

SÍNDROME DE GOOD, A PROPÓSITO DE UN CASO

REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA

ISSN 2618-4311

Buenos Aires

Cisneros F, Acosta A, Scarramberg E y col. Síndrome de Good, a propósito de un caso. *Rev Arg Med* 2022;10(2):127-30

ARK CAICYT: <http://id.caicyt.gov.ar/ark:/s26184311/ram.v9i4.645>

GOOD'S SYNDROME: A CASE REPORT

Federico Cisneros,¹ Abril Acosta,² Estefanía Scarramberg,² Carla Ypa,² Agustín Diomedi,² Florencia Ghegin,² Javier Leveroni,² Tatiana Pérez,² Daiana Gandolfi,³ Agustín Palazzo,³ Ana Paternostro,³ Soledad Sganzzetta,⁴ Patricia Bogado Pino,⁴ Cristina Rosales⁵

Recibido: 28 de octubre de 2021.

Aceptado: 10 de diciembre de 2021.

¹ Jefe de la residencia de Oncología Clínica del Hospital de Oncología María Curie, CABA.

² Residente de oncología del Hospital Municipal de Oncología María Curie, CABA.

³ Oncólogo del servicio de Internación de Oncología del Hospital Municipal de Oncología María Curie, CABA.

⁴ Jefe de la Unidad de Internación de Oncología Clínica del Hospital Municipal de Oncología María Curie, CABA.

⁵ Jefe de la División de Medicina del Hospital Municipal de Oncología María Curie, CABA.

RESUMEN

El síndrome de Good es una entidad clínica poco frecuente, que consiste en la asociación de timoma, hipogammaglobulinemia, disminución o ausencia de células B, disminución de células T e inversión de la relación CD4+/CD8+, lo que origina un cuadro de inmunodeficiencia. Los pacientes con síndrome de Good presentan una mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas recurrentes, principalmente en la vía respiratoria y/o el tracto gastrointestinal. La timectomía suele ser beneficiosa para otras manifestaciones paraneoplásicas, como la miastenia gravis o la aplasia celular de la línea roja, pero no se asocia a mejoría en relación con la hipogammaglobulinemia. Esta condición presenta mal pronóstico, con alta tasa de mortalidad secundaria a cuadros infecciosos. Se comunica el caso de una paciente de 59 años portadora de un timoma e hipogammaglobulinemia, con infecciones sinopulmonares recurrentes diagnosticada en nuestra institución.

PALABRAS CLAVE. Síndrome de Good, timoma, hipogammaglobulinemia, inmunodeficiencia, síndrome paraneoplásico.

ABSTRACT

Good's syndrome is a rare clinical condition characterized by thymoma, hypogammaglobulinemia, low-count or absent B-cells, decreased T-cells, and inverted CD4+/CD8+ T-cell ratio, resulting in immunodeficiency. Patients with Good's syndrome are highly susceptible to recurrent bacterial infection, especially in upper and lower respiratory tracts and/or gastrointestinal tract. Thymectomy usually affects positively paraneoplastic manifestations, such as myasthenia gravis or pure red cell aplasia, but does not improve hypogammaglobulinemia. This condition has an ominous prognosis with a high mortality rate secondary to infectious diseases. The case of a 59-year-old woman with thymoma, hypogammaglobulinemia, and recurrent sinopulmonary infections is reported.

KEY WORDS. Good's syndrome, thymoma, hypogammaglobulinemia, immunodeficiency, paraneoplastic syndromes.

Los autores manifiestan no poseer conflictos de intereses.

AUTORA PARA CORRESPONDENCIA

María Soledad Sganzzetta. Correo electrónico: soledadsganzzetta@hotmail.com.

Introducción

El síndrome de Good (SG) fue descrito por primera vez en 1954 como la asociación de timoma e hipogammaglobulinemia que origina infecciones respiratorias y digestivas a repetición. Suele presentarse entre los 40 y los 70 años de edad con una distribución similar para ambos sexos (1). Aunque no existen criterios formales de diagnóstico para este trastorno, está clasificado como una entidad distinta por el comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud, dentro de las inmunodeficiencias primarias. En pacientes con timoma la incidencia de SG es del 5%. La patogénesis de este cuadro es desconocida, pero existe evidencia de que el defecto central se localiza en el nivel de la médula ósea (disminución o ausencia de células B, reducción de células T, inversión en la relación CD4+/CD8+) (2). En el 42% de los casos, el diagnóstico de timoma precede a la hipogammaglobulinemia, a las infecciones sinopulmonares y la diarrea, mientras que en el 38% se realiza simultáneamente. Además de las manifestaciones sinopulmonares características por bacterias encapsuladas, se describen infecciones digestivas, urinarias, óseas y en el sistema nervioso central. El 40% de los pacientes con SG también presentan infecciones virales: el citomegalovirus es el más prevalente. Es habitual la presencia de manifestaciones autoinmunes como la miastenia gravis, aplasia celular de la línea roja, liquen plano o anemia aplásica. El SG está dentro de las inmunodeficiencias primarias de peor pronóstico, con una tasa de mortalidad global del 46%, según la severidad de los cuadros infecciosos. El uso de inmunoglobulinas endovenosas mejora el estado general de estos pacientes al disminuir las infecciones (3).

Descripción del caso

Una paciente femenina de 59 años con antecedente de neumonías a repetición presenta por tomografía computarizada (TC) una lesión de 58 x 41 mm en el mediastino anterior y bronquiectasias bilaterales (Fig. 1). Se realizó Trucut de lesión mediastinal que informó cuadro morfológico compatible con timoma. Fue derivada a nuestro hospital para tratamiento oncológico específico. La paciente requirió hospitalización por presentar absceso pulmonar en la TC, junto con deterioro del estado general, adelgazamiento, aumento de mucorrea, disnea y fiebre. Se colocó tubo de drenaje torácico e inició esquema antibiótico con imipenem. Se realizó cultivo de esputo positivo para *Streptococcus pneumoniae* sensible a penicilina y urocultivo positivo para *Escherichia Coli* betalactamasa de espectro extendido (BLEE positiva). Fue valorada por el área de dermatología por lesiones múltiples compatibles con queratosis liquenoide crónica (Fig. 2) y por úlceras en la cavidad oral. Ante sospecha de SG, se realizó valoración por el servicio de Inmunología, quienes solicitaron dosaje de inmunoglobulinas y fenotipificación linfocitaria. Los resultados indicaron hipogammaglobulinemia: inmunoglobulina (Ig) G 610 mg/dl (rango de referencia: 658-1837 mg/dl); Ig A 64 mg/dl (rango de referencia: 71-360 mg/dl); Ig M 93 mg/dl (rango de referencia: 40-263 mg/dl). En relación con la inmunofenotipificación por citometría de flujo, se determinó: neutrófilos, 84,5%; eosinófilos <0,1%; basófilos >0,1%; monocitos, 8,4% y linfocitos totales, 7,1%, con recuento total de 1600 cél/UI. Respecto de las subpoblaciones linfocitarias, se observó CD4, 28,9% (rango de referencia: 31-60%) CD8, 30,8% (rango de referencia: 13-41%), relación CD4/CD8, 0,94. Se decidió comenzar tratamiento

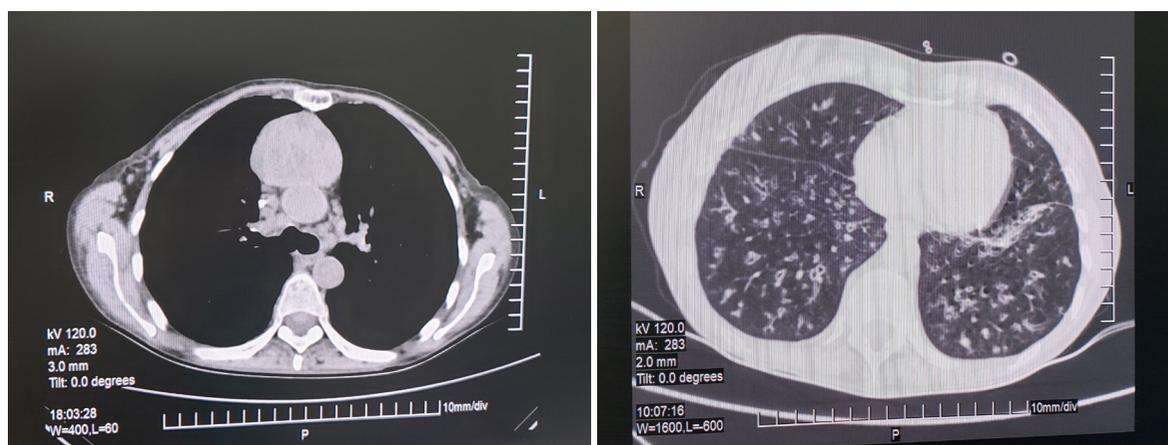


Figura 1. TC de tórax con lesión de partes blandas en el mediastino prevascular de 58 por 41 mm. Numerosas bronquiectasias afectan la totalidad del árbol bronquial pulmonar bilateral.

con gammaglobulina humana 400 mg/kg/día cada 28 días, calculado con un peso de la paciente a esa fecha de 35 kilogramos. Luego de la primera aplicación se observó mejoría clínica respecto de los síntomas sinopulmonares, con reducción de la mucorrea y menor requerimiento de oxígeno complementario. Se realizó un ateneo interdisciplinario, donde se resolvió que la paciente se encontraba fuera de posibilidad quirúrgica en relación con su cuadro oncológico debido al requerimiento permanente de oxígeno, bajo peso y regular estado de desempeño (*performance status*). La paciente se externó con oxígeno domiciliario y seguimiento por consultorios externos para continuar su tratamiento inmunoterápico con el objetivo de mejorar su calidad de vida y posterior reevaluación.

Discusión

Si bien el SG se describió por primera vez hace más de cincuenta años, su patogenia continúa siendo mayormente desconocida. Existe una discusión sobre el posible rol central de la desregulación de las células T, que impacta en el linaje B, proporcionando un nexo entre el timoma y las manifestaciones típicas de inmunodeficiencia. Asimismo, la presencia de autoanticuerpos específicos desempeña un papel importante en el desarrollo de dichas manifestaciones y defectos hematológicos. La hipogammaglobulinemia, junto con antecedentes de infecciones sinopulmonares recurrentes, infecciones oportunistas o manifestaciones autoinmunes en pacientes de mediana edad con evidencia de una masa mediastinal, debe llevar a la sospecha clínica de SG. Sin embargo, debemos tener en cuenta que la presentación y el curso temporal de estos eventos puede variar ampliamente entre los pacientes, y los signos y síntomas pueden superponerse o permanecer aislados a lo largo de los años (1,2).

El timoma es un tumor poco frecuente (0,05/100.000 habitantes al año) y de lento crecimiento. Sólo un pequeño porcentaje de pacientes con timoma (5-10%) desarrollan SG (1). Aproximadamente el 10% de los pacientes con hipogammaglobulinemia de inicio en la adultez presentan timomas coexistentes (4). El diagnóstico de este tumor tiende a ocurrir antes del de la inmunodeficiencia, aunque el período entre ambos hallazgos puede ser muy variable. En una revisión de 132 pacientes con SG realizada por Kelesidis y Yang, el diagnóstico de timoma precedió al diagnóstico de hipogammaglobulinemia, infección respiratoria o diarrea en el 42% de los pacientes, con un intervalo de tres meses a 18 años. Se realizó diagnóstico de timoma luego de documentar la hipogammaglobulinemia o cuadros infecciosos a repetición en el 19,7% de los casos, con un intervalo de tres meses a 15 años. Aproximadamente el 37,9% de los pacientes fueron diagnosticados simultáneamente con dos meses de diferencia entre sí y el resto se diagnosticó sólo en la autopsia (1,4). Entre los síntomas asociados al timoma,



Figura 2. Queratosis liquenoide crónica. Lesión en la mano derecha, manifestación paraneoplásica del SG.

los pacientes pueden referir tos, disfagia, disfonía o dolor torácico. Menos frecuentemente se manifiestan con un síndrome de vena cava superior o síndrome de Horner. Mientras que la miastenia gravis, manifestación paraneoplásica frecuente en pacientes con timoma, se vincula al tipo B1 y B2 de la OMS, no se ha asociado ningún subtipo histopatológico específico de timoma con el SG (1).

La timectomía es el tratamiento quirúrgico recomendado para controlar el compromiso local y la presencia de lesiones a distancia. La cirugía suele tener un impacto favorable en algunas manifestaciones paraneoplásicas, como la aplasia de la serie roja y la miastenia gravis. Sin embargo, suele ser ineficaz para mejorar la inmunodeficiencia en pacientes con SG, e incluso está descrito en algunos casos que podría empeorar la hipogammaglobulinemia (5).

La relación etiológica entre el timoma y la hipogammaglobulinemia en el SG sigue sin estar clara, aunque algunas pruebas apuntan a un defecto básico en la médula ósea. Alteración en la maduración y detención de las células pre B, maduración alterada de los precursores eritroides y mieloides, cambios en el proceso de diferenciación de las células B asociado a factores humorales originados en médula ósea y disfunción de células T, son los distintos mecanismos propuestos en la fisiopatogenia del SG. Se cree que todos estos mecanismos predisponen a los pacientes con SG a infecciones recurrentes. Se observa panhipogammaglobulinemia aproximadamente en el 74,5% de los pacientes con SG e inmunoglobulinas bajas aisladas IgG e IgA en el 9,1% y el 1,8%, respectivamente. Se describe una disminución de IgA e IgG en el 4,5% de los pacientes; mientras que

una disminución de IgG e IgM se observa en el 2,7% de los pacientes con SG (4).

Los pacientes con SG muestran mayor susceptibilidad a infecciones, ya sea por gérmenes encapsulados, virus oportunistas o cuadros micóticos. Sin embargo, el germen responsable generalmente se aísla en la mitad de los casos. Los sitios afectados más habitualmente incluyen piel, y tracto respiratorio, gastrointestinal y urinario (1). Las infecciones en la vía aérea superior e inferior constituyen el sitio más común de infección en los pacientes con SG, con el 58,3% de los casos, aproximadamente. Sin embargo, en los pacientes con SG que fueron seguidos regularmente durante un largo período, hasta el 85,7% de los pacientes tuvo al menos un episodio de neumonía. La diarrea está presente en el 31,8% de los pacientes con SG, pero sólo en el 11,4% de los pacientes se identifica el germen asociado. Las bacterias, especialmente encapsuladas, como *S. pneumonia*, *H. influenza* y *K. pneumonia*, son los patógenos más hallados en los pacientes infectados con SG (5).

Los pacientes con SG tienen una tasa de supervivencia a diez años del 30% debido a complicaciones infecciosas. Entre las medidas terapéuticas, la timectomía completa es uno de los mayores determinantes de buen pronóstico. El uso de quimioterapia y radioterapia adyuvante generalmente está indicado en pacientes en etapas avanzadas según la estadificación de Masaoka. El control y prevención de las infecciones a través de la terapia de reemplazo con gammaglobulina humana es la única maniobra que ha mostrado una reducción de la necesidad

de hospitalización. Sin embargo, el pronóstico de estos pacientes tiende a ser peor en comparación con otras inmunodeficiencias (1,6).

Conclusión

El SG se clasifica en la actualidad como una inmunodeficiencia con presentación clínica variable y compleja. En los pacientes con antecedente de timoma que presenten manifestaciones autoinmunes o infecciones oportunistas recurrentes se debe descartar una inmunodeficiencia asociada. Es necesario evaluar los niveles de los distintos tipos de inmunoglobulinas séricas, el recuento de células B periféricas, así como el fenotipo de células T. Si un examen inicial es normal pero existe un alto nivel de sospecha clínica, es necesario repetir el estudio en un tiempo prudencial debido a la impredecible evolución de este cuadro. En la actualidad no existen protocolos validados para el diagnóstico y manejo de pacientes con SG. Se han propuesto varios tratamientos; sin embargo, ninguno ha mostrado un impacto significativo en el pronóstico de estos pacientes. Sólo la resección del timoma puede prevenir la invasión local y metastásica, mientras que el tratamiento con gammaglobulinas actúa sobre las complicaciones infecciosas mejorando la calidad de vida de estos pacientes. A pesar de su baja prevalencia, es importante tener presente el SG dentro de los diagnósticos diferenciales que pueden presentar los pacientes con timoma (1,4). [RAM](#)

Referencias bibliográficas

1. Guevara-Hoyer K, Fuentes-Antrás J, Calatayud Gastardi J, Sánchez-Ramón S. Immunodeficiency and thymoma in Good syndrome: Two sides of the same coin. *Immunol Lett* 2021;231:11-17. doi:10.1016/j.imlet.2020.12.010. Publicación electrónica: 5 de enero de 2021. PMID: 33418010
2. Kelleher P, Misbah SA. What is Good's syndrome? Immunological abnormalities in patients with thymoma. *J Clin Pathol* 2003;56(1):12-6. doi:10.1136/jcp.56.1.12. PMID: 12499426; PMCID: PMC1769851
3. Bernard C, Frih H, Pasquet F, et al. Thymoma associated with autoimmune diseases: 85 cases and literature review. *Autoimmun Rev* 2016;15(1):82-92. doi:10.1016/j.autrev.2015.09.005. Publicación electrónica: 25 de septiembre de 2015. PMID: 26408958
4. Joven MH, Palalay MP, Sonido CY. Case report and literature review on Good's syndrome, a form of acquired immunodeficiency associated with thymomas. *Hawaii J Med Public Health* 2013;72(2):56-62. PMID: 23467629; PMCID: PMC3585500
5. Sun X, Shi J, Wang M, et al. Good's syndrome patients hospitalized for infections: a single-center retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(47):e2090. doi:10.1097/MD.0000000000002090. PMID: 26632723; PMCID: PMC5058992
6. Furukawa R, Yanagiya M, Matsumoto J, et al. Good's syndrome with clinical manifestation after thymectomy: a case report. *Respir Med Case Rep* 2018;24:89-91. doi:10.1016/j.rmcr.2018.04.014. PMID: 29977769; PMCID: PMC6010670