

Inmunodeficiencia con timoma (Síndrome de Good). A propósito de un caso

P. Carretero Aníbarro, M. Garcés Sotillos, F. García González, M. Marcos Durantéz,
L. Alonso Gil, R. Pérez Giménez, J. Blanco Carmona y S. Juste Picón

Sección de Alergología. Hospital General Yagüe. Burgos.

Se presenta un varón de 56 años, afecto de inmunodeficiencia con timoma (Síndrome de Good). El paciente presentaba frecuentes episodios de infecciones respiratorias desde hacía 10 años. En un ingreso hospitalario por neumonía se apreció en la radiología de tórax una masa mediastínica, cuya extirpación y análisis anatomopatológico comprobó que se trataba de un timoma fusocelular. Los estudios inmunológicos posteriores revelaron un déficit de la respuesta inmune humoral y alteraciones en la respuesta inmune celular. Desde el momento del diagnóstico de la inmunodeficiencia se inició tratamiento con gammaglobulina, con buena respuesta. Las inmunodeficiencias por déficit de anticuerpos constituyen la principal causa de alteración primaria de la inmunidad y, entre ellas, se encuadra el síndrome de Good, una entidad poco frecuente.

PALABRAS CLAVE: Inmunodeficiencia / Timoma / Síndrome de Good.

Immunodeficiency and thymoma (Good's syndrome). Report of a case

We report the case of a 56-year-old man with immunodeficiency and thymoma (Good's syndrome). The patient had suffered from frequent episodes of respiratory infection for 10 years. In a previous admission to the hospital because of pneumonia, a mediastinal mass was seen on the chest X-ray film, which was diagnosed as fusocellular thymoma after surgical excision and histopathologic examination. Immunological studies revealed a deficit of humoral immune response and abnormalities of the cellular immune response. The diagnosis of immunodeficiency was established and the patient was successfully treated with gammaglobulin. Immunodeficiencies due to antibody deficiency are the main cause of primary immunity disorders among which the Good's syndrome is included.

KEY WORDS: Immunodeficiency / Thymoma / Good's syndrome.

Los defectos predominantes de anticuerpos constituyen las inmunodeficiencias primarias de mayor incidencia¹. Entre ellas, el síndrome de Good es un trastorno raro. En una revisión realizada en Australia sobre 500 casos de inmunodeficiencias primarias², su frecuencia era del 0,2%. Asocia la presencia de un timoma con una inmunodeficiencia³ y aparece preferentemente a partir de la quinta década de vida. El timoma generalmente es benigno y el del tipo de células fusiformes es el más frecuente⁴. La enfermedad afecta a los linfocitos B y la clínica es la habitual en los déficit de síntesis de anticuerpos, con predominio

de las infecciones de las vías respiratorias⁴; los linfocitos T no suelen estar alterados. El diagnóstico se realiza por la clínica y por el estudio de la respuesta inmune humoral y celular. El tratamiento consiste en la reposición de gammaglobulinas⁴.

OBSERVACION CLINICA

Varón de 56 años sin antecedentes familiares de interés. Sus hermanos e hijos estaban sanos. Desde hacía 10 años venía presentando frecuentes episodios de infecciones de vías respiratorias altas y

Tabla I. Marcadores linfocitarios

	N.º de (Tanto células/µl por ciento)		Valores de referencia	
			N.º de células/µl	(Tanto por ciento)
Linfocito T (CD3)	1599	(81,9)	1292-2004	(59-87)
Linfocito B (CD19)	105	(5,4)	200-400	(11-16)
Linfocito T CD4+	664	(34)	656-1246	(34-59)
Linfocito T CD8+	935	(47,9)	360-881	(16-46)

en alguna ocasión, también de vías respiratorias bajas. Junto a ello, refería cuadros de diarrea de duración y presentación variable. En julio de 1996 ingresó por neumonía y en la radiología de tórax, además de la imagen de condensación, se apreció una masa mediastínica no presente en estudios radiológicos previos. Una vez resuelto el proceso infeccioso, se remitió el paciente a un centro de referencia donde se le extirpó la masa; el examen anatomopatológico fue diagnóstico de timoma fusocelular. En ningún momento presentó síntomas de miastenia grave. Posteriormente padeció varios episodios de neumonía y en febrero de 1997, en el primer estudio inmunológico que se realizó, se objetivó una hipogammaglobulinemia. Al cabo de un mes presentó anemia (hemoglobina 9,3 g/dl, hematocito 29,3%) que tras estudio hematológico se catalogó de hemolítica autoinmune Coombs positiva por anticuerpos calientes. Se instauró tratamiento con deflazacort a dosis diaria de 1,5 mg/kg de peso (100 mg/día) durante 3 semanas, con posterior reducción de 10 mg/día por semana hasta alcanzar la dosis de 5 mg/día, que es con la que permanece en el momento actual. El hemograma se normalizó al cabo de 6 semanas. Junto con los datos de anemia, en los análisis destacaba un aumento de lacticodeshidrogenasa (667 U/l), de la bilirrubina indirecta (2,5 mg/dl) y gammaglutamiltranspeptidasa (91 UI/l). El resto de los parámetros hepáticos, biliares y bioquímicos eran normales, por lo que la ictericia se relacionó con la hemólisis. El número de plaquetas, leucocitos y su fórmula estaban dentro de valores normales. En el proteinograma destacó una hipoalbuminemia (26 g/l) e hipogammaglobulinemia (0,9g/dl).

En cuanto al estudio inmunológico, cabe resaltar el descenso de las inmunoglobulinas IgG (158 mg/dl), IgA (<31 mg/dl) e IgM (<28 mg/dl) así como de las subclases de IgG (IgG₁, 98 mg/dl;

IgG₂, 35 mg/dl, IgG₃, 15 mg/dl; IgG₄<1 mg/dl). Las poblaciones linfocitarias se consignan en la tabla I; el cociente CD4/CD8 era de 0,71. El multitest® fue negativo. No se realizó estudio de funcionalidad. Los cuerpos autoanticuerpos antinucleares, anti DNA, antimitocondriales antimúsculo liso e IgE antiIgA fueron negativos. Los anticuerpos anti Hbs y anti Hbc fueron positivos; el Ag Hbs fue negativo. Las pruebas de función respiratoria objetivan un trastorno ventilatorio mixto (capacidad vital forzado o FVC 57,6%, volumen respiratorio forzado a el mismo segundo o FOV₁ 52,2% y FEV₁/FVC 66,1%). En un cultivo de esputo creció *Moraxella catarrhalis* y flora saprofito y en el coprocultivo, flora fecal habitual. No se objetivó la presencia de huevos, quistes o parásitos en heces. En cuanto a las pruebas de radiodiagnóstico, en la ecografía abdominal se apreció la imagen de un cálculo en polo inferior de riñón derecho; el hígado, la vesícula y la vía biliar, el páncreas, el bazo y el riñón izquierdo no mostraban alteraciones. En la tomografía computadorizada torácica y abdominal se apreció un patrón pulmonar reticulonodular bilateral, sobre todo en lóbulos superiores, pequeñas adenopatías en ambos huecos axilares, espacio paratraqueal derecho, ventana aortopulmonar y subcarinal y esplenomegalia. Las imágenes reticulonodulares de la tomografía, típicas de enfermedades pulmonares intersticiales, ya se han descrito anteriormente sin llegar a una explicación sobre su presencia⁵.

Desde el momento del diagnóstico de la inmunodeficiencia y ante las bajas concentraciones de IgG (158 mg/dl), se inició tratamiento con gammaglobulinas (Poliglobyn®) a dosis semanales de 300 mg/kg durante 3 semanas, que fueron suficientes para alcanzar cifras de IgG de 896 mg/dl. Tras estos resultados se pautó la infusión de gammaglobulinas con una periodicidad de 4 semanas y con la misma dosis. En la actualidad, el paciente presenta unas cocentraciones predosis superiores a 550 mg/dl.

La evolución en 10 meses ha sido positiva: la diarrea ha remitido y se ha reducido la frecuencia de las infecciones; sólo ha presentado 2 episodios de infección de vías respiratorias superiores y que se trataron satisfactoriamente con amoxicilina y ácido clavulánico. Las pruebas de función respiratoria han pasado a mostrar un patrón obstructivo (FEV₁ 57,3%, FVC 58,9 y FEV₁/FVC 77,6%).

DISCUSION

El síndrome de Good se define por la asociación de una inmunodeficiencia por déficit de anticuerpos y un timoma generalmente benigno, en el 75% de los casos del tipo fusocelular⁴, como el del paciente descrito. Su presentación habitual es a partir de los 40 años y es más frecuente diagnosticar primero el timoma (80% de los casos) y posteriormente, en una media de 5 años, la inmunodeficiencia⁴. En el caso estudiado el paréntesis de tiempo ha sido menor, aunque el paciente venía presentando clínica compatible con la inmunodeficiencia desde hacía unos 10 años sin diagnosticarse su presencia, ya que no se le había realizado estudio inmunológico. En la actualidad no se conoce una explicación definitiva para esta asociación^{1,3}. El patrón de herencia es conocido, al igual que el defecto básico que origina esta enfermedad. Hay trabajos que promueven que la etiología se encuentra en un bloqueo temprano en la diferenciación de los linfocitos B, incluso a nivel de la célula madre pluripotencial^{4,6,7}.

Las infecciones recurrentes constituyen la forma de prestación clínica más común en esta enfermedad. Destacan, al igual que en la inmunodeficiencia común variable, las sinusitis y las infecciones pulmonares. También son habituales las diarreas crónicas⁴. Ambas complicaciones las presentó nuestro paciente. Las alteraciones hematológicas, al igual que en otras inmunodeficiencias por déficit de anticuerpos, ocupan un lugar importante en este cuadro. Hay una alta incidencia de anemia arregenerativa con aplasia pura de eritrocitos. Otros tipos de anemias que aparecen son la anemia perniciosa y la anemia hemolítica autoinmune^{4,8}, esta última padecida por el paciente descrito. La leucopenia se presenta en el 50% de los enfermos y los eosinófilos constituyen la serie más afectada, también se han descrito descensos en el número de basófilos y mastocitos⁴. En el paciente presentado no se han encontrado alteraciones ni en el número de leucocitos ni en su fórmula. En el síndrome de Good generalmente están disminuidas todas las inmunoglobulinas⁴. Los linfocitos B analizados según el anticuerpo monoclonal antiCD 19 se encuentran disminuidos, de forma acorde con otros casos, en cambio los linfocitos T, que generalmente son normales, en el paciente estudiado resultaron estar aumentados, a

costa de los linfocitos T CD8. Se han realizado hipótesis sobre la inhibición que pueden hacer estas células de la diferenciación de los linfocitos pre-B a B o en la generación de células plasmáticas, al igual que ocurre en otras inmunodeficiencias^{7,9}. Las alteraciones de las pruebas de hipersensibilidad tardía son otro dato que se añade a la alteración inmunológica del paciente. La administración de gammaglobulina es el tratamiento de elección⁴. Las dosis se individualizan según las necesidades de cada enfermo. La infusión de IgG entre 200 y 400 mg/kg de peso por semana hasta alcanzar concentraciones mayores de 500 mg/dl en sangre periférica puede ser un tratamiento de inicio adecuado¹⁰. Esta es la pauta que se aplicó al principio y que en 3 semanas nos permitió conseguir unos niveles de IgG de 896 mg/dl¹¹. En ningún enfermo, tampoco en el nuestro, la extirpación del timoma ha producido la mejoría de la inmunodeficiencia³. Esto contrasta con la aplasia pura de eritrocitos y la miastenia gravis, que mejoran después de la extirpación del timoma⁴.

Dada la evolución que ha presentado el caso estudiado, queremos remarcar la importancia que tendría que todo paciente con timoma se beneficiaría de un control clínico y radiológico, tanto en el momento de su diagnóstico como a lo largo del tiempo, para descartar la presentación de la inmunodeficiencia. Asimismo, ante toda inmunodeficiencia primaria que se inicie en la edad adulta, estaría indicado profundizar en los estudios radiológicos para valorar la presencia de timoma, ya que la imagen que crea una masa sólida mediastínica puede no ser necesariamente observada en una radiografía de tórax. El diagnóstico temprano de la inmunodeficiencia que se asocia a este cuadro puede mejorar el pronóstico y la calidad de vida del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Lawton III AR, Cooper AR. Enfermedades por Inmunodeficiencias Primarias. En: Isselbacher KJ, et al. Harrison. Principios de Medicina Interna. Madrid. McGraw-Hill-Interamericana de España, 1994; 1800-1.
2. Baumgart KW, Britton WJ, Kemp A, French M, Robertson D. The spectrum of primary immunodeficiency disorders in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 415-23.

3. MacLean LD, Zak SJ, Varco RL, Good RA. Thymic tumor and acquired agammaglobulinemia: a clinical and experimental study of immune response. *Surgery* 1956; 40: 1010-17.
4. Waldmann TA. Inherited Immunodeficiencies. En: Samter's. Immunologic Diseases, fifth ed. Boston/Toronto: Little, Brown and Company. 1995; 406-7.
5. Akai M, Ishizaki T, Sasaki F, Ameshima S, Shigemori K, Higashi T, Nakai T. Immunodeficiency with thymoma (Good's syndrome) similar to sino-bronchial syndrome. *Nippon-Kyobu-Shikkan-Gakkai-Zasshi* 1996; 34: 829-32.
6. Yamazaki K, Watanabe N, Hasegawa A, Yamaguchi E, Miyamoto K, Sakiyama Y, et al. Good's syndrome with a block in the early stage of B cell differentiation and complicated by *Campylobacter fetus* sepsis. *Int Med* 1994; 33: 496-500.
7. Pear ER, Vogler LB, Okos AJ, Crist WM, Lawton III AR, Cooper MD. B lymphocyte precursors in human bone marrow: an analysis of normal individuals and patients with antibody-deficiency states. *J Immunol* 1978; 120: 1169-75.
8. Conley ME, Park L, Douglas SD. Childhood common variable immunodeficiency with autoimmune disease. *J Pediatr* 1986; 108: 915-922.
9. Siegal FP, Siegal M, Good RA. Suppression of B-cell differentiation by leukocytes from hypogammaglobulinemic patients. *J Clin Invest* 1976; 58: 109-22.
10. Gracia J, Vendrell M, Guarner L, et al. Utilización de gammaglobulina humana en el tratamiento de la inmunodeficiencia común variable. *Med Clín (Barc)* 1995; 104: 201-206.
11. Eisentein EM, Sneller MC. Common variable immunodeficiency: diagnosis and management. *Ann Allergy* 1994; 73: 285-294.

P. Carretero Aníbarro.
Sección de Alergología
Hospital General Yagüe
Avenida del Cid, 96
09005 Burgos.