H. pylori* foram recolhidos os resultados

dos testes respiratórios dos doentes realizados no CHLN-HSM ao longo do *follow-up*.

Assim, com este artigo pretende-se caraterizar 6 doentes através da avaliação clínica e imunofenotípica, bem como a análise anatomopatológica de biópsias gástricas e peças cirúrgicas de gastrectomia.

## 3. Resultados

### 3.1 Apresentação Clínica e Imunológica de doentes com ICV e Adenocarcinoma Gástrico

Foram analisados os processos de 6 doentes com ICV com diagnóstico de adenocarcinoma gástrico ao longo da sua história, correspondendo a 9,5% do total de doentes com ICV acompanhados no CIDP desde 2004. Esta amostra é constituída, equitativamente, por doentes de ambos os sexos, leucodérmicos, com idades compreendidas entre os 29 e 60 anos (idade média de 43,3 anos) – Tabela 1 (Apêndices).

As primeiras manifestações de ICV destes doentes foram diversas, incluindo infeções respiratórias de repetição e/ou infeções gastrointestinais (em 5 e 3 doentes, respetivamente), meningite (2 doentes) e anemia (2 doentes), reportadas com uma idade média de 9,3 anos (entre 1 e 17 anos). O diagnóstico de ICV realizou-se em média aos 20,7 anos (entre 16 e 28 anos), sendo a diferença entre a idade nos primeiros sintomas de ICV e a idade de diagnóstico, designada neste estudo como “Atraso no diagnóstico de ICV”, variável entre 2 anos (doentes 2 e 4) e 20 anos (doentes 1 e 6).

Ao longo da sua evolução, estes doentes apresentaram complicações contempladas nas 5 categorias identificadas por Chapel *et al.*, 2008 (Tabela 2 - Apêndices) [2]. Todos os doentes tiveram infeções respiratórias e gastrointestinais, tendo ocorrido septicémia em 3 casos. Nos 6 doentes encontraram-se alterações laboratoriais/clínicas compatíveis com síndrome de má absorção, sendo categorizados no subtipo clínico enteropatia. No que se refere às complicações autoimunes, 4 doentes desenvolveram anemia hemolítica, em 2 doentes observou-se trombocitopenia e em um doente alopecia universal, psoríase ou pancreatite autoimune. Ao nível das complicações associadas a infiltração linfocítica policlonal, todos os doentes desenvolveram esplenomegália, 5 doentes hepatomegália, 3 doentes adenopatias, 2 doentes hiperplasia nodular linfoide e 1 doente hiperplasia nodular regenerativa. Em 2 doentes com diarreia crónica encontraram-se aspetos histológicos de infiltrados linfocitários, compatíveis com doença inflamatória intestinal (DII) associada à ICV. No doente 5, em simultâneo com a neoplasia gástrica, foi diagnosticada uma neoplasia hepática

primária síncrona, não especificada. Relativamente à categoria de “Outros achados clínicos” destacamos a presença de bronquiectasias em todos os doentes e 3 doentes com hipersensibilidade medicamentosa e pansinusite crónica. Todos os doentes iniciaram terapêutica substitutiva com Imunoglobulina G polivalente por via endovenosa desde o diagnóstico. À data do estudo, 2 doentes tinham falecido, com 40 e 45 anos (doentes 3 e 5, respetivamente), sendo o tempo médio de *follow-up* no CIDP de 5,7 anos para o conjunto dos 6 doentes.

Todos os doentes apresentavam diminuição da concentração sérica de IgG, IgM e IgA à data do diagnóstico ICV, com exceção da doente 1, com IgM sérica normal (Tabela 3 – Apêndices).

Salienta-se a linfopenia total em metade dos doentes, com contagens linfocitárias inferiores a 1000 células/ $\mu$ L (doentes 1, 2 e 4). O estudo imunofenotípico mostrou resultados muito diversos. Destacam-se frequências muito baixas de Células B (CD19+) em todos os doentes, à exceção do doente 5 (17,6%; 322 células/ $\mu$ L), e frequências muito aumentadas de células com baixa expressão de CD21 (CD21<sup>lo</sup>) nos doentes 2, 4, 5 e 6. No que diz respeito à avaliação imunofenotípica dos doentes, segundo a classificação *EUROclass*, as doentes 1 e 3 foram categorizadas como “B-”, os doente 2 e 4 como “B+; SmB+; Tr<sup>norm</sup>; 21<sup>lo</sup>” e “B+; SmB+; 21<sup>lo</sup>”, respetivamente, o doente 5 com “B+; SmB-; Tr<sup>norm</sup> 21<sup>lo</sup>” e doente 6 como “B+; SmB-; Tr<sup>hi</sup> 21<sup>lo</sup>”. Em relação às células T, referimos frequências de células CD4+ compreendidas entre 25,6% (doente 6 - 317 células/ $\mu$ L) e 71,8% (doente 3 - 1163 células/ $\mu$ L), apresentando 2 doentes uma diminuição da frequência de células *naive*.

### **3.2 Caracterização histológica e evolução de Adenocarcinoma Gástrico em doentes com ICV**

Em média, o diagnóstico de adenocarcinoma gástrico foi realizado aos 40,5 anos (entre os 28 e os 60 anos), sendo a diferença temporal média entre estes diagnósticos de 19,8 anos (entre 7 e 38 anos), conforme explicitado na Tabela 4 (Apêndices).

Relativamente a possíveis fatores de risco para adenocarcinoma gástrico, constatou-se nos doentes 2, 4 e 5 referência a consumos tabágicos; em todos os doentes

observaram-se infeções por microrganismos pouco frequentes na população em geral; nos doentes 1, 2 e 3 excisaram-se pólipos gástricos; e nos doentes 1 e 2 identificou-se gastrite atrófica em biópsias anteriores ao diagnóstico.

Em todos os doentes, ao longo do seu *follow-up*, identificou-se, em pelo menos uma ocasião infeção com *H. pylori*, comprovada em biópsia gástrica e/ou teste respiratório, exceção feita à doente 1. Nesta doente, em particular, verificou-se uma infeção por *EBV*.

Em nenhum dos doentes se encontrou referência a história familiar de adenocarcinoma gástrico ou polipose adenomatosa, doença de Ménétrier, história de exposição ocupacional a carvão, níquel ou borracha, obesidade ou cirurgia gástrica prévia.

Os aspetos histológicos das peças de gastrectomia total e das biópsias gástricas com diagnóstico de adenocarcinoma foram muito diversos e apresentam-se na Tabela 4 (Apêndices). Verificámos que na nossa amostra, a localização mais frequente das neoplasias foi na região do antro (4 casos - 67%), face a 33% (2 casos) no corpo gástrico.

Relativamente aos aspetos histológicos, as neoplasias identificadas nos 6 doentes não apresentaram características homogéneas entre si, quer aplicando a classificação OMS (2010), quer pela classificação de Laurén (1965) (vide Tabela 4 – Apêndices). Com a classificação Ming (1977) aplicada nas peças de gastrectomia dos doentes 1 a 4, identificámos duas neoplasias gástricas do tipo infiltrativo, uma neoplasia expansiva e uma outra não classificável (por ter um padrão misto).

Quanto ao grau de diferenciação celular (neoplasias do subtipo intestinal ou misto), os doentes 1, 3 e 6 apresentavam adenocarcinomas moderadamente diferenciados e o doente 5 carcinoma pouco diferenciado.

No que diz respeito à classificação pTN para gastrectomias (*American Joint Committee on Cancer*, Tabela 3S - Suplementos), todos os doentes foram classificados como pT1N0 (2 doentes pT1aN0), com exceção da doente 3 cuja classificação foi pT2N0, não tendo sido observadas imagens sugestivas de invasão (vascular, linfática, venosa e perineural) ou margens cirúrgicas invadidas por tecido neoplásico. O número total de

gânglios isolados e sem doença metastática (N0) encontrou-se compreendido entre 17 e 79 gânglios.

Na caracterização do fundo histológico peri-tumoral foram identificadas alterações como metaplasia intestinal no doente 2 e 3 e áreas displásicas no doente 1 e 4. Na avaliação da restante mucosa do estômago em peças de gastrectomia, particularmente em áreas do corpo e do antro, observou-se gastrite crónica na doente 1 e 3, metaplasia intestinal no doente 2 e displasia na doente 4.

No caso do doente 2 (Figura 1 – Apêndices) pode observar-se histologicamente uma área neoplásica que invade a mucosa, mas sem comprometimento da submucosa (Figura 1a. – Apêndices), que se caracteriza por células pouco coesas, com aspeto em anel de sinete, ladeado por glândulas com alterações de metaplasia intestinal (Figura 1b. e 1c. – Apêndices). Através da marcação imuno-histoquímica com pancitoqueratinas AE1/AE3, podemos observar uma marcação epitelial (neoplásica e “normal”) e uma lâmina própria com alguns linfócitos dispersos e pobre em plasmócitos, conforme esperado em doente com ICV (Figura 1d. – Apêndices).

Quanto ao estadiamento da doença gástrica destes doentes (TNM - *American Joint Committee on Cancer*, Tabela 3S - Suplementos), classificou-se o doente 1 e 2 como pT1aN0M0, a doente 3 como pT2N0Mx, a doente 4 como pT1N0M0, o doente 5 como cT4NxMx e o doente 6 como cT4aN+M1.

A evolução da doença neoplásica gástrica destes doentes encontra-se referenciada na Figura 2 (Apêndices). Nos doentes 1, 2, 3 e 4 apenas foi realizada gastrectomia, tendo a doente 3 falecido 6 meses após esta intervenção, na sequência de sépsis. Nos doentes 1, 2 e 4 não se observaram recidivas tumorais até à data, estando em *follow-up* há 24, 63 e 139 meses, respetivamente. No caso da doente 4, a gastrectomia ocorreu antes da sua referenciação no CIDP. O doente 5 faleceu 3 meses após o diagnóstico de adenocarcinoma gástrico por complicações secundárias a neoplasia hepática síncrona, anteriormente referenciada, não tendo sido submetido a qualquer intervenção terapêutica oncológica ou cirúrgica. O doente 6 encontra-se atualmente sob terapêutica *Trastuzumab*, com intenção paliativa, não tendo realizado gastrectomia.

### **3.2.1 Alterações histológicas prévias ao diagnóstico de Adenocarcinoma Gástrico**

Para além das biópsias e das peças de gastrectomia com diagnóstico de adenocarcinoma, foram ainda avaliadas biópsias gástricas prévias, realizadas ao longo do seguimento dos doentes (Figura 3 – Apêndices). Como referido anteriormente, foram observados nos doentes 2 a 6 aspetos histológicos sugestivos de infeção por *H. pylori*, sugerindo colonização grave (doentes 2 e 3), moderada (doente 5) ou ligeira (doente 4).

Ao longo do *follow-up*, no CHLN-HSM e nas instituições hospitalares referenciadoras dos doentes 1 e 4, foi possível documentar a progressão das alterações histológicas da mucosa gástrica, por vários estadios da sequência de Pelayo Correa (1968) (Figura 3 – Apêndices). Foram observados na doente 1 os estadios de gastrite crónica, gastrite atrófica, displasia e adenocarcinoma. No doente 2 verificaram-se os estadios de gastrite atrófica, metaplasia intestinal, displasia e adenocarcinoma. Na doente 3 identificaram-se os estadios de metaplasia intestinal e adenocarcinoma. Na doente 4 foram referenciados os estadios de gastrite crónica e adenocarcinoma. No doente 5 foram observados os estadios de gastrite atrófica, metaplasia intestinal e adenocarcinoma.

Desde a identificação da primeira biópsia gástrica com alterações morfológicas, nos doentes 1 a 5, até ao diagnóstico de adenocarcinoma, verificou-se um intervalo máximo de 120 meses (doente 4) e mínimo de 43 meses (doente 3), com uma média de 86 meses.

## 4. Discussão

Neste trabalho identificámos uma idade média de diagnóstico de ICV de 20,3 anos e de atraso de diagnóstico de 9,3 anos. Em todos os doentes observámos a existência de manifestações clínicas contempladas em 5 categorias fenotípicas. O diagnóstico de Adenocarcinoma gástrico realizou-se em média os 40,5 anos, 19,8 anos após o diagnóstico de ICV, existindo uma enorme diversidade de subtipos histológicos, alguns deles associados a infeção prévia por *H. pylori*, gastrite atrófica ou gastrite crónica.

Neste estudo observou-se que os 6 doentes em análise desenvolveram os primeiros sintomas de ICV com uma idade média de 9,3 anos, mais precocemente do que a idade média de início de sintomas no coorte do CIDP ( $18,4 \pm 15$  anos) e em algumas séries internacionais <sup>[31]</sup>. O estudo multicêntrico *EUROclass* (2008) identificou uma idade média de  $27 \pm 17$  anos, e Chapel *et al.* (2008) descreve uma média de 26,3 anos <sup>[2,11]</sup>. As diferenças entre coortes podem ser explicadas pela grande heterogeneidade clínica da ICV, pela baixa especificidade dos sintomas iniciais desta doença e pela metodologia retrospectiva dos estudos <sup>[9]</sup>. No entanto, relativamente ao coorte do CIDP, o facto destes 6 doentes terem um início de sintomas mais precoce poderá refletir alguma particularidade do subgrupo de doentes que evoluem para adenocarcinoma gástrico. Quanto ao atraso no diagnóstico de ICV, noutros coortes esta demora pode chegar até aos 6-8 anos <sup>[2,9,11]</sup>. No nosso estudo obtivemos um atraso médio de 11,3 anos, semelhante ao encontrado para o total do coorte (13,9 anos) <sup>[31]</sup>.

As manifestações clínicas de ICV podem ser muito díspares <sup>[2,11]</sup>. No nosso estudo constatámos que os 6 doentes em análise, devido à sua diversidade de sintomas e sinais, eram classificáveis nas 5 categorias descritas anteriormente. Em contraste, Chapel *et al.* (2008) verificaram que 83% dos doentes possuíam critérios para a sua categorização em um destes fenótipos e que 12,6% eram integrados em 2 categorias fenotípicas <sup>[2]</sup>.

A componente infecciosa corresponde a uma das mais frequentes e precoces manifestações de ICV. No nosso estudo os doentes apresentaram vários episódios de

infecções respiratórias, com pelo menos um episódio de pneumonia em todos os doentes, com exceção da doente 1. Também foram documentados em todos os doentes episódios de diarreia crónica com isolamentos de *Giardia lamblia*, *Salmonella typhimurium* ou *Campylobacter jejuni*. Isolaram-se ainda outros agentes infecciosos, nomeadamente, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae carbapenemase*, *Mycobacterium tuberculosis* ou *Campylobacter spp* multirresistente. Nos doentes 1, 2 e 3 foi ainda diagnosticada septicémia.

No nosso estudo observámos síndrome de má absorção em todos os doentes, inserindo-se, assim, na categoria enteropatia.

Identificámos 4 doentes com anemia hemolítica, 2 com trombocitopenia e 1 com alopecia, psoríase e pancreatite autoimune. As complicações autoimunes observam-se, frequentemente, em 30% dos doentes com ICV, sendo a trombocitopenia autoimune e a anemia hemolítica as mais incidentes, com frequências de 10-12% e 5%, respetivamente <sup>[5]</sup>.

No que diz respeito às complicações associadas à infiltração linfocítica policlonal, constatámos que todos os doentes desenvolveram esplenomegália, 3 doentes adenopatias e 2 doentes hiperplasia nodular linfoide. No estudo de Chapel *et al.* (2008), a incidência de esplenomegália foi elevada, afetando 30/336 doentes; na hepatomegália observaram-se 9/336 doentes e 15/336 na linfadenopatia persistente <sup>[2]</sup>.

No doente 5, de modo síncrono com esta patologia, surgiu uma neoplasia hepática primária não especificada. Os carcinomas hepatocelulares de progressão rápida já foram descritos em ICV, sem doença hepática descrita previamente <sup>[7]</sup>. Quanto à categoria de “outros achados clínicos”, destacamos o facto de todos os doentes deste estudo terem desenvolvido bronquiectasias. Esta patologia resulta de sequelas inerentes a múltiplas infeções respiratórias, estando associada a mau prognóstico <sup>[2,32]</sup>.

O estudo imunofenotípico dos doentes com ICV e adenocarcinoma gástrico revelou uma maior frequência de indivíduos com frequência muito baixa de células B ou com elevada frequência de células com baixa expressão de CD21.

No estudo levado a cabo por Varandas *et al.* (2016), com 52 doentes pertencentes ao coorte de ICV do CIDP, 6 doentes (11,5%) foram classificados *EUROclass* “B-”, face aos 33,3% (2 doentes) observados no nosso estudo <sup>[31]</sup>. Verificaram ainda que, em doentes com imunofenótipo “B+” (46), 59% (10) eram do subtipo “B+; SmB+; 21<sup>lo</sup>”, face a 2 casos observados no nosso estudo, e 41% (7) eram do subtipo “B+; SmB+; 21<sup>nom</sup>”, perfil não identificado neste estudo. Em 2 doentes salienta-se baixa frequência de células *naive* CD4.

Os doentes com IDP têm um risco aumentado para o desenvolvimento de todos os tipos de neoplasias, face à população geral (1,42-1,6 vezes,  $p < 0,001$ ) <sup>[33]</sup>. Na ICV, apesar do linfoma ser a neoplasia mais comum, a neoplasia do estômago tem um risco aumentado, face à população em geral <sup>[16,33,34]</sup>. No entanto, para outros autores, este risco é superior, podendo estar compreendido entre 10,3 a 47 vezes <sup>[7,18,20,21]</sup>.

Em Portugal, a neoplasia gástrica é ainda a 5ª neoplasia mais frequente e a 3ª neoplasia com maior índice de mortalidade, o que torna Portugal um país de moderado a alto risco <sup>[35,36,37,38,39,40,41]</sup>.

No presente estudo foram identificados 6 doentes com adenocarcinoma gástrico num universo de 63 doentes com ICV do coorte do CIDP, o que corresponde a 9,5%. De Petri e colaboradores (2014) identificaram 6 doentes com ICV e adenocarcinoma gástrico, entre 5793 doentes com adenocarcinoma e 495 doentes com ICV, correspondendo a 1,21% do seu coorte ICV <sup>[42]</sup>.

No nosso estudo, verificámos que os doentes desenvolveram adenocarcinoma gástrico com uma idade média de 40,5 anos, sendo o tempo médio entre o diagnóstico de ICV e o diagnóstico de Adenocarcinoma gástrico de 19,8 anos. Os nossos resultados apontam para uma idade média inferior, face a casos da literatura, que mencionam idades médias de diagnóstico de adenocarcinoma compreendidas entre os 46,3-50 anos <sup>[8,18,42]</sup>. Estes valores são ainda mais discrepantes face à idade de diagnóstico de adenocarcinoma gástrico na população em geral (67 anos, e no caso específico da população portuguesa de 60-65,6 anos para neoplasias gástricas não-cárdia) <sup>[8,40,43]</sup>. Outros estudos também referem que o adenocarcinoma em contexto de ICV é mais

frequente no sexo masculino, todavia, neste estudo não objetivámos nenhuma diferença significativa entre género [8,18,42].

O processo de carcinogénese gástrica desenvolve-se por múltiplas etapas, correspondendo, na sua génese, a um processo multifatorial [44,45]. Vários fatores de risco foram descritos na população como associados a neoplasias gástricas. Estes incluem características não modificáveis do indivíduo, como género masculino (rácio 2:1), idade mais avançada, predisposição genética/familiar, grupo sanguíneo tipo A, história de infeção por *EBV* (5-16%), cirurgia gástrica prévia ou exposição a radiação [35,45]. Como fatores de risco modificáveis destacam-se a infeção por *H. pylori* (risco relativo - RR 2-9 vezes), anemia perniciosa (RR 2,5-5 vezes), dieta rica em sal (RR 1,68), em produtos processados ou ricos em compostos nitrosados (RR 1,41), hábitos tabágicos (RR 1,62 no sexo masculino e 1,20 no sexo feminino, em tumores da cárdia e não-cárdia), área geográfica, baixo nível socioeconómico, estilos de vida e obesidade (IMC 25-30Kg/m<sup>2</sup> – RR 1,4; IMC >30 kg/m<sup>2</sup> – RR 2,06 em neoplasias gástricas não-cárdia) [36,41]. Em oposição, a ingestão de uma dieta rica em fruta fresca e vegetais parece associar-se a um efeito protetor (RR 0,82), sobretudo na ausência de infeção por *H. pylori* [46].

Apesar do papel da infeção por *H. pylori*, dos hábitos alimentares, do estilo de vida e da componente genética (até 10%) estarem bem documentados para a população em geral, a sua implicação na ICV está pouco estudada [41,47]. No estudo de Dhalla *et al.* (2011), com 116 doentes com ICV, a infeção com *H. pylori* e a anemia perniciosa parecem ter um valor preditivo positivo no risco de desenvolvimento de neoplasia gástrica, com RR de 10 vezes [20]. Para Mortaz *et al.* (2016) e Gangemi *et al.* (2015), dados similares foram obtidos [6,7]. Já para Salzer *et al.* (2012), o risco aumentado de neoplasias em ICV pode estar associado a alterações imunitárias subjacentes à doença, à exposição a microrganismos potencialmente carcinogénicos (*H. pylori* e *EBV*) e/ou a alterações nos mecanismos de regulação celular [5].

No nosso estudo não identificámos uma relação direta com alguns fatores de risco inicialmente propostos para a cancro gástrico na população em geral, nomeadamente: história familiar de adenocarcinoma gástrico, polipose adenomatosa familiar, doença de Ménétrier, história de exposição ocupacional (carvão, níquel, borracha), obesidade

ou cirurgia gástrica prévia. No entanto, verificámos que todos os doentes tiveram infeções por microrganismos pouco frequentes na população em geral. No caso dos doentes 1, 2 e 3 foram observados pólipos gástricos e nos doentes 1 e 2 alterações histológicas de gastrite atróficas em biópsias gástricas.

Constatámos que em todos os doentes deste estudo (com exceção da doente 1), ao longo do seu *follow-up* (endoscopia digestiva alta e biópsia gástrica), foi documentada, em pelo menos uma ocasião, infeção com *H. pylori*. Será obviamente fundamental fazer um estudo comparativo entre estes 6 doentes e o restante coorte do CIDP, avaliando taxas de infeção por *H. pylori* e restantes fatores de risco. Todavia, em Portugal, 99,5% dos doentes com sintomas de dispepsia estavam infetados por *H. pylori* <sup>[48]</sup>.

Na doente 1 verificou-se uma infeção prévia por *EBV*, que frequentemente está associada à etiologia de 5-10% dos cancros gástricos <sup>[45,49]</sup>. Em Portugal, as neoplasias gástricas associadas a infeções por *EBV* correspondem a 8,4%, com uma incidência maior nos indivíduos do sexo masculino e em determinados subtipos histológicos, como carcinoma medular, carcinoma adenoescamoso, adenocarcinoma tubular, carcinomas mistos e carcinoma pouco coeso <sup>[35]</sup>. Existe uma longa associação entre infeção por *EBV*, *H. pylori* e neoplasia gástrica <sup>[50]</sup>. No entanto, a sinergia entre o *H. pylori* e o *EBV* é pouco esclarecida. Para Ribeiro *et al.* (2017), a infeção pelo *EBV* pode representar um evento tardio após a infeção pelo *H. pylori*, parecendo existir um efeito antagonista entre ambos, estando as neoplasias gástricas – *EBV* associadas a melhor prognóstico <sup>[35]</sup>. Todavia, para Nogueira *et al.* (2017), cujos resultados identificaram 90,2% de DNA - *EBV* em amostras portuguesas de neoplasia gástrica, em oposição ao grupo controlo (27,3%), a infeção por *H. pylori* e *EBV* parecem ter um efeito sinérgico no processo inflamatório e de carcinogénese da mucosa gástrica <sup>[37]</sup>. Pela importância crescente da infeção por *EBV*, esta foi contemplada na nova classificação molecular de neoplasias gástricas <sup>[35,49]</sup>.

A via da carcinogénese do adenocarcinoma gástrico não se encontra totalmente esclarecida, contudo parece existir um conjunto de fenómenos que progressivamente levam a alterações crónicas das células da mucosa gástrica induzidas pelo *H. pylori*, por

fatores ambientais ou por fenómenos epigenéticos [47,51,52,53,54]. Este conjunto de alterações, designado por “Sequência de Correa”, corresponde a uma cascata de alterações histológicas que se sucedem, desde mucosa “normal” » gastrite crónica » gastrite atrófica » metaplasia intestinal » displasia » adenocarcinoma [51,30,53]. Alguns autores sugerem que as categorias de adenoma e neoplasias gástricas superficiais também podem ser adicionadas à sequência inicialmente proposta por Correa: mucosa “normal” » gastrite crónica » gastrite atrófica » metaplasia intestinal » adenoma » displasia » neoplasias gástricas superficiais » adenocarcinoma [53,55].

A sequência morfológica que contempla a gastrite atrófica e a metaplasia intestinal origina, frequentemente, o adenocarcinoma do subtipo intestinal, de acordo com a classificação de Laurén [55]. A gastrite atrófica, a metaplasia intestinal e a displasia estão associadas a riscos de progressão para neoplasia de 0-1,8%, 0-10% e 0-73% por ano, respetivamente [39,54]. No estudo de Zullo *et al.* (1999), numa amostra de 34 doentes com ICV e sintomas de dispepsia, identificaram-se 14 doentes com infeção por *H. pylori*. Dentro deste grupo constataram-se diferentes estadios morfológicos da sequência de Correa: 11 possuíam gastrite crónica ativa, 7 gastrite atrófica, 1 metaplasia intestinal, 1 displasia e um outro adenocarcinoma do tipo intestinal [8,21].

A erradicação de *H. pylori* parece diminuir consideravelmente a incidência de cancro gástrico (RR - 0,65) [41,45,52]. Todavia, segundo Tan *et al.* (2015), este efeito observa-se sobretudo na úlcera gástrica e na gastrite atrófica, mas não na metaplasia intestinal [45]. No caso do adenocarcinoma difuso (classificação de Laurén), a condição pré-neoplásica subjacente mais comum é a gastrite não atrófica por *H. pylori* [55]. Neste caso, o risco de progressão neoplásica é de 1% após 7 anos ( $\approx 0,2\%$ /ano) [39]. Os dois subtipos histológicos da classificação de Laurén estão associados a infeção por *H. pylori*, sendo a sequência inicialmente proposta por Correa não obrigatória, nem fixa, para todos os tipos de neoplasias gástricas [41,45].

No nosso estudo analisámos 28 relatórios histológicos de biópsias gástricas, verificando que, com exceção da doente 1, todos os doentes evidenciavam colonização por *H. pylori* em pelo menos uma biópsia, com gravidade variável. Nos doentes 2, 3 e 5, tratados para infeção do *H. pylori*, não se observou *H. pylori* em biópsias subsequentes. Independentemente do tratamento da infeção *H. pylori*, os 6 doentes

evoluíram para adenocarcinoma gástrico. No caso do doente 2, a terapêutica da infeção por *H. pylori* ocorreu entre o estadio de gastrite atrófica e metaplasia intestinal e nos doentes 3 e 5 entre metaplasia intestinal e adenocarcinoma. Leone *et al.* (2018), sugerem que a utilização de antibioterapia contra *H. pylori* na ICV, sobretudo em doentes sem gastrite atrófica, poderá prevenir a evolução neoplásica<sup>[54]</sup>.

Os 6 doentes analisados no presente estudo apresentaram tumores com características histológicas diversas. Nas biópsias destes doentes foi observada escassez de plasmócitos, conforme esperado na ICV e reportado por outros autores<sup>[7,22,42]</sup>.

Quanto à classificação da OMS (2010) encontramos 2 diagnósticos de adenocarcinoma pouco coeso, 1 adenocarcinoma mucinoso, 1 adenocarcinoma túbulo-papilar, 1 adenocarcinoma misto e 1 carcinoma indiferenciado. No que diz respeito à classificação de Laurén (1965) observámos: dois adenocarcinomas do tipo intestinal (33,3%), dois adenocarcinomas do tipo difuso (33,3%) e dois adenocarcinomas do tipo indeterminado, sendo um dos casos do tipo misto (33,3%). Os nossos dados distinguem-se dos obtidos por De Petris *et al.* (2014), que identificou 6 doentes com adenocarcinoma do tipo intestinal-tubular, moderadamente a bem diferenciado em todos os doentes, com 2 pequenas áreas de carcinoma em anel de sinete num deles<sup>[42]</sup>.

Nos estudos da população portuguesa em geral, os adenocarcinomas de tipo intestinal correspondem a 44-50%, 29,3% a adenocarcinomas do tipo difuso e 20,7% do tipo indeterminado e na população mundial - 54% do tipo intestinal, 32% do tipo difuso e 15% do tipo indeterminado<sup>[40,43,44]</sup>.

As diferenças encontradas ao nível da caracterização tumoral entre o nosso coorte e o de De Petris *et al.* (2004) poderá sugerir que os nossos doentes têm fatores de risco diferentes, face àquela população no Arizona<sup>[42]</sup>. Uma vez que, na população em geral, o adenocarcinoma do tipo difuso está mais associado a idades jovens e a um impacto genético maior no processo de carcinogénese relativamente aos fatores ambientais, preponderantes no adenocarcinoma do tipo intestinal, os nossos resultados poderão sugerir um risco genético aumentado para neoplasias gástricas no nosso coorte, em detrimento de condições ambientais.

Como limitações e viés inerentes à realização do nosso estudo, para além das dificuldades inerentes à metodologia retrospectiva, referimos o facto da amostra ser muito pequena, e a não reavaliação anatomopatológica das lâminas histológicas de biópsias e peças cirúrgicas, de modo a uniformizar os resultados obtidos.

Na caracterização do fundo histológico peri-tumoral verificámos que, em todos as peças de gastrectomia, existiam áreas adjacentes ao tumor com metaplasia e displasia. Constatámos ainda que, na restante mucosa de estômago avaliada (antro e corpo), estas transformações histológicas também se desenrolavam em maior ou menor grau, com as mesmas alterações da região peri-tumoral ou a montante na sequência de Correa. Com esta avaliação apurámos que a evolução tumoral é um *continuum* e que as várias regiões do estômago podem ser afetadas, mesmo sem uma proximidade direta com a área tumoral.

Os resultados do nosso estudo reforçam a enorme importância deste problema no seguimento de doentes com ICV pela sua elevada frequência, morbidade e mortalidade. A comparação entre doentes com adenocarcinoma gástrico com e sem ICV poderá ser igualmente útil à identificação dos principais fatores de risco no contexto da população portuguesa. Encontra-se publicado na literatura um protocolo de vigilância de alterações histológicas em biópsias gástricas para doentes com ICV, recomendando a periodicidade de avaliação endoscópica nestes doentes de 5 em 5 anos, no caso de gastrite crónica, EDA de 3 em 3 anos, se gastrite atrófica, EDA 1-3 anos, caso se verifique alterações de metaplasia intestinal ou de 6-12 meses em displasia <sup>[54]</sup>. A vigilância da infeção por *H. pylori* em fase precoce / assintomática deverá ser implementada sistematicamente, recorrendo a método endoscópico e a pesquisa em ar expirado. O seguimento prospetivo do coorte, a caracterização clínica e imunológica exaustiva e o estudo genético dos doentes afetados, em comparação com restante coorte, permitirá contribuir para a identificação de indivíduos de maior risco e aferir protocolos de seguimento /terapêuticas personalizadas.

## 5. Conclusão

---

Com este estudo confirmámos que os doentes com ICV são uma população de risco para o desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico. Verificámos que no coorte em avaliação, este risco é muito aumentado, com 9,5% dos doentes com ICV a desenvolver esta neoplasia. Em média observámos, na amostra de 6 doentes, idades de diagnósticos de ICV e de manifestação dos primeiros sintomas da doença (ICV) inferiores a outros estudos e aos dados do restante coorte, com um valor médio de 20,7 anos e 9,3 anos, respetivamente. Também encontramos uma idade de diagnóstico de adenocarcinoma mais jovem com idade média de 40,5 anos. Os 6 doentes apresentavam manifestações clínicas e caracterização imunológica diversas, com múltiplas complicações não infecciosas -autoimunes e associadas a proliferação linfocítica policlonal. Na indagação de possíveis fatores de risco constatámos, em todos os doentes do estudo, infeções pouco frequentes na população em geral. Outros fatores possivelmente atribuíveis foram pólipos gástricos, gastrite atrófica, infeção por *H. pylori* e *EBV*.

Em oposição a outros estudos, os tipos de adenocarcinoma observados foram bastante diversos, sendo que em todos existiram alterações morfológicas na região peri-tumoral e em outras áreas da mucosa do estômago. Quanto ao processo de carcinogénese sugerido na sequência de Correa, constatámos que na ICV esta sequência não é estanque, nem envolve obrigatoriedade de determinados estadios de alterações morfológicas nos vários subtipos de adenocarcinoma.

Sugerimos que o impacto genético nestes doentes poderá estar aumentado face a fatores ambientais, todavia esta hipótese necessita de confirmação. Assim, estes resultados colocam novas perguntas para estudos futuros, nomeadamente o impacto da avaliação genética e molecular na categorização destes doentes. Também achamos pertinente a avaliação destas neoplasias em doentes com ICV inseridas no contexto da população portuguesa (risco moderado a alto), sobretudo devido à grande discrepância de resultados obtidos face aos subtipos de adenocarcinomas identificados.

## 6. Agradecimentos

---

- Laboratório de Imunologia Clínica – Instituto de Medicina Molecular e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.
- Serviço de Imuno-Alergologia do Centro Hospitalar de Lisboa Norte.
- Dr<sup>a</sup>. Alexandra Pignatelli – Serviço de Anatomia Patológica do Centro Hospitalar de Lisboa Norte.
- Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

## 7. Referências Bibliográficas

---

1. Picard, C., Gaspar, H., Al-Herz, W., Bousfiha, A., Casanova, J., Chatila, T., Sullivan, K. (2018). International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *Journal of Clinical Immunology*, 38(1), 96-128.
2. Chapel, H., Lucas, M., Lee, M., Bjorkander, J., Webster, D., Grimbacher, B., Hammarstrom, L. (2008). Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes, *Blood*, 112, 2, 277–287.
3. ESID - European Society for Immunodeficiencies. (2014). Registry: Common Variable Immunodeficiency (CVI) diagnosis criteria; *ESID Database statistics*. Recuperado, em outubro de 2017, de <https://esid.org/Working-Parties/Registry/ESID-Database-Statistics>.
4. Ameratunga, R., Woon, S. T., Gillis, D., Koopmans, W., Steele, R. (2013). New diagnostic criteria for common variable immune deficiency (CVID), which may assist with decisions to treat with intravenous or subcutaneous immunoglobulin. *Clinical and Experimental Immunology*, 174, 2, 203-211.
5. Salzer, U., Warnatz, K., Peter, H. (2012). Common variable immunodeficiency - an update. *Arthritis Research & Therapy*, 14, 223.
6. Mortaz, E., Tabarsi, P., Mansouri, D., Khosravi, A., Garssen, J., Velayati, A., Adcock, I. (2016). Cancers Related to Immunodeficiencies: Update and Perspectives. *Frontiers in Immunology*, 7, 365.
7. Gangemi, S., Allegra, A., Musolino, C. (2015). Lymphoproliferative disease and cancer among patients with common variable immunodeficiency. *Leukemia Research*, 39, 4, 389-396.
8. Yap, Y., So, J. (2009). Gastric adenocarcinoma occurring in a young patient with common variable immunodeficiency syndrome. *Singapore Medical Journal*, 50, 6, 201-203.
9. Cunningham-Rundles C. (2012). The many faces of common variable immunodeficiency. *Hematology: Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012, 301-305.

10. Ameratunga, R., Brewerton, M., Slade, C., Jordan, A., Gillis, D., Steele, R., Woon, S. T. (2014). Comparison of diagnostic criteria for Common Variable Immunodeficiency Disorder. *Frontiers in Immunology*, 5, 1–9.
11. Wehr, C., Kivioja, T., Schmitt, C., Ferry, B., Witte, T., Eren, E., Peter, H. (2013). The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood*, 111, 1, 77–85.
12. Fischer, A. (2001). Primary immunodeficiency diseases: an experimental model for molecular medicine. *Lancet*, 357, 9271, 1863-9.
13. Lepiane, P., Levi Sandri, G., Macciomei, M., Ettore, G. (2017). Gastric cancer and cytomegalovirus association: an incidental diagnosis of common variable immunodeficiency. *Journal of Xiangya Medicine*, 2, 2-2.
14. Abolhassani, H., Cheraghi, T., Rezaei, N., Aghamohammadi, A., Hammarström, L. (2015). Common Variable Immunodeficiency or Late-Onset Combined Immunodeficiency: A New Hypomorphic JAK3 Patient and Review of the Literature. *J. Investig Allergol Clin Immunol*, 25, 3, 214-236.
15. Hammarström, L., Smith, C. (1999). Genetic approach to common variable immunodeficiency and IgA deficiency. In: Primary immunodeficiency diseases. A molecular and genetic approach. *Oxford University Press*, 250–62.
16. Bonilla, F., Barlan, I., Chapel, H., Costa-Carvalho, B., Cunningham-Rundles, C., Morena, M., Espinosa-Rosales, F., Tang, M., Warnatz, K. (2016). International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *Allergy Clin Immunol Pract*, 4, 1, 38–59.
17. Montin, D., Baldovino, S., Martino, S., Sciascia, S., Menegatti, E., Roccatello, D. (2013). Common Variable Immunodeficiency: a crossroads between infections, inflammation and autoimmunity. *Elsevier – Autoimmunity Reviews*, 12, 8, 796-801.
18. Mellekjær, L., Hammarström, L., Andersen, V., Yuen, J., Heilmann, C., Barington, T. (2002). Cancer risk among patients with IgA deficiency or common variable immunodeficiency and their relatives: a combined Danish and Swedish study. *Clinical and Experimental Immunology*, 130, 495-500.
19. Kinlen L., Webster, A., Bird, A. (1985). Prospective study of cancer in patients with hypogammaglobulinemia. *Lancet*, 1, 263-5.

20. Dhalla, F., da Silva, S., Lucas, M., Travis, S., Chapel, H. (2011). Review of gastric cancer risk factors in patients with common variable immunodeficiency disorders, resulting in a proposal for a surveillance programme. *Clinical and Experimental Immunology*, 165, 1, 1-7.
21. Zullo, A., Romiti, A., Rinaldi, V., Vecchione, A., Tomao, S., Aiuti, F., Luzi, G. (1999). Gastric pathology in patients with common variable immunodeficiency. *Gut*, 45, 1, 77-81.
22. Uzzan, M., Ko, H., Mehandru, S., Cunningham-Rundles, C. (2016). Gastrointestinal Disorders Associated with Common Variable Immune Deficiency (CVID) and Chronic Granulomatous Disease (CGD). *Curr Gastroenterol Rep*, 18, 4, 973-982.
23. Desar, I., Van Deuren, M., Sprong, T., Jansen, J., Namavar, F., Vandenbroucke-Grauls, C., Van Der Meer, J. (2009). Serum bactericidal activity against *Helicobacter pylori* in patients with hypogammaglobulinaemia. *Clinical and Experimental Immunology*, 156, 3, 434-439.
24. Magen, E., Waitman, D., Goldstein, N., Schlesinger, M., Dickstein, Y., Kahan, N. (2016). *Helicobacter pylori* infection in patients with selective immunoglobulin a deficiency. *Clinical and Experimental Immunology*, 184,3, 332-337.
25. Brito, D., Raimundo, A., Sousa, O., Pereira, H., Ribau, E., Afonso, L., Cabral, S., Dinis-Ribeiro, M., Henrique, R., Corso, G., Quintanilha, R., Costa, P., Santos, L. (2014). Recomendações para o diagnóstico e tratamento do adenocarcinoma gástrico (Grupo de Investigação de Cancro Digestivo). *Revista Portuguesa de Cirurgia*, 28, 45-56.
26. Berlth, F., Bollschweiler, E., Drebber, U., Hoelscher, A., Moenig, S. (2014). Pathohistological classification systems in gastric cancer: Diagnostic relevance and prognostic value. *World Journal of Gastroenterology*, 20, 19, 5679–5684.
27. Laurén P. (1965). The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. *Acta Pathol. Microbiol. Scand*, 64, 31-49.
28. Ming, C. (1977). Gastric carcinoma - A Pathobiological Classification. *Cancer*, 39, 6, 2475-2485.
29. American Joint Committee on Cancer. Amin, M., Edge, S., Greene, F., Byrd, D., Brookland, R. *American Joint Committee on Cancer. Digestive System. AJCC Cancer Staging Manual* (8<sup>a</sup> ed.). New York, NY: Springer; 2016.

30. Munoz, N., Correa, P., Cuello, C., Duque, E. (1968). Histologic types of gastric carcinoma in high- and low-risk areas. *J. Cancer*, 3, 809-818.
31. Varandas, A., Lopes da Silva, S., Sousa, A. (2016). *From immune phenotype to clinical manifestations in CVID*. Tese de Mestrado. Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa.
32. Chapel, H., Prevot, J., Gaspar, H. B., Español, T., Bonilla, F. A., Solis, L., Drabwell, J. (2014). Primary Immune Deficiencies – Principles of Care. *Frontiers in Immunology*, 5, 627.
33. Mayor, P., Eng, K., Singel, K., Abrams, S., Odunsi, K., Moysich, K., Segal, B. (2018). Cancer in primary immunodeficiency diseases: Cancer incidence in the United States Immune Deficiency Network Registry. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141, 3, 1028-1035.
34. Atalaia-Martins, C., Barbeiro, B., Marcos, P., Cotrim, I., Vasconcelos, H. (2017). Common Variable Immunodeficiency with Several Gastrointestinal Manifestations. *ACG Case Reports Journal*, 4, 4–7.
35. Ribeiro, J., Oliveira, A., Malta, M., Oliveira, C., Silva, F., Galaghar, A., Sousa, H. (2017). Clinical and pathological characterization of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas in Portugal. *World Journal of Gastroenterology*, 23, 40, 7292-7302.
36. Ferronha, I., Castro, C., Carreira, H., Bento, M., Carvalho, I., Peleteiro, B., Lunet, N. (2012). Prediagnosis lifestyle exposures and survival of gastric cancer patients: A cohort study from Portugal. *British Journal of Cancer*, 107, 3, 537-543.
37. Nogueira, C., Mota, M., Gradiz, R., Cipriano, M., Caramelo, F., Cruz, H., Leitão, M. (2017). Prevalence and characteristics of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas in Portugal. *Infectious Agents and Cancer*, 12, 1, 1-8.
38. Hayden, J., Cawkwell, L., Dixon, M., Pardal, F., Murgatroyd, H., Gray, S., Martin, I. (2000). A comparison of microsatellite instability in early onset gastric carcinomas from relatively low and high incidence European populations. *International Journal of Cancer*, 85, 2, 189-191.
39. Pimentel-Nunes, P., Libânio, D., Dinis-Ribeiro, M. (2017). Evaluation and Management of Gastric Superficial Neoplastic Lesions. *GE - Portuguese Journal of Gastroenterology*, 24, 1, 8-21.

40. Faria, G., Pinto-de-Sousa, J., Preto, J., Sousa, H., Barbosa, J., Costa-Maia, J. (2013). Three decades of clinical-pathological trends in gastric cancer: Prospective data from a Portuguese hospital. *International Journal of Surgery*, 11, 6, 472-476.
41. Ang, T., Fock, K. (2014). Clinical epidemiology of gastric cancer. *Singapore Medical Journal*, 55, 12, 621-628.
42. De Petris, G., Dhungel, B., Chen, L., Chang, Y. (2014). Gastric Adenocarcinoma in Common Variable Immunodeficiency. *International Journal of Surgical Pathology*. 22, 7, 600-606.
43. Pinto-De-Sousa, A. (2001). *Carcinoma do estômago: Diferentes localizações - perfis clínico-patológicos e prognósticos diferentes?*. Dissertação de candidatura ao grau de Doutor em Medicina. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto. Consultado através do repositório aberto online em: [https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/9607/3/4710\\_TD\\_01\\_P.pdf](https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/9607/3/4710_TD_01_P.pdf).
44. Hu, B., Hajj, N., Sittler, S., Lammert, N., Barnes, R., Meloni-Ehrig, A. (2012). Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 3, 3, 251-261.
45. Tan, P., Yeoh, K. (2015). Genetics and Molecular Pathogenesis of Gastric Adenocarcinoma. *Gastroenterology*, 149, 5, 1153-1162.
46. Bastos, J., Lunet, N., Peleteiro, B., Lopes, C., Barros, H. (2010). Dietary patterns and gastric cancer in a Portuguese urban population. *International Journal of Cancer*, 127, 2, 433-441.
47. Areia, M., Pimentel-Nunes, P., Marcos-Pinto, R., Dinis-Ribeiro, M. (2013). Gastric Cancer: An Opportunity for Prevention. *Acta Médica Portuguesa*, 26, 6, 627-629.
48. Peleteiro, B., Lunet, N., Carrilho, C., Duraes, C., Machado, J., La Vecchia, C., Barros, H. (2010). Association Between Cytokine Gene Polymorphisms and Gastric Precancerous Lesions: Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 19, 3, 762-776.
49. Birkman, E., Mansuri, N., Kurki, S., Ålgars, A., Lintunen, M., Ristamäki, R., Carpén, O. (2018). Gastric cancer: immunohistochemical classification of molecular subtypes and their association with clinicopathological characteristics. *Virchows Archiv*, 472, 3, 369-382.

50. Owen, G., Pinto, M., Retamal, I., Fernández, M., Cisternas, R., Mondaca, S., Sanchez, C., Galindo, H., Nervi, B., Ibañez, C., Armisen, R., Corvalan, A., Garrido, M. (2018). Chilean Gastric Cancer Task Force - A study protocol to obtain a clinical and molecular classification of a cohort of gastric cancer patients. *Medicine*, 97, 16.
51. Sampaio, A., Balseiro, S., Silva, M., Alarcão, A., D'Aguiar, M., Ferreira, T., Carvalho, L. (2015). Association between IL-4 and IL-6 expression variants and gastric cancer among portuguese population. *GE Portuguese Journal of Gastroenterology*, 22, 4, 143-152.
52. Latif, A., Shahin, M., Abdrabou, R., Shawqy, R., El-Ghadban, A., Arafa, H., Amer, M. (2016). Value of Additional Corpus Biopsy for Diagnosis of Helicobacter Pylori in Atrophic Gastritis. *Journal of Gastroenterology and Hepatobiliary Disorders*, 2, 1, 1-6.
53. Carrasco, G., Corvalan, A. (2013). Helicobacter pylori -induced chronic gastritis and assessing risks for gastric cancer. *Gastroenterology Research and Practice*, vol 2013.
54. Leone, P., Vacca, A., Dammacco, F., Racanelli, V. (2018). Common variable immunodeficiency and gastric malignancies. *International Journal of Molecular Sciences*, 19, 2.
55. Vauhkonen, M., Vauhkonen, H., Sipponen, P. (2006). Pathology and molecular biology of gastric cancer. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 20, 4, 651-674.

## 8. Apêndices

**Tabela 1.** Caracterização de doentes com Imunodeficiência Comum Variável e diagnóstico de Adenocarcinoma Gástrico. Inédito.

| Doente           | Sexo | Idade       | Idade dos Primeiros sintomas de ICV (anos) | Idade no Diagnóstico de ICV (anos) | Atraso de Diagnóstico de ICV (anos) | Tempo de seguimento no CIDP (anos) |
|------------------|------|-------------|--|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| 1                | F    | 29          | 1  | 21                                 | 20                                  | 5                                  |
| 2                | M    | 48          | 17   | 19                                 | 2                                   | 10                                 |
| 3                | F    | 40†         | 13   | 28                                 | 15                                  | 6                                  |
| 4                | F    | 38          | 16   | 18                                 | 2                                   | 5                                  |
| 5                | M    | 45†         | 7  | 16                                 | 9                                   | 7                                  |
| 6                | M    | 60          | 2  | 22                                 | 20                                  | 1                                  |
| <b>Média [s]</b> |      | 43,3 [10,5] | 9,3 [7]                                    | 20,7 [4,2]                         | 11,3 [8,3]                          | 5,7 [2,9]                          |
| <b>Mediana</b>   |      | 42,5        | 10   | 20                                 | 12                                  | 5,5                                |

**Legenda:** CIDP – Centro de Imunodeficiências Primárias; ICV – Imunodeficiência Comum Variável; F – Sexo Feminino; M – Sexo Masculino; † - Idade da Morte; s – desvio-padrão amostral;

**Tabela 2.** Caracterização Clínica em Doentes com Imunodeficiência Comum Variável e Diagnóstico de Adenocarcinoma Gástrico. Inédito.

| Doente | Infeção - Sem Outras Complicações  | Enteropatia               | Complicações Autoimunes   | Complicações Infiltração Linfocítica Policlonal   | Neoplasias               | Outros Achados Clínicos  |
|--------|--|---------------------------|---|---|--------------------------|--|
| 1      | - Infeções Respiratórias e Gastrointestinais<br>- Septicémia   | - Síndrome de Má Absorção | - Trombocitopenia<br>- Anemia hemolítica<br>- Leucopenia<br>- Doença Celíaca<br>- Pancreatite autoimune | - Esplenomegália<br>- Hepatomegália<br>- Sarcoidose   | -Adenocarcinoma Gástrico | - Bronquiectasias<br>- HTA<br>- Oligomenorreia<br>- Osteoporose<br>- Status pós-colecistectomia (litiase)<br>- Proteinúria recorrente (Acidose tubular renal)  |
| 2      | - Infeções Respiratórias e Gastrointestinais<br>- Septicémia   | - Síndrome de Má Absorção | - Trombocitopenia<br>- Anemia hemolítica<br>- Leucopenia<br>- Psoríase                                  | - Esplenomegália<br>- Hepatomegália<br>- DII associada a ICV  | -Adenocarcinoma Gástrico | - Bronquiectasias<br>- Pansinusite crónica<br>- Hipersensibilidade medicamentosa<br>- Status pós-hermioplastia inguinal bilateral<br>- Síndrome depressivo   |
| 3      | - Infeções Respiratórias e Gastrointestinais<br>- Septicémia<br>- Tuberculose (Abdominal Vs Óssea ?) | - Síndrome de Má Absorção | - Vasculite de pequenos vasos   | - Esplenomegália<br>- Hepatomegália<br>- DII associada a ICV<br>- Hiperplasia Nodular linfóide intestinal<br>- Hiperplasia Nodular regenerativa | -Adenocarcinoma Gástrico | - Bronquiectasias<br>- Pansinusite crónica<br>- HTA<br>- Hérnia crural<br>- Osteoporose/ Fraturas osteoporóticas<br>- Hiperparatiroidismo secundário a hipocalcémia<br>- Hipertensão Portal<br>- Patologia Hemorroidária<br>- Ansiedade Crónica<br>- Cesariana (após septicémia) |

| Doente | Infeção - Sem Outras Complicações            | Enteropatia               | Complicações Autoimunes | Complicações Infiltração Linfocítica Policlonal   | Neoplasias   | Outros Achados Clínicos   |
|--------|--|---------------------------|-------------------------|---|--|---|
| 4      | - Infeções Respiratórias e Gastrointestinais | - Síndrome de Má Absorção | - Alopecia              | - Esplenomegália<br>- Linfadenopatia Cervical<br>- Hiperplasia nodular linfóide do Íleon                                    | -Adenocarcinoma Gástrico                                   | - Bronquiectasias<br>- Hipersensibilidade medicamentosa<br>- Osteopénia/Osteoporose<br>- Míomas Uterinos<br>- Aborto retido<br>- Caries dentárias   |
| 5      | - Infeções Respiratórias e Gastrointestinais | - Síndrome de Má Absorção | - Anemia hemolítica     | - Esplenomegália<br>- Hepatomegália<br>- Adenopatias (várias cadeias ganglionares)<br>- Pneumonite intersticial linfocítica | -Adenocarcinoma Gástrico<br>- Neoplasia hepática primária. | - Bronquiectasias<br>- Pansinusite crónica<br>- Hipersensibilidade medicamentosa  |
| 6      | - Infeções Respiratórias e Gastrointestinais | - Síndrome de Má Absorção | - Anemia hemolítica     | - Esplenomegália<br>- Hepatomegália<br>- Adenopatias (várias cadeias ganglionares)  | - Adenocarcinoma Gástrico                                  | - Bronquiectasias<br>- Pansinusite crónica<br>- Hipersensibilidade medicamentosa<br>- Hérnia abdominal<br>- Litiase vesicular<br>- Doença de Menière<br>- S. Ehlers-Danlos<br>- Fasceíte plantar<br>- Dermatite de contacto<br>- Prostatite Crónica |

**Legenda:** DII – Doença Inflamatória Intestinal; HTA – Hipertensão arterial;

**Tabela 3.** Caracterização Imunofenotípica em Doentes com Imunodeficiência Comum Variável e Diagnóstico de Adenocarcinoma Gástrico.  
Inédito.

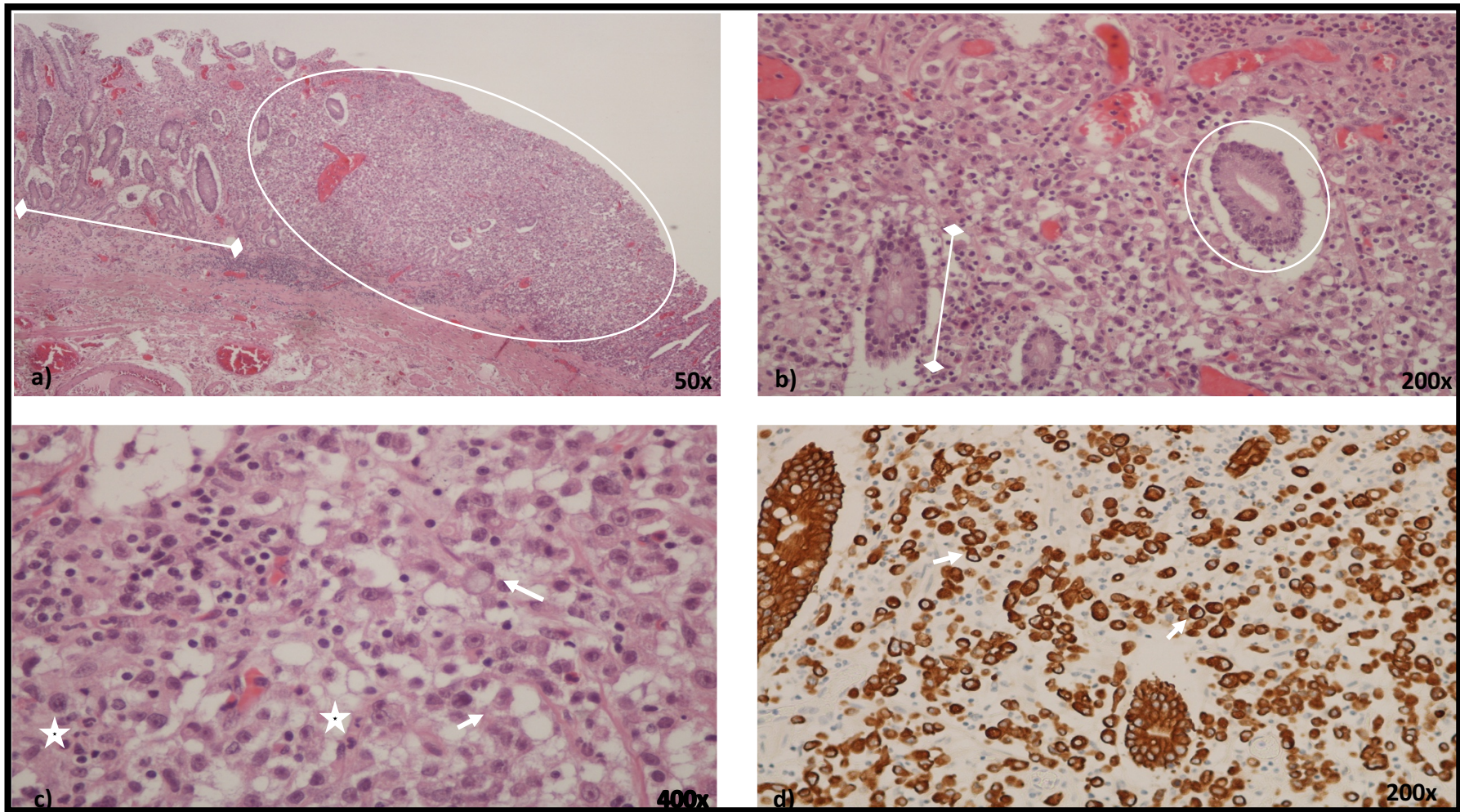
| Doente | Ig G | IgM | IgA | Leucócitos (n; céls/μl) | Linfócitos (n; céls/μl) | Linf CD19+           |                            |                            |                             |  | Linf CD4+      |                  |                    | Linf CD8+      |                  |
|--------|------|-----|-----|-------------------------|-------------------------|----------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|--|----------------|------------------|--------------------|----------------|------------------|
|        |      |     |     |                         |                         | % CD19+, (gate linf) | %CD27+ IgDneg (gate CD19+) | %CD38hi IgMhi (gate CD19+) | %CD21lo CD38lo (gate CD19+) | Classificação EUROclass                                  | n (células/μl) | %CD4 (gate linf) | %naive (gate CD4+) | n (células/μl) | %CD8 (gate linf) |
| 1      | ↓    | N   | ↓   | 4130                    | 770                     | 1                    | -                          | -                          | -                           | B-   | 330            | 42,9             | 22,6               | 333            | 43,3             |
| 2      | ↓    | ↓   | ↓   | 4290                    | 1000                    | 1,81                 | 3,55                       | 4,06                       | 48,19                       | B+; SmB+; Tr <sup>norm</sup> <sub>21</sub> <sup>lo</sup> | 539,28         | 58,3             | 11,5               | 324,25         | 37               |
| 3      | ↓    | ↓   | ↓   | 8900                    | 1800                    | <1                   | -                          | -                          | -                           | B-   | 1163,16        | 71,8             | 38,9               | 416,34         | 25,7             |
| 4      | ↓    | ↓   | ↓   | 3130                    | 480                     | 2,2                  | 7,1                        | 0,2                        | 78,6                        | B+; SmB+; Tr <sup>lo</sup> <sub>21</sub>                 | 284            | 59,1             | 2,2                | 125            | 26               |
| 5      | ↓    | ↓   | ↓   | 4950                    | 1830                    | 17,6                 | 0,1                        | 0,1                        | 45,3                        | B+; SmB-; Tr <sup>norm</sup> <sub>21</sub> <sup>lo</sup> | 937            | 51,2             | 6                  | 458            | 25               |
| 6      | ↓    | ↓   | ↓   | 8670                    | 1240                    | 1,5                  | 0,7                        | 9,2                        | 31,8                        | B+; SmB-; Tr <sup>hi</sup> <sub>21</sub> <sup>lo</sup>   | 317            | 25,6             | 35,8               | 671            | 54,1             |

**Legenda:** IgA – Imunoglobulina A; IgG – Imunoglobulina G; IgM – Imunoglobulina M; N – Concentração sérica dentro do intervalo de normalidade; ↓ - Concentração sérica diminuída; n - Número absoluto.

**Tabela 4.** Avaliação e Caracterização Histológica de Biópsias Gástricas e de Peças Cirúrgicas de Gastrectomia com Diagnóstico de Adenocarcinoma Gástrico em Doentes com Imunodeficiência Comum Variável. Inédito.

| Doente | Idade no Diagnóstico de Adenocarcinoma Gástrico (anos) | Tempo entre diagnósticos de ICV e o Adenocarcinoma (anos) | Localização Tumoral | Classificação Tumoral         |                          |                   | Grau de Diferenciação        | Profundidade de Invasão (pT) | Imagens de Invasão (Vascular, linfática, venosa e perineural) | Gânglios (pN) | Número de Gânglios Totais Isolados (Peça operatória) | Distância do Tumor à margem cirúrgica | Restante Fundo Peritumoral | Histologia do Antro e Corpo |
|--------|--|---|---------------------|-------------------------------|--------------------------|-------------------|------------------------------|------------------------------|---|---------------|--|---------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
|        |  |   |                     | OMS (2010)                    | Laurén (1965)            | Ming (1977)       |                              |                              |   |               |  |                                       |                            |                             |
| 1      | 28   | 7   | Antro               | Adenocarcinoma Mucinoso       | Tpo Intestinal           | Expansivo         | Moderadamente                | pT1a                         | Ausente   | pN0           | 36   | 1cm                                   | Displasia                  | Gastrite Crónica            |
| 2      | 43   | 24  | Antro               | Adenocarcinoma Pouco Coeso    | Tipo difuso              | Infiltrativo      | -                            | pT1a                         | Ausente   | pN0           | 79   | Margem livre                          | Metaplasia                 | Metaplasia                  |
| 3      | 40   | 12  | Corpo               | Adenocarcinoma Misto          | Tipo Indeterminado-Misto | Não classificável | Moderadamente                | pT2                          | Ausente   | pN0           | 30   | 4,5cm                                 | Metaplasia                 | Gastrite Crónica            |
| 4      | 27   | 9   | Antro               | Adenocarcinoma Pouco Coeso    | Tipo difuso              | Infiltrativo      | -                            | pT1                          | Ausente   | pN0           | 17   | Margem livre                          | Displasia                  | Displasia                   |
| 5      | 45   | 29  | Antro (Biópsia)     | Carcinoma Indiferenciado      | Tipo Indeterminado       | -                 | Pouco diferenciado (Biópsia) | -                            | -   | -             | -  | -                                     | -                          | -                           |
| 6      | 60   | 38  | Corpo (Biópsia)     | Adenocarcinoma Túbulo Papilar | Tipo Intestinal          | -                 | Moderadamente (Biópsia)      | -                            | -   | -             | -  | -                                     | -                          | -                           |

**Legenda:** F – Sexo Feminino; M – Sexo Masculino; † - Idade da Morte; pT – *Tumor*, avaliação anatomopatológica; pN - *Lymph Nodes*, avaliação anatomopatológica.



**Figura 1.** Amostra referente a peça de gastrectomia total com alterações histológicas de Adenocarcinoma Gástrico de subtipo difuso, pouco coeso, em Doente com Imunodeficiência Comum Variável (Doente 2). Imagens Inéditas.

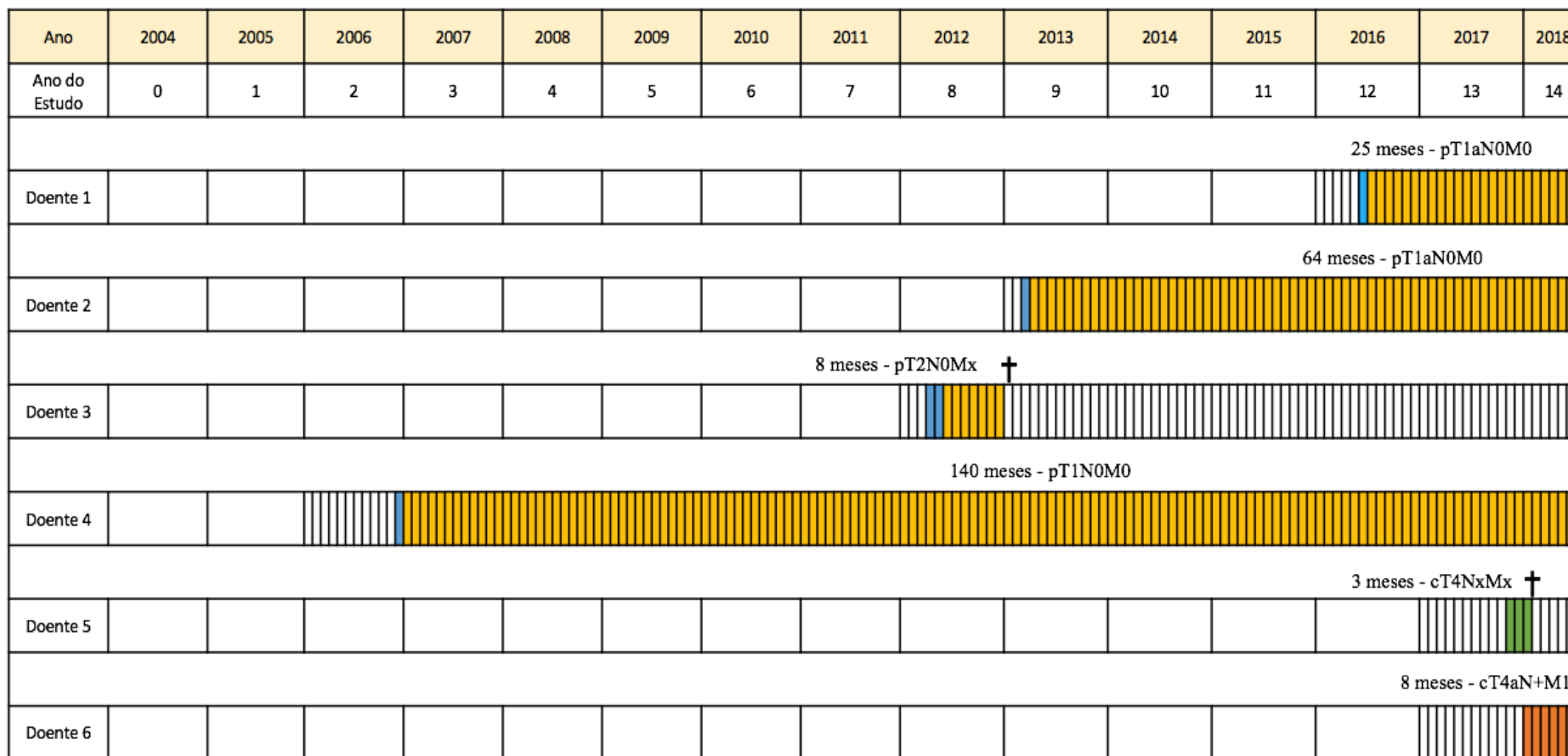
**Legenda da Figura 1:**

**Figura 1a.** Visão Geral de Adenocarcinoma gástrico do tipo difuso, pouco coeso. Marca circular corresponde a área neoplásica; Reta demarca mucosa gástrica com arquitetura conservada. Coloração Hematoxilina-eosina. Ampliação de 50x. Imagem inédita.

**Figura 1b.** Adenocarcinoma gástrico do tipo difuso, pouco coeso. Marca circular corresponde a glândula residual. Reta demarca glândula com metaplasia intestinal. Lâmina própria infiltrada parcialmente por células pouco coesas. Coloração Hematoxilina-eosina. Ampliação de 200x. Imagem inédita.

**Figura 1c.** Adenocarcinoma gástrico do tipo difuso, pouco coeso. Setas assinalam células em Anel de sinete. Estrelas evidenciam mitoses celulares. Coloração Hematoxilina-eosina. Ampliação de 400x. Imagem inédita.

**Figura 1c.** Adenocarcinoma gástrico do tipo difuso, pouco coeso, com marcação imuno-histoquímica membranar de células epiteliais. Setas assinalam algumas células em Anel de Sinete. Lâmina própria com linfócitos dispersos e pobre em plasmócitos. Marcação imuno-histoquímica com pancitoqueratinas AE1/AE3. Ampliação de 200x. Imagem inédita.



**Figura 2.** Cronograma de *follow-up* dos doentes com Diagnóstico de Adenocarcinoma Gástrico e Imunodeficiência Comum Variável. Inédito.  
**Legenda da Figura 2:** Cronograma de *follow-up* de doentes com Diagnóstico de Adenocarcinoma Gástrico em contexto de Imunodeficiência Comum Variável, no período compreendido entre 2004 e 2018.

Doente 1, sexo feminino, 29 anos, sujeita a gastrectomia total após diagnóstico de Adenocarcinoma Mucinoso. Período compreendido entre o diagnóstico de Adenocarcinoma e a data do estudo – 25 meses. Classificação TNM: pT1aN0M0, sem terapêutica oncológica instituída.

Doente 2, sexo masculino, 48 anos, sujeito a gastrectomia total após diagnóstico de Adenocarcinoma de células pouco coesas. Período compreendido entre o diagnóstico de Adenocarcinoma e a data do estudo – 64 meses. Classificação TNM: pT1aN0M0, sem terapêutica oncológica instituída.

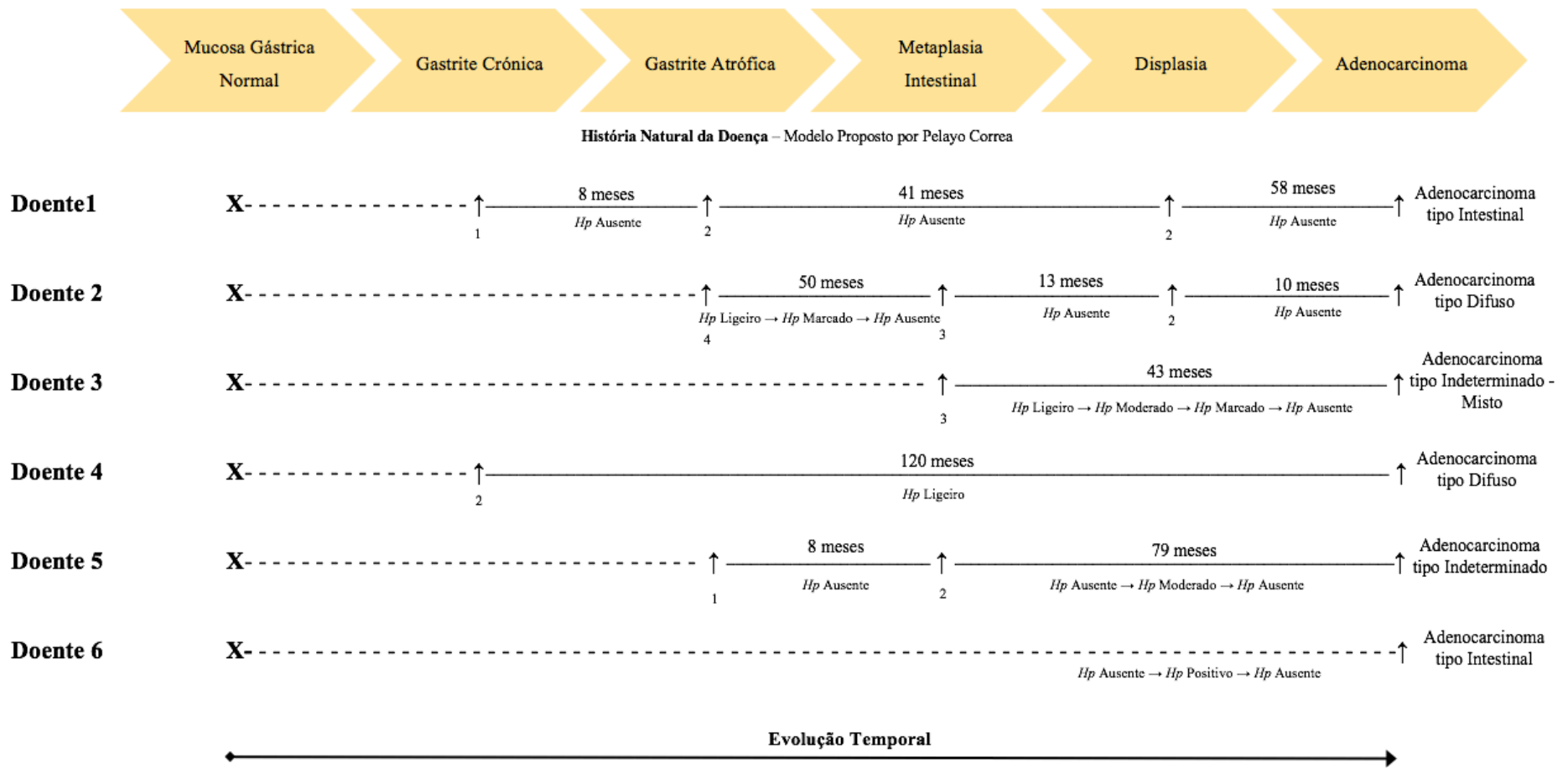
Doente 3, sexo feminino, falecida aos 40 anos, sujeita a gastrectomia total após diagnóstico de Adenocarcinoma Misto. Período compreendido entre o diagnóstico de Adenocarcinoma e a data da morte – 8 meses. Classificação TNM: pT2N0Mx, sem terapêutica oncológica instituída.

Doente 4, sexo feminino, 38 anos, sujeita a gastrectomia total após diagnóstico de Adenocarcinoma de células pouco coesas. Período compreendido entre o diagnóstico de Adenocarcinoma e a data do estudo – 140 meses. Classificação TNM: pT1N0M0, sem terapêutica oncológica instituída.

Doente 5, sexo masculino, faleceu aos 45 anos, com diagnóstico de Adenocarcinoma indiferenciado. Período compreendido entre o diagnóstico de adenocarcinoma e a data da morte – 3 meses. Classificação TNM: cT4NxMx, sem terapêutica oncológica instituída.

Doente 5, sexo masculino, 60 anos, com diagnóstico de Adenocarcinoma Túbulo-papilar. Período compreendido entre o diagnóstico e a data do estudo 8 meses. Classificação TNM: cT4aN+M1, sujeita a terapêutica oncológica com intenção paliativa.

**Símbolos:** † - Morte do Doente; ■ Intervalo temporal (meses) entre o diagnóstico de Adenocarcinoma Gástrico e a cirurgia de Gastrectomia Total; ■ Período (meses) sem qualquer terapêutica adjuvante; ■ Período (meses) após diagnóstico de Adenocarcinoma Gástrico (biópsia), sem qualquer terapêutica neoadjuvante; ■ Período (meses) após diagnóstico de Adenocarcinoma Gástrico (biópsia), com terapêutica oncológica de intenção paliativa.



**Figura 3.** Caracterização Histológica de Biópsias Gástricas em Doentes com Imunodeficiência Comum Variável e Diagnóstico de Adenocarcinoma Gástrico. Inédito.

**Legenda Figura 3:** Alterações histológicas em biópsias gástricas antes do diagnóstico de Adenocarcinoma, em doentes com ICV. Caracterização morfológica baseada no modelo sequencial proposto por Correa. As barras ou tracejados não correspondem a uma medida temporal, tendo apenas o intuito ilustrativo.

Exemplo de leitura da Figura 3: Doente 1, sem estudo anatomopatológico até à data da biópsia, que identificou gastrite crónica. Manteve este padrão morfológico durante 8 meses até ao surgimento de novas alterações – Gastrite atrófica (seta), tendo apenas realizado uma biópsia durante este tempo. Durante este período não se identificaram aspetos histológicos sugestivos de infeção por *H. pylori*, etc.

**Símbolos:** X - Início; - - - - Doentes sem *follow-up*; ——— - Doentes em *follow-up*; ↑ - Momento da realização de Biópsias Gástricas com as primeiras alterações na sequência de Correa (número inferior refere-se ao número de biópsias com o mesmo tipo de alteração); *Hp* – *Helicobacter pylori*.

## 9. Suplementos

---

**Tabela 1S.** Critérios de diagnóstico provável para Imunodeficiência Comum Variável - *European Society of Immunodeficiencies* (ESID, 2014). Adaptado de *ESID*, 2014 <sup>[11]</sup>.

Critérios de Diagnóstico de ICV – ESID, 2014

Diagnóstico Provável - Redução acentuada da IgG ( $\geq 2dp$  abaixo do valor médio para o grupo etário) e de pelo menos um dos isotipos IgM ou IgA e cumprimento dos 4 critérios:

- 1) Início da Imunodeficiência/manifestação clínica após os 2 anos de idade;
- 2) Ausência de isohemaglutininas e/ou resposta vacinal inadequada;
- 3) Exclusão de outras causas de hipogamaglobulinemia;
- 4) Sem evidência de alterações major dos Linfócitos T ( $<200$  células TCD4/ $\mu\text{L}$ ;  $<10\%$  de linfócitos TCD4 naives; ausência de resposta proliferativa de Linfócitos T).

**Legenda:** dp – desvio padrão; IgA - Imunoglobulina A; IgG –Imunoglobulina G; IgM – Imunoglobulina M;

**Tabela 2S.** Classificação Fenotípica proposta por Chapel *et al.* (2008). Adaptado de Chapel *et al.*, 2008 <sup>[2]</sup>.

|                                    |   |
|------------------------------------|---|
| Só Complicações Infeciosas         | Infecção persistente por enterovírus, vírus da hepatite B e vírus da hepatite C.  |
| Enteropatias                       | Infiltrado linfocítico na lâmina própria, comprovado por biópsia, e muco inter-epitelial com atrofia das vilosidades, não glúten dependente.  |
| Alterações Autoimunes              | Psoríase, Tiroidite, Vitiligo, Doença de Crohn, doença celíaca, artrite seronegativa, artrite reumatoide, Síndrome de Sjögren; Lúpus Eritematoso Sistémico. Diabetes mellitus tipo 1; Alopecia. Citopénias autoimunes (ITP, AIHA), neutropenia autoimune, leucopenia autoimune, anemia perniciosa, Síndrome de Evans. |
| Infiltração Linfocítica Policlonal | Pneumonite linfocítica intersticial, infiltração linfocítica gastrointestinal, doença granulomatosa gastrointestinal; adenopatias. Esplenomegália (diâmetro longitudinal > 13cm), adenopatias (> 1 cm diâmetro em 2 ou mais cadeias ganglionares com evidência clínica ou imagiológica).                              |
| Neoplasias                         | Linfoma, neoplasia gástrica ou outras.  |

**Tabela 3S.** Classificação Neoplasias Malignas - TNM (*Tumor, lymph Nodes, Metastasis*).

Adaptado de *American Joint Committee on Cancer* (2016) <sup>[29]</sup>.

| Classificação TNM                     |  |
|---------------------------------------|--|
| T - Tumor                             |  |
| Tx                                    | O tumor primário não pode ser avaliado   |
| T0                                    | Não existe evidência de tumor primário   |
| Tis                                   | Carcinoma <i>in situ</i> : intraepitelial, sem invasão da lâmina própria.      |
| T1                                    | Tumor invade a lâmina própria, muscular da mucosa ou submucosa.                |
| T1a                                   | Tumor invade a lâmina própria ou a muscular da mucosa                          |
| T1b                                   | Tumor invade a submucosa.  |
| T2                                    | Tumor invade a camada muscular própria   |
| T3                                    | Invasão da subserosa   |
| T4                                    | Tumor invade serosa (peritoneu visceral) ou invade estruturas adjacentes       |
| T4a                                   | Tumor invade serosa (peritoneu visceral), sem invasão de estruturas adjacentes |
| T4b                                   | Tumor invade estruturas adjacentes   |
| N – Metástases Ganglionares Regionais |  |
| Nx                                    | Os gânglios não podem ser determinados   |
| N0                                    | Sem metástases ganglionares regional   |
| N1                                    | Metástases ganglionares em 1-2 gânglios regionais.                             |
| N2                                    | Metástases ganglionares em 3-6 gânglios regionais                              |
| N3                                    | Metástases ganglionares em 7 ou mais gânglios regionais                        |
| N3a                                   | Metástases ganglionares em 7-15 gânglios regionais                             |
| N3b                                   | Metástases ganglionares em mais de 16 gânglios regionais                       |
| M – Metástases à distância            |  |
| M0                                    | Sem metástases à distância   |
| M1                                    | Metástases à distância   |