



## Good's syndrome. Report of case

## Síndrome de Good. Reporte de un caso

Diana Andrea Herrera-Sánchez,<sup>1</sup> José Israel León-Pedroza,<sup>2</sup> María Eugenia Vargas-Camaño,<sup>2</sup> María Isabel Castrejón-Vázquez<sup>2</sup>

### Abstract

**Background:** Good's syndrome is an association of thymoma and immunodeficiency. The symptoms are recurrent sinopulmonary infections in addition to the compressive side of thymoma. A laboratory finding is notable for the absence or decrease of B lymphocytes, hypogammaglobulinemia, inversion ratio CD4/CD8 and abnormal proliferative response to mitogens.

**Clinical case:** Female, 49-year-old started five months earlier with lower limb edema, postprandial vomiting, dysphagia, chronic diarrhea and weight loss. A second endoscopy ruled gastric neoplasia. Chest radiography with mediastinal widening, Thoraco-abdominal CT with bilateral pleural effusion and a mass in the anterior mediastinum, histopathological report of the tumor: B1 thymoma. Laboratory findings: IgG 349 mg/dL, IgA 70.3 mg/dL, 37.1 IgM mg/dL, Ca125 631 U/ml, leukocytes 7890 mm<sup>3</sup>, hemoglobin 13.2 g/dL, lymphocytes 2060 mm<sup>3</sup>, CD16+CD56+ 122 cells/ $\mu$ L, CD19 77 cells/ $\mu$ L, CD3 2052 cells/ $\mu$ L, CD4 977 cells/ $\mu$ L, CD8 998 cells/ $\mu$ L; ratio CD4/CD8 0.98, hepatitis C, B and HIV negative. They requested valuation to Clinical Immunology and Allergy due to hypogammaglobulinemia, the diagnosis of Good's syndrome was confirmed and initiated with intravenous gamma globulin replacement to immunomodulatory dose of 1 g/kg, she reached replacement goal in the third dose of immunoglobulin intravenous, with clinical improvement. She died four months later from cardiac complications.

**Conclusions:** Despite the variability of presentation, Good's syndrome should be suspected as part of the paraneoplastic manifestations of thymoma.

**Keywords:** Thymoma; Hypogammaglobulinemia; Intravenous gammaglobulin

Este artículo debe citarse como: Herrera-Sánchez DA, León-Pedroza JI, Vargas-Camaño ME, Castrejón-Vázquez MI. Síndrome de Good. Reporte de un caso. Rev Alergia Mex 2017;64(2):235-240

<sup>1</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Ciudad de México, México

<sup>2</sup>Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Servicio Inmunología Clínica y Alergia. Ciudad de México, México

Correspondencia: Diana Andrea Herrera-Sánchez. dianaaherrera@outlook.com

Recibido: 2016-06-14

Aceptado: 2016-08-03

## Resumen

**Introducción:** El síndrome de Good es una asociación de timoma e inmunodeficiencia. Los síntomas son infecciones sinopulmonares recurrentes, además de los provocados por la compresión del timoma. Los exámenes paraclínicos se caracterizan por ausencia o disminución de linfocitos B, hipogammaglobulinemia, inversión de la relación CD4/CD8 y respuesta proliferativa anormal a mitógenos.

**Caso clínico:** Mujer de 49 años de edad con edema de miembros inferiores, vómito posprandial, disfagia, diarrea crónica y pérdida ponderal. Con una segunda endoscopia se descartó cáncer gástrico. En la placa de tórax se observó ensanchamiento de mediastino y en la tomografía toracoabdominal, derrame pleural bilateral y tumor en mediastino anterior. El reporte histopatológico fue timoma B1. Exámenes paraclínicos: IgG, IgA e IgM de 349, 70.3 y 37.1 mg/dL, respectivamente; Ca125 631 UI/mL, leucocitos 7890 mm<sup>3</sup>, hemoglobina 13.2 g/dL, linfocitos 2060 mm<sup>3</sup>; CD16+CD56+, CD19, CD3, CD4 y CD8 de 122, 77, 2052, 977 y 998 cel/μL, respectivamente; relación CD4/CD8 0.98; panel viral para hepatitis C, B y VIH negativo. La hipogammaglobulinemia confirmó síndrome de Good; se inició con 1 g/kg de gammaglobulina intravenosa, alcanzando meta de reemplazo a la tercera dosis, con mejoría clínica. La paciente falleció a los 4 meses por complicaciones cardíacas.

**Conclusiones:** A pesar de la variabilidad de la presentación del síndrome de Good, debe sospecharse como parte de las manifestaciones paraneoplásicas del timoma.

**Palabras clave:** Timoma; Hipogammaglobulinemia; Gammaglobulina intravenosa

## Abreviaturas y siglas

CMV, Citomegalovirus

FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo

IDCV, inmunodeficiencia común variable

IL-2, interleucina 2

LES, lupus eritematoso sistémico

TACI, *transmembrane activator and CAML interactor*

TNF, tumor necrosis factor

## Introducción

El síndrome de Good es la asociación de timoma e inmunodeficiencia, descrita por primera vez por Robert Good en 1955. Es una inmunodeficiencia de presentación en el adulto extremadamente rara que se manifiesta entre los 40 y 70 años de edad; solo se ha reportado un caso en la edad pediátrica. Representa 0.2 % de todas las inmunodeficiencias primarias, sin predominio de sexo.<sup>1,2</sup>

Los timomas se relacionan con síndromes paraneoplásicos como miastenia gravis (30 %), aplasia pura de células rojas (1.6 a 5 %) e hipogammaglobulinemia (6 %). El mecanismo primario implicado en los dos primeros es autoinmune, no así en la hipogammaglobulinemia.<sup>3,4</sup> Los timomas más frecuentemente asociados al síndrome de Good son los tipos AB (41.7 %), B2 (25 %) y B1 (12.5 %), de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud.<sup>5,6</sup>

La fisiopatología se desconoce, sin embargo, se ha propuesto que un defecto medular provoca que las

células B se detengan en estadio preB, ocasionando disminución en la producción de inmunoglobulinas y alteraciones en las series eritroide y mieloide. Otros hallazgos son la disminución de la interleucina 2 (IL-2), anomalías de la quimiotaxis y aumento de las células T de memoria activadas.<sup>5,6,7</sup>

Las manifestaciones clínicas incluyen síntomas secundarios a la compresión ocasionada por el timoma, como tos, disfagia, disfonía o síndrome de vena cava superior, así como infecciones sinopulmonares recurrentes.<sup>7,8,9</sup>

Las infecciones son causadas en su mayoría por *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas*. *Citomegalovirus* (CMV), *Candida*, *Mycobacterium tuberculosis*, herpes virus, toxoplasma, ureaplasma y *Pneumocystis jirovecii*, se han reportado como parte de las alteraciones celulares que acompañan al síndrome.<sup>7,8,9,10</sup>

La mitad de los pacientes presenta diarrea crónica, probablemente relacionada con atrofia de las

vellosidades o a proceso inflamatorio de causa desconocida; en la mayoría no se identifican los patógenos y cuando se aíslan, el más común es *Salmonella sp*; otros menos frecuentes son *Campylobacter sp* y *Giardia lamblia*. La colangitis esclerosante primaria y colitis ulcerosa podrían explicar la diarrea en algunos pacientes.<sup>7,10,11</sup>

El síndrome de Good puede relacionarse con autoinmunidad en los primeros 6 años de la presentación (miastenia gravis y aplasia pura de células rojas) hasta en 30 % de los casos, sin embargo, no es frecuente que coexistan 2 o más de estas manifestaciones.<sup>8</sup>

Los hallazgos hematológicos más comunes son anemia (50 %), aplasia pura de células rojas (35 %), leucopenia (40-50 %), trombocitopenia (20 %) y neutropenia (15 %); solo se ha informado un caso de ausencia de eosinófilos. En menos de 10 % de los pacientes, el síndrome de Good se ha asociado con neoplasias: tumores de células T, gammapatía monoclonal y, raramente, mielodisplasia.<sup>4,8,10,11</sup>

Solo en 25 % de los casos reportados en la literatura se realizó evaluación inmunológica exhaustiva, en la que los hallazgos más comunes fueron disminución de células B en sangre periférica, linfopenia o leucopenia (46 %), neutropenia aislada (15 %), inversión de la relación CD4/CD8 y respuesta proliferativa anormal a mitógenos.<sup>6,8</sup>

Se ha asociado a alteraciones en TNFRSF14Bt que codifica la proteína transmembrana TACI (*transmembrane activator and CAML interactor*), también presente en la inmunodeficiencia común variable, lo que sugiere que pudiera tratarse del espectro de la misma enfermedad, sin embargo, el papel de TACI en el síndrome de Good aún está en debate.<sup>11</sup>

La Sociedad Europea de Inmunodeficiencias, propone como criterios la presencia de timoma más hipogammaglobulinemia (disminución de IgG, al menos 2 desviaciones estándar para la edad), sin embargo, ante la sospecha diagnóstica se deberá solicitar biometría hemática, inmunoglobulinas séricas, subpoblación de linfocitos T (CD3, CD4, CD8) y linfocitos B.<sup>6,8,11</sup>

El tratamiento consiste en la realización de timectomía, considerada con el mejor indicador pronóstico para miastenia gravis y aplasia pura de células rojas, no así para las alteraciones inmunológicas, las cuales pueden persistir o desarrollarse aún después de la timectomía.<sup>10,11</sup>

La sustitución con inmunoglobulina intravenosa (IgIV) controla las infecciones hasta en 38 %, disminuye los días de hospitalización y el uso de antibióticos. La dosis recomendada es de 400 mg/kg mensuales, semejante a la utilizada como reemplazo para otras inmunodeficiencias humorales.<sup>9,10,11</sup>

El pronóstico del síndrome de Good es peor comparado con el de la inmunodeficiencia común variable, probablemente por el número de infecciones, comorbilidades hematológicas, autoinmunes y la evolución del timoma; es más grave en los pacientes que requieren inmunosupresores por enfermedades autoinmunes asociadas. La mortalidad es de 30 y 70 % a los 5 y 10 años, con una mortalidad global del 46 %.<sup>6,7,8,9,10,11</sup>

A continuación se describe el caso de una paciente, con presentación clínica secundaria a síntomas compresivos del timoma.

Debido a la variabilidad de presentación, es necesario considerar el síndrome de Good ante cualquier timoma, incluso posterior a la timectomía en pacientes con infecciones sinopulmonares recurrentes.

### Caso clínico

Mujer de 49 años de edad con carga genética para diabetes e hipertensión arterial sistémica; padres sin consanguinidad. Amigdalectomizada y antecedente de 2 cesáreas. Su padecimiento se inició con edema de miembros inferiores, sin predominio de horario, no doloroso y ascendente; vómito posprandial de contenido alimentario, disfagia inicialmente a líquidos y posteriormente a sólidos, cuadros alternados de diarrea crónica y constipación y pérdida ponderal de 15 kg en 4 meses. Fue valorada inicialmente por un médico particular quien solicitó endoscopia con hallazgos de esofagitis A de los Ángeles, linitis plástica en antro y cuerpo, con resultado histopatológico de gastritis crónica con metaplasia intestinal asociada a *Helicobacter pylori*.

La paciente fue enviada 5 meses después a gastroenterología para descartar cáncer gástrico. Como parte del protocolo prequirúrgico para la realización de endoscopia se observó ensanchamiento mediastinal en la telerradiografía de tórax (Figura 1). El reporte histopatológico de la biopsia de estómago fue atrofia, engrosamiento de la capa muscular e infiltrado linfoplasmocitario, sin cambios compatibles con cáncer. En la tomografía toracoabdominal (Figura 2)

se confirmó la tumoración en mediastino anterior. Fue sometida a toracotomía, donde se identificó un tumor mediastinal anterior de 8 a 10 cm, clasificado como timoma B1, con invasión a pericardio parietal y rama pulmonar izquierda.

Se interconsultó al Servicio de Inmunología Clínica y Alergia por hipogammaglobulinemia; se confirmó síndrome de Good por evolución clínica y hallazgos paraclínicos: CD16+CD56+ 122 cel/ $\mu$ L, CD19 77 cel/ $\mu$ L, CD3 2052 cel/ $\mu$ L, CD4 977 cel/ $\mu$ L, CD8 998 cel/ $\mu$ L, relación CD4/CD8 0.98; panel viral para hepatitis C, B y VIH; IgG 349 mg/dL, IgA 70.3 mg/dL, IgM 37.1 mg/dL, Ca125 631 UI/mL, leucocitos 7890  $\text{mm}^3$ , hemoglobina 13.2 g/dL, hematócrito 40.4 %, linfocitos 2060  $\text{mm}^3$ , neutrófilos 5380  $\text{mm}^3$ , eosinófilos 1  $\text{mm}^3$ , basófilos 30  $\text{mm}^3$  (Cuadro 1).

Se comenzó tratamiento con inmunoglobulina intravenosa a dosis inmunorreguladora de 1 g/kg de peso cada 15 días durante el primer mes y posteriormente cada 3 semanas, con evolución clínica y bioquímica favorable; se alcanzó la meta de reemplazo (625 mg/dL) en la tercera dosis de gammaglobulina intravenosa (Figura 3).

Secundario al hallazgo del Ca125 elevado, la paciente fue sometida a múltiples procedimientos invasivos para descartar cáncer ovárico, no obstante, todos fueron negativos a malignidad, incluyendo el reporte histopatológico de ovario obtenido mediante ooforectomía. Durante su hospitalización, de aproximadamente 3 meses, presentó neumonía asociada a cuidados de la salud, que ameritó ajuste de la dosis

de gammaglobulina. La paciente falleció 4 meses después por complicaciones cardiovasculares.

## Discusión

Se han reportado más de 150 casos de síndrome de Good, todos con una gran variabilidad clínica e inmunológica que dificulta la sospecha diagnóstica. En el caso de la paciente descrita, sus manifestaciones iniciaron en la quinta década de la vida, como se indica en la literatura, con manifestaciones secundarias a la compresión del timoma.

El vómito y la disfagia asociados con pérdida de peso obligaron a descartar neoplasia gástrica. El diagnóstico de timoma precedió al de inmunodeficiencia, lo cual sucede en 42 % de los casos, con un intervalo de 3 meses a 18 años; en 37 % se establece el diagnóstico simultáneo y en el resto se realiza por autopsia.<sup>6</sup> Pasaron 4 meses desde el ingreso hospitalario y la primera valoración por el Servicio de Inmunología Clínica y Alergia, ya que la hipogammaglobulinemia inicialmente se relacionó con desnutrición secundaria a la pérdida ponderal y a la hipoalbuminemia; antes también se descartó insuficiencia hepática o proteinuria. La paciente negó el antecedente de infecciones recurrentes previas y durante su hospitalización solo presentó un cuadro de neumonía intrahospitalaria sin complicaciones ni germen aislado.

El síndrome de Good es una inmunodeficiencia que se considera combinada, ya que predispone a infecciones sinopulmonares similares a la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X o a inmunodeficiencia común variable, pero con las características

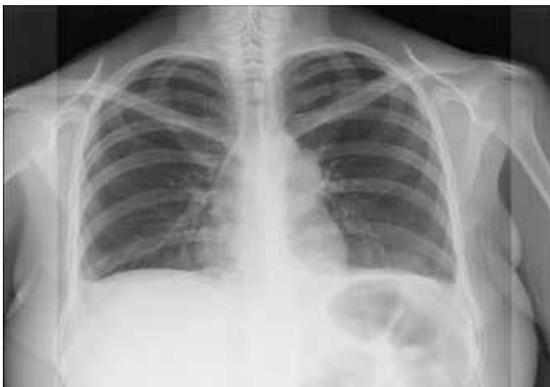


Figura 1. Telerradiografía de tórax. Ensachamiento mediastinal como hallazgo para evaluación preoperatoria.



Figura 2. Tomografía axial computarizada de tórax. Tumoración mediastinal anterior, con discreto derrame pleural derecho.

**Cuadro 1.** Resultados de los exámenes paraclínicos de la primera valoración

Leucocitos	7890 mm <sup>3</sup>
Neutrófilos	5380 mm <sup>3</sup>
Linfocitos	2060 mm <sup>3</sup>
Inmunoglobulina A	70.3 mg/dL
Inmunoglobulina G	349 mg/dL
Inmunoglobulina M	37.1 mg/dL
CD3	2052 cel/μL
CD4	977 cel/μL
CD8	988 cel/μL
Relación CD4/CD8	0.98
CD 16+CD56	122 cel/μL
CD19	77 cel/μL

Se observa hipogammaglobulinemia y disminución de linfocitos B con pérdida de la relación CD4/CD8

de presentación en la edad adulta e infecciones oportunistas observadas por infección del virus de inmunodeficiencia humana, secundarias a inmunodeficiencia celular.<sup>6,8,10</sup> El síndrome de Good se presenta con niveles bajos de células B, inversión del cociente C4/D8 e hipogammaglobulinemia, hallazgos presentes en la paciente. Siempre se deben descartar neoplasias hematológicas, infección por virus de inmunodeficiencia humana, enfermedad reumatólogica y uso de antiepilépticos, terapia biológica e inmunosupresores. La paciente fue sometida a aspirado de médula ósea y valoración hematológica que descartó estas posibilidades; los anticuerpos para lupus eritematoso sistémico (LES) y vasculitis fueron negativos.

Los timomas se relacionan con hipogammaglobulinemia en 6 a 11 %; por su parte, la hipogammaglobulinemia se asocia con timoma en 6 %.<sup>1,6,8,11</sup> El timoma B1 es el tercero más frecuentemente asociado con el síndrome de Good. En la paciente se descartó miastenia gravis y aplasia pura de células rojas. Aunque es poco común la existencia de 2 síndromes paratímicos, se han reportado 12 casos en

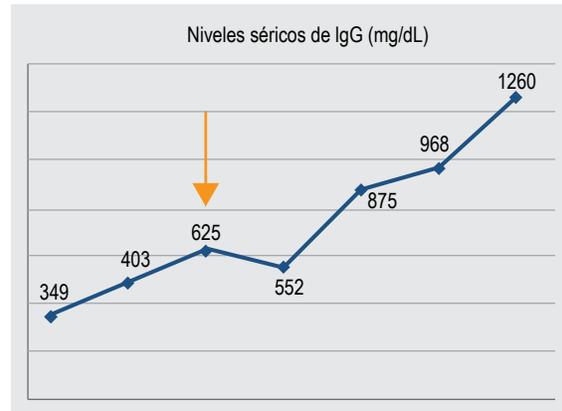


Figura 3. Controles mensuales de IgG sérica antes y después del diagnóstico. La flecha señala el primer control tras dos administraciones de gammaglobulina intravenosa.

la literatura; la asociación más común es timoma, hipogammaglobulinemia y aplasia pura de células rojas.

El tratamiento consiste en la realización de timectomía, con o sin radioterapia de acuerdo al estadio, y reemplazo con inmunoglobulina. En pacientes con autoinmunidad deberá considerarse el uso de inmunosupresores. Otros tratamientos como el uso de plasmaféresis, factor estimulante de colonias y esplenectomía son anecdóticos y deberán evaluarse siempre en el contexto de cada paciente

## Conclusiones

A pesar de la variabilidad clínica del síndrome de Good, deberá sospecharse como parte de las manifestaciones extratímicas del timoma. La presencia de infecciones recurrentes con gérmenes comunes u oportunistas, autoinmunidad o cáncer deberá alertarnos de la presencia de una inmunodeficiencia, sin importar el grupo de edad. Una biometría hemática y la determinación de inmunoglobulinas son suficientes para referir al paciente con el inmunólogo, quien valorará el conteo de subpoblaciones de linfocitos T, B o respuestas a antígenos polisacáridos.

## Referencias

1. 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). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3585500/>

2. Kelesidis T, Yang O. Good's syndrome remains a mystery after 55 years: A systematic review of the scientific evidence. *Clin Immunol.* 2010;135(3):347-363. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2010.01.006>
3. Kelleher P, Misbah SA. What is Good's syndrome? Immunological abnormalities in patients with thymoma. *J Clin Pathol.* 2003;56(1):12-16. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.56.1.12>
4. Qu J, Lü X, Gao Q, Zhang Y. Good Syndrome: A rare cause of refractory chronic diarrhea and recurrent pneumonia in a Chinese patient after thymectomy. *Clin Vaccine Immunol.* 2013;20(7):1097-1098. DOI: <http://dx.doi.org/10.1128/CVI.00141-13>
5. Chen LP, Tsai JS, Lai WM, Yen LJ, Yu MS, Lin SJ. Myelodysplasia followed by Good's syndrome: A unique manifestation associated with thymoma. *Kaohsiung J Med Sci.* 2012;28(4):236-240. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kjms.2011.10.012>
6. Sáenz-Cuesta M, Martínez-Pomar N, de-Gracia J, Echaniz P, Villegas E, Prada A, et al. TACI mutation in Good's syndrome: In search of a genetic basis. *Clin. Immunol.* 2012;145(1):27-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2012.07.014>
7. Ternavasio-de la Vega H, Velasco-Tirado V, Pozo-Rosado V, Soler-Fernández MF, Pérez-Andres M. Persistence of immunological alterations after thymectomy in Good's syndrome: A clue to its pathogenesis. *Cytometry Part B* 2011;80B:339-342. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/cyto.b.20595>
8. Wang CH, Chan ED, Perng CL, Chian CF, Chen CW, Perng WC, Su WL. Intravenous immunoglobulin replacement therapy to prevent pulmonary infection in a patient with Good's syndrome. *J Microbiol Immunol Infect.* 2015;48(2):229-232. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2012.09.003>
9. Yong P, Chee R, Grimbacher B. Hypogammaglobulinemia. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2008;28(4):691-713, vii. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2008.06.003>
10. Frieri M, Good's syndrome, CVID, and selective antibody deficiency in patients with chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14(6):438. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11882-014-0438-4>
11. Rawat A, Dhir V, Grupta A. Good's syndrome presenting with recurrent giardiasis. *J Clin Immunol.* 2014;34(7):751.