

**TÍTULO DEL CASO CLINICO:** Síndrome de Good. A propósito de un caso.

***AUTOR PRINCIPAL:***

Adriel Antonio Roa Bautista.

Nº colegiado: 393907261

Residente de 2º año de Inmunología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Móvil: +34 64 55 57 65. E-mail: [adrielantonio.roa@scsalud.es](mailto:adrielantonio.roa@scsalud.es)

***OTROS AUTORES:***

María Soledad Rodríguez Duque

Nº colegiado: 393907043

Residente de 3ª año de Anatomía patológica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

**RESUMEN DE CASO:**

Se trata de una mujer de 55 años valorada en la consulta de Inmunología por presentar una hipogammaglobulinemia severa asociada a múltiples infecciones respiratorias acompañado de úlceras orales recurrentes y micosis oral. Todo esto tras ser sometida a una timectomía anterior por un timoma tipo AB de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Este conjunto de signos y síntomas se conoce en la actualidad como Síndrome de Good (SG), descrito por primera vez en 1954 por el Dr. Good.

Es una patología poco frecuente con una incidencia de 0,15 por cada 100,000 habitantes, hasta la fecha se han descrito aproximadamente 200 casos en la literatura. Se asocia a un aumento en la susceptibilidad para infecciones víricas, bacterianas, fúngicas y cuadros autoinmunes como miastenia gravis, entre otros.

**PALABRAS CLAVES:**

Síndrome de Good, timoma, hipogammaglobulinemia.

**AGRADECIMIENTOS:**

Me gustaría agradecer al Dr. Javier Gonzalo Ocejo, a la residente de Inmunología Elena Gonzalez López y al servicio de Inmunología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Good (SG), descrito por primera vez en 1954 por el Dr. Richard Good, consiste en un cuadro de hipogammaglobulinemia que se produce en el contexto de un timoma, cuenta con una incidencia de 0,15 casos por 100,000 habitantes y menos de 200 pacientes han sido reportados en la literatura, siendo la mayoría casos aislados (1).

Este síndrome, a nivel inmunológico, se caracteriza fundamentalmente por una disminución o ausencia de linfocitos B, disminución de linfocitos T CD4+ y un ratio de linfocitos T CD4/CD8 anómalo. Es una patología que suele aparecer en la edad adulta y tiene entre sus principales características clínicas un aumento de la susceptibilidad a infecciones bacterianas, víricas o fúngicas (2).

La inmunodeficiencia no es una constante en los pacientes con timoma. Generalmente aparece en un 5-10% de los pacientes con este tipo de tumor con una mortalidad que varía entre un 44.5% y un 57 (3). En algunos pacientes, aparece además clínica autoinmune, y también se han descrito lesiones a nivel de la mucosa oral, de aspecto reticular, dolorosas, en el borde lateral de la lengua o en la mucosa yugal y que se asemejan al liquen plano oral (4).

A pesar de que la patogénesis de esta enfermedad es incierta, algunos investigadores sugieren un defecto en la médula ósea que repercute en la maduración de las células B o mutaciones en el gen del Receptor del Factor de Estimulación de los linfocitos B (BAFF-R) (5).

Presentamos un caso de una mujer de 55 años que tras una timectomía anterior por un timoma, desarrolla cuadros de infecciones bacterianas de repetición en la que tras un estudio inmunológico básico se objetivan niveles de inmunoglobulinas por debajo de los valores fisiológicos.

## RESUMEN DEL CASO

*Motivo de consulta*, mujer de 55 años, remitida desde Medicina Interna a la consulta de Inmunología para valoración por presentar hipogammaglobulinemia severa asociada múltiples infecciones en los últimos 2 años con úlceras orales recurrentes y micosis oral asociado a timoma intervenido quirúrgicamente

*Antecedentes personales*, reside en Santander, casada, ama de casa. Exfumadora desde hace 4 años (30 paquetes/año). Escasa ingesta enólica. *Antecedentes familiares*, una hija de 21 años sana, padre adenocarcinoma de páncreas, madre viva, sin patología reseñable, 5 hermanos, de estos, 1 hermana neo colon, resto sanos. *Antecedentes quirúrgicos*, destaca apendicetomía en el año 2007. *Antecedentes patológicos*, No diabetes, no hipertensión arterial. Hernia de hiato. Revisiones periódicas en Ginecología por menstruaciones abundantes. Última revisión en abril 18 sin hallazgos. Ecografía transvaginal se objetiva un útero atrófico, endometrio lineal, ovarios atróficos. Reumatismo palindrómico versus artritis reumatoide en seguimiento en consulta de Reumatología, con clínica articular desde hace 10 años en tratamiento con sulfato de hidroxicloroquina, 200mg/día con mejoría desde entonces.

En estudio por Cirugía maxilofacial desde el 15 de noviembre del 2018 por lesión en borde lingual izquierdo con restos cicatriciales en tercio medio. Refiere que debido las lesiones y las molestias ocasionadas por estas ha disminuido la ingesta de alimentos.

El 14 de enero del 2019 acudió a Consultas por historia de rinorrea, tos acompañada de catarros de coloración verdosa y clínica de sinusitis recurrentes de evolución tórpida tratada con antibióticos con mejoría parcial. Sudoración y sofocos diurnos, que atribuye a la menopausia y que tenía desde hace tiempo.

*Exploración física focalizada*, como datos positivos presenta en mucosa oral aftas persistentes y muguet. A la auscultación pulmonar, crepitantes gruesos dispersos más marcados en hemitórax inferior derecho, no disnea, no hemoptisis.

*Estudios complementarios*: Se realizó una radiografía de tórax (**imagen 1**) en la que se evidencia una masa en mediastino anterior con bordes policíclicos. Posterior a este hallazgo se realiza una tomografía axial computarizada (TAC) (**imagen 2**) donde se describe una masa en mediastino anterior de 10,4 x 7.3 x 10 cm de densidad homogénea y una tomografía por emisión de positrones (PET) (**imagen 3**) donde se objetiva aumento de la actividad metabólica sobre dicha masa, compatible con una lesión tumoral.

El 7 de febrero de 2019 se realiza biopsia con aguja gruesa (BAG) TRU-CUT con el diagnóstico anatomopatológico de timoma tipo AB de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Estudio Inmunohistoquímico positivo para CK y en el componente linfocitario para CD56 focal y CD5. Negativo para cromogranina, sinaptofisina y S100 (**Imagen 4**).

El 13 de marzo de 2019 se realiza una toracotomía anterior y apertura a nivel del tercer espacio intercostal, evidenciándose una tumoración de gran tamaño apoyada en pericardio, vertiéndose hacia la izquierda y apoyándose en hilio pulmonar y lóbulo superior izquierdo sin infiltrarlo. Se procede a extirpación de lesión, coagulando vasos nutricios y tras extracción se completa timectomía identificando ambos polos tímicos. Como complicación de la cirugía, la paciente presentó un neumotórax izquierdo en diciembre de 2019, que se resolvió espontáneamente.

*Historia de la enfermedad actual*. Dos meses después de la intervención quirúrgica inició seguimiento por el servicio de ginecología debido a prurito en genitales externos. En la exploración física se describieron algunas lesiones de aspectos liquenoides en introito y zona perineal, acompañada de áreas hipo e hiperpigmentadas con importantes escoriaciones. Fue tratada con corticoides tópicos en pauta descendente, presentando mejoría del cuadro.

Ocho meses después del diagnóstico del timoma y la intervención quirúrgica, durante el periodo comprendido entre el 23 de noviembre y 17 de diciembre del 2019, la paciente acude en tres ocasiones al servicio de Urgencias por cuadros de infecciones respiratorias de repetición, acompañado de fiebre de hasta 39 grados, tos con escasa expectoración de coloración verdosa y dolor pleurítico en región inferior izquierda del hemitórax derecho. Bajo el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad, FINE I, fue tratada con diferentes pautas de antibióticos presentados un cese temporal de la clínica, que se reinstauraba días posteriores tras culminar la medicación. Durante las visitas, en todas las ocasiones presentó analíticas sugestivas de cuadro infeccioso (**Tabla 1**) en las que

destacaban aumento de la proteína C reactiva (PCR), del porcentaje y número total de neutrófilos, con disminución del porcentaje y número total de linfocitos, aislándose en dos de las tres visitas a urgencias antígenos positivos en orina para *Streptococcus pneumoniae*.

Se realizaron estudios de imágenes en cada visita a urgencias, evidenciándose una condensación en el lóbulo medio derecho no objetivable en estudios de imágenes previos que persistía a pesar del tratamiento establecido.

Debido a la historia de infecciones respiratorias se realiza interconsulta al Servicio de Inmunología, donde es valorada. En el estudio inmunológico (**Tabla 2 y Tabla 3**) destaca panhipogammaglobulinemia acompañada de disminución de las subclases de IgG. Disminución muy importante de los niveles de anticuerpos antineumococo. Estudio de respuesta proliferativa de linfocitos T y B a estímulos policlonales normal. Ligera disminución de células NK, linfocitos B maduros con cambio de isotipo de y aumento de células B sin cambio de isotipo, estudiado por citometría de flujo (**Imagen 5**).

*Diagnostico.* Por tanto, en una mujer con historia previa de timoma más un cuadro de infecciones de repetición que no mejoran con antibioterapia convencional y en contexto analítico sugestivo de déficit humoral, se llega al diagnóstico de síndrome de Good.

*Tratamiento y evolución:* Se pauta tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) según siguiente esquema: dosis de carga de 800 mg/Kg y posteriormente 600 mg/Kg/ 4 semanas, ajustando dosis según niveles valle evidenciándose una franca mejoría clínica y analítica, manteniendo niveles de IgG por encima de 800 mg/dL y sin infecciones respiratorias ni a otros niveles.

## DISCUSIÓN

Descrito por primera vez en 1954 por Robert Good, aún continúa sin criterios diagnósticos reconocidos. A pesar de esto, la ausencia o disminución de células B en sangre periférica, la hipogammaglobulinemia y la posible alteración de la inmunidad celular en presencia de un timoma nos hace sospechar el diagnóstico de Síndrome de Good (6).

Presenta un pico de incidencia en edades entre los 40 y 50 años con una distribución similar respecto al sexo, aunque algunas literaturas refieren que suele presentarse sobre todo en el sexo femenino (5). En la mayoría de las ocasiones, la hipogammaglobulinemia suele ocurrir posterior a la timectomía. A pesar de esto, en algunas ocasiones se puede diagnosticar previo a la intervención quirúrgica debido a las infecciones recurrentes que suelen acompañar a este tipo de pacientes y que hacen sospechar de alguna inmunodeficiencia (1). La patogénesis sigue sin estar del todo clara, existen teorías que sostienen que las células T de los pacientes con timoma tienen la capacidad de inhibir la diferenciación de los linfocitos pre-B y la producción de inmunoglobulinas por parte las células plasmáticas (2,6).

Posee una mortalidad elevada, según la literatura entre un 44.5% y un 57% (3). En la analítica del SG observamos unos niveles nulos o disminuidos de linfocitos B, disminución de los linfocitos T, inversión de la ratio CD4/CD8 y en algunos casos, una reducción de la capacidad mitogénica de los linfocitos T, y debido al cuadro de

inmunodeficiencia, es frecuente que estos pacientes sean susceptibles a infecciones bacterianas, víricas, fúngica. En el caso de las infecciones bacterianas, estas son habituales en el tracto respiratorio superior e inferior (6).

Es frecuente que los pacientes con SG desarrollen lesiones orales liquenoides, como en el caso que se describe, con un infiltrado linfocítico debajo de la lámina basal parecido a lo que histológicamente sucede en el liquen plano oral.

En el SG se suelen presentar una gran variedad de manifestaciones autoinmunes (miastenia gravis, anemia autoinmune hemolítica, trombocitopenia autoinmune, candidiasis mucocutanea crónica, aplasia pura de células rojas(1)). En aquellos casos de pacientes con manifestaciones autoinmunes se ha demostrado que la timectomía mejora la clínica autoinmune, pero no la hipogammaglobulinemia. Por esto, el reemplazo con IGIV se ha convertido en el abordaje terapéutico habitual las cuales consiguen corregir el déficit de IgG y mejorar las lesiones en la mucosa lingual que presentan algunos de estos pacientes (3).

El SG puede presentar algunas similitudes con la inmunodeficiencia común variable (CVID de sus siglas en inglés *common variable immunodeficiency*) la cual se ha asociado con mutaciones en genes de la familia del factor de necrosis tumoral y BAFF-R entre otros que conducen a bajos niveles de BAFF-R en los linfocitos B y disminución en el número de estas células(5). Actualmente estamos a la espera de describir mediante técnica de secuenciación masiva la presencia de alguna mutación que pueda explicar la patología descrita en nuestra paciente.

## CONCLUSIÓN

El síndrome de Good es una enfermedad rara asociada a timoma e hipogammaglobulinemia acompañada de un pronóstico desfavorable. La presentación de esta enfermedad puede ser muy heterogénea siendo lo más frecuente los cuadros infecciosos de repetición. Hemos de tener también en cuenta que enfermedad puede venir acompañada de manifestaciones autoinmunes como miastenia gravis o aplasia pura de células rojas y en algunas ocasiones, de lesiones ulceradas en la mucosa yugal.

Crear conciencia de esta enfermedad permitirá un diagnóstico precoz y por tanto una mejoría en el pronóstico. Este diagnóstico se debe tener en cuenta en pacientes con timoma que desarrollan cuadros infecciosos y analítica con disminución o ausencia de células B, disminución de los linfocitos T, alteración en el cociente CD4/CD8 acompañado de hipogammaglobulinemia.

En lo que al tratamiento respecta, la timectomía y las IGIV son la medida terapéutica más usada en estos casos. Estos tratamientos pueden mejorar las manifestaciones infecciosas y autoinmunes como miastenia gravis o aplasia pura de células rojas y en algunas ocasiones, de lesiones ulceradas en la mucosa yugal.

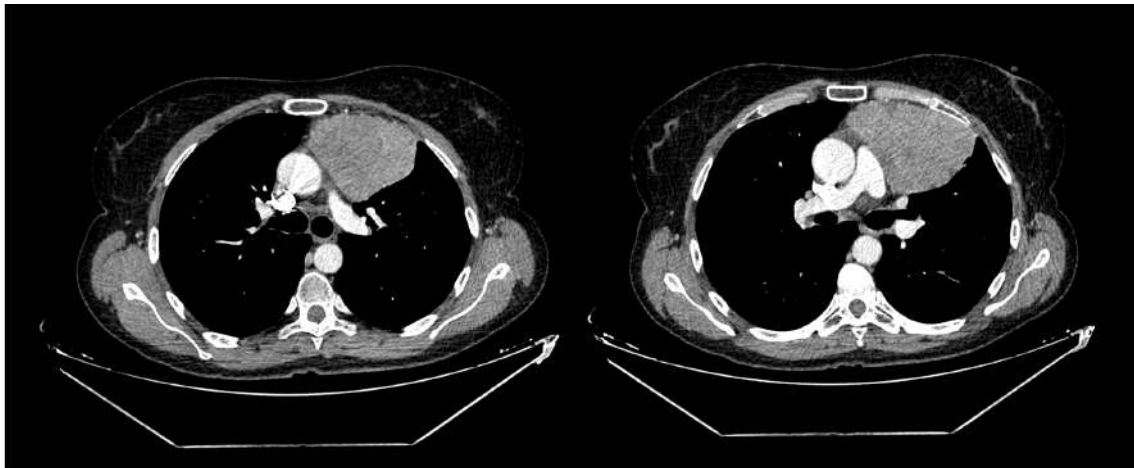
## BIBLIOGRAFIA

1. Malphettes M, Gérard L, Galicier L, Boutboul D, Asli B, Szalat R, et al. Good Syndrome: An Adult-Onset Immunodeficiency Remarkable for Its High Incidence of Invasive Infections and Autoimmune Complications. *Clin Infect Dis*. 2015;
2. Jansen A, van Deuren M, Miller J, Litzman J, de Gracia J, Sáenz-Cuesta M, et al. Prognosis of Good syndrome: mortality and morbidity of thymoma associated immunodeficiency in perspective. *Clin Immunol*. 2016;
3. GOOD RA, VARCO RL. A clinical and experimental study of agammaglobulinemia. *J Lancet*. 1955;
4. Maehara T, Moriyama M, Kawano S, Hayashida JN, Furukawa S, Ohta M, et al. Cytokine profiles contribute to understanding the pathogenic difference between good syndrome and oral lichen planus. *Med (United States)*. 2015;
5. Lougaris V, Vitali M, Baronio M, Tampella G, Plebani A. BAFF-R mutations in Good's syndrome. *Clinical Immunology*. 2014.
6. Dong JP, Gao W, Teng GG, Tian Y, Wang HH. Characteristics of good's syndrome in China: A systematic review. *Chinese Medical Journal*. 2017.

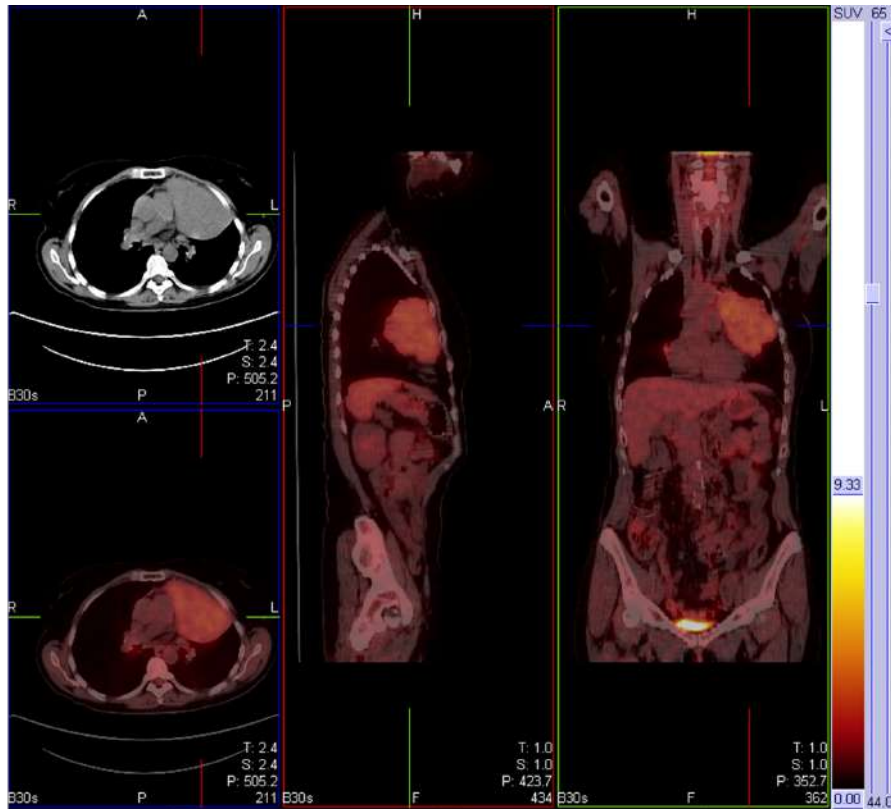
**TABLAS E IMÁGENES:**



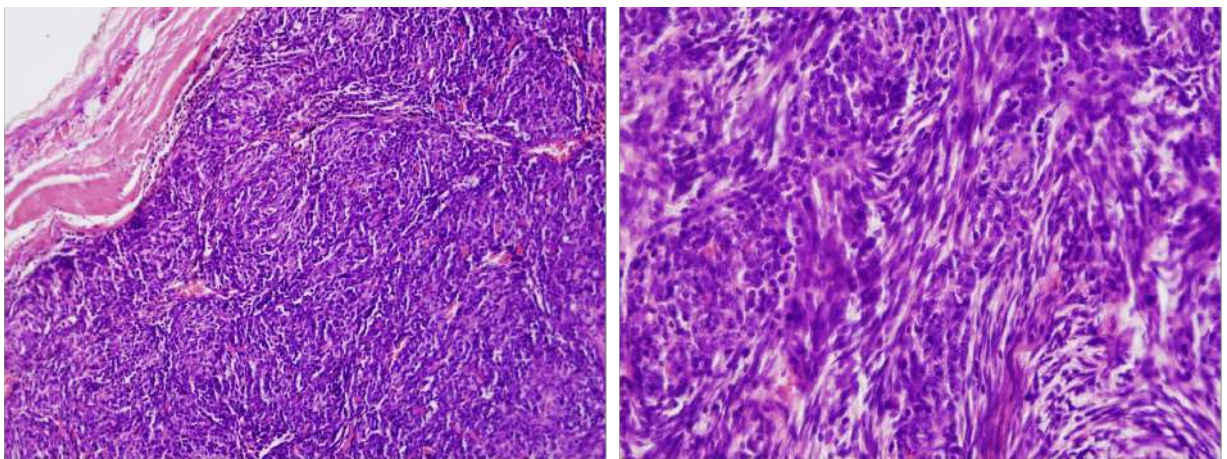
**Imagen 1. Radiografía de tórax PA.** Masa de bordes policíclicos en el mediastino anterior que borra el borde izquierdo de la silueta cardíaca, sugestivo de la existencia de una tumoración.



**Imagen 2. TAC con contraste.** Masa en mediastino anterior (10,4 x 7,3x10 cm) y densidad homogénea.

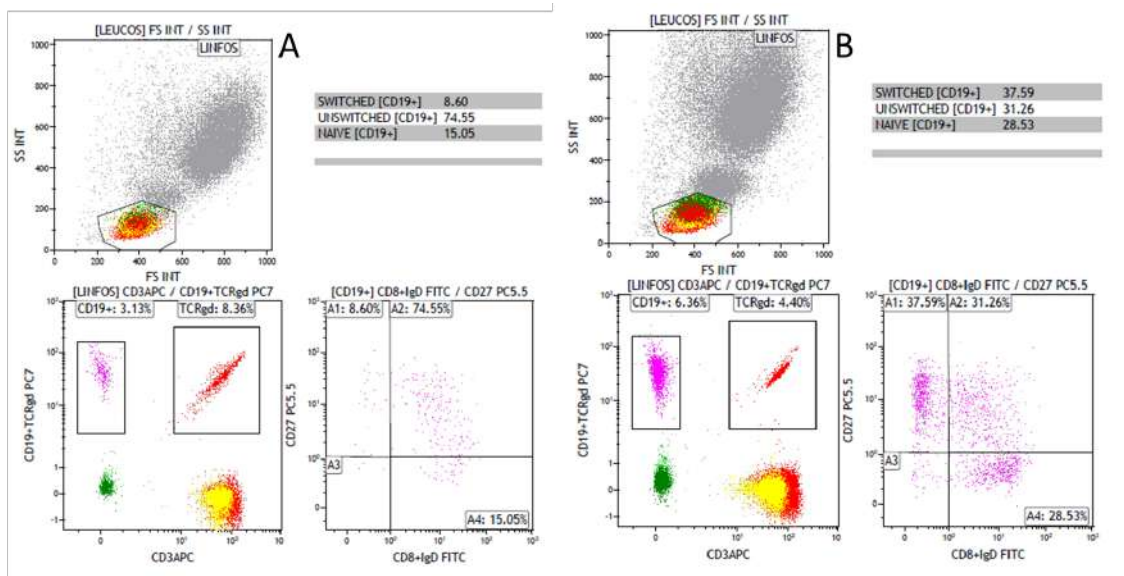


**Imagen 3.** PET. Aumento de actividad metabólica sobre masa mediastínica anterior compatible con lesión tumoral.



**Imagen 4. Timoma tipo AB.** Proliferación celular bien delimitada formada por áreas entremezcladas de un componente de células fusiformes pobre en linfocitos (tipo A) y un componente rico en linfocitos (tipo B). **Imagen 4a:** Hematoxilina- Eosina 20x. **Imagen 4b:** Hematoxilina-Eosina 40x. (Por cortesía de la Dra. María Soledad Rodríguez Duque. Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Marques de Valdecilla).





**Imagen 5. Citometría de flujo. Imagen A,** paciente; aumento de células B sin cambio de isotipo y disminución de las células B maduras con cambio de isotipo de inmunoglobulina, estancamiento en la maduración de los linfocitos B. **Imagen B,** control sano.

**Tabla 1.** Perfil analítico.

	23/11/2019	06/12/2019	17/12/2019
PCR (0,0-0,5 mg/dL)	5,2mg/dL	1,9mg/dL	3,3mg/dL
Leucocitos (1,4-7,5x10 <sup>3</sup> /μL)	5,5x10 <sup>3</sup> /μL	10,0x10 <sup>3</sup> /μL	13,3x10 <sup>3</sup> /μL
Neutrófilos % (42.0-75.0)	81,7%	82,4%	82,3%
Linfocitos % (20.0-50.0)	9,7%	11,1%	13,%
Neutrófilos absolutos (1.4-7.5x10 <sup>3</sup> /uL)	4,5x10 <sup>3</sup> /uL	8,2x10 <sup>3</sup> /uL	10,9x10 <sup>3</sup> /uL
Linfocitos absolutos (1.2-5.0x 10 <sup>3</sup> /uL)	0,5x10 <sup>3</sup> /uL	1,1x10 <sup>3</sup> /uL	1,7x10 <sup>3</sup> /uL
MIC de orina Antígenos a estreptococo pneumoniae	Positivo		Positivo

**Perfil analítico** realizado a la paciente durante sus visitas a urgencias desde el periodo comprendido entre 23 de noviembre hasta el 17 de diciembre del 2019. Resultados sugestivos de patología infecciosa.

**Tabla 2b.** Estudio inmunológico.

	Pruebas Inmunológicas 26/12/2019
CD3 (51-87%)	<b>88,82%</b>
CD4 (29-57%)	32,66%
CD8 (14-36%)	<b>52,92%</b>
CD3/CD4	0,62
NK (CD16/CD56) (0,1-11,31%)	6,63%
CD3 números absolutos (404-2075 cel/ul)	807 cel/ul
CD4 números absolutos (297-1698 cel/ul)	296 cel/ul
CD8 números absolutos (43-437 cel/ul)	<b>480 cel/ul</b>
NK (CD16/CD56) números absolutos (82-592 cel/ul)	<b>60 cel/ul</b>
CD4 T reguladoras (4-17%)	<b>2,91%</b>
CD4 T reguladoras absolutas (25-180 cel/ul)	<b>9 cel/ul</b>
Proliferación por PHA	0.87
Proliferación por anti- CD3	>1
Proliferación por PKW 1ug/ml	0,78 ug/ml
Proliferación por PKW 10ug/ml	1 ug/ml

**Estudio inmunológico**, aumento de los linfocitos CD8 en porcentajes y números absolutos. Con una disminución de las *Natural Killer* (NK) y linfocitos T reguladores en porcentajes y valores absolutos.

**Tabla 2a.** Estudio inmunológico.

	<b>Pruebas Inmunológicas 26/12/2019</b>
IgG (734-1486 mg/dl)	<b>147 mg/dl</b>
IgG1	<b>114 mg/dl</b>
IgG2	<b>25,5 mg/dl</b>
IgG3	<b>8,8 mg/dl</b>
IgG4	<b>1,3 mg/dl</b>
IgA (49-401 mg/dl)	<b>4,72 mg/dl</b>
IgM (41-201 mg/dl)	<b>&lt; 9,57 mg/dl</b>
Ac. Anti-pneumococo	<b>3,1 mg/dl</b>
C3 (77-203mg/dl)	<b>102,12 mg/dl</b>
C4 (7,7- 50.5mg/dl)	<b>13,59 mg/dl</b>
CD19 (5-15%)	<b>3,06 %</b>
CD19 número absoluto (55-472 cel/ul)	<b>28 cel/ul</b>
B Naive %	<b>15,0%</b>
B Unswitched %	<b>74,55%</b>
B Switched %	<b>8,6%</b>

**Estudio inmunológico** donde se evidencia una clara alteración de la inmunidad humoral con una importante disminución de las inmunoglobulinas, incluyendo subclases de IgG.