

COVID-19 ASOCIADO A TIMOMA EN EL SÍNDROME DE GOOD: A PROPÓSITO DE UN CASO

S. Monge Blanco¹, M.E. Solís Serván¹, D. Andrades Sardiña¹, R.M. Barroso Peñalver¹, A.I. Blanco Orozco¹.

¹Servicio de Cirugía Torácica. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Premio Caso Clínico 49º Congreso Neumour.

RESUMEN

EL síndrome de Good se define como la coexistencia de un timoma con una inmunodeficiencia primaria. Se caracteriza por la asociación de hipogammaglobulinemia y niveles disminuidos de linfocitos T y B periféricos. La patogénesis es desconocida actualmente, postulándose alteraciones de la médula ósea en la formación y migración de linfocitos pre-B, así como de precursores eritroides y mieloides. La distribución no difiere entre hombres y mujeres, y su edad media de presentación es 59 años. La presentación inicial es asintomática en la mayoría de los casos. Los dos pilares fundamentales en el tratamiento constituyen la exéresis quirúrgica de la lesión tímica y la administración de gammaglobulinas intravenosas. Las consecuencias de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con errores innatos de la inmunidad son poco conocidas. Presentamos el caso de una paciente mujer de 58 años con infección grave por SARS-CoV-2 asociada a inmunodeficiencia primaria humoral o síndrome de Good.

Palabras clave: Síndrome de Good, Inmunodeficiencia, Infecciones, Hipogammaglobulinemia, Timoma.

ABSTRACT

Good syndrome is defined as the coexistence of a thymoma with a primary immunodeficiency. It is characterized by the association of hypogammaglobulinemia and decreased levels of peripheral T and B lymphocytes. The pathogenesis is currently unknown, postulating alterations of the bone marrow in the formation and migration of pre-B lymphocytes, as well as erythroid and myeloid precursors. The distribution does not differ between men and women, and their mean age of presentation is 59 years. The initial presentation is asymptomatic in most cases. The two fundamental pillars in the treatment are the surgical excision of the thymic lesion and the administration of intravenous gamma globulins. The consequences of SARS-CoV-2 infection in patients with inborn errors of immunity are poorly understood. We present the case of a 58-year-old female patient with severe SARS-CoV-2 infection associated with primary humoral immunodeficiency or Good syndrome.

Key words: Good's syndrome, Immunodeficiency, Infections, Hypogammaglobulinemia, Thymoma.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Good es una causa rara de inmunodeficiencia adquirida de células B y T, que causa susceptibilidad a infecciones bacterianas, fúngicas oportunistas e infecciones virales¹. Está asociada a la presencia de un timoma. La infección por SARS-CoV-2 asociada a inmunodeficiencias primarias es poco conocida y es objeto de estudio en la actualidad. Debido a la heterogeneidad de estos errores innatos de la inmunidad, es difícil establecer una secuencia evolutiva de la enfermedad, así como la morbimortalidad, aunque hay series que reportan hasta un 20% de mortalidad en estos pacientes con infección por SARS-CoV-2 asociada.

Se presenta el caso de una mujer de 58 años que ingresa por disnea, fiebre y expectoración en el contexto de infección por SARS-CoV-2 complicada con neumonía bilateral. Tras una semana de ingreso con antibioterapia, esteroides y soporte respiratorio, presenta dolor abdominal y diarrea con bacteriemia persistente por microorganismos enteropatógenos. Se realiza una tomografía axial computarizada (TAC)

de tórax que muestra una lesión polilobulada de 36x21 mm en mediastino anterior que sugiere una lesión timodependiente o un síndrome linfoproliferativo. La analítica revela niveles muy bajos de IgM, IgE e IgG3 (<2UI/mL) y NK (<90/microlitro) y ausencia de células B. Tras la sospecha de síndrome de Good se inicia tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas a dosis de 400 mg/kg durante 10 días y posteriormente se realizó cirugía electiva para la extirpación de la lesión mediastínica. El abordaje inicial fue asistido por robot, reconvirtiéndose a cirugía abierta por esternotomía media debido al síndrome adherencial firme. Se objetivó una tumoración mediastínica anterior derecha con adherencias al pericardio y a la pleura mediastínica derecha. Se extirpó la lesión y los restos tímicos adyacentes. Se referenciaron y seccionaron las venas tímicas y la disección fue cuidadosa con el objetivo de respetar las estructuras vasculonerviosas, entre ellas ambos nervios frénicos. La evolución postoperatoria fue favorable. La anatomía patológica de la lesión era compatible con un timoma tipo B1. No hubo incidencias en las consultas de seguimiento, con evolución postoperatoria favorable, tras tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas mensuales.

Recibido: 10.02.2024 Aceptado: 07.03.2024

Dra. Sara Monge Blanco.
sarmonbla@gmail.com

El síndrome de Good se clasifica dentro del grupo 9 de la clasificación de errores innatos de la inmunidad de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas (IUIS) de 2019, dentro de las fenocopias¹. Implica alteraciones de CD4+ y la reacción CD4/CD8 y reducción de las células B periféricas con hipogammaglobulinemia². La asociación entre la coexistencia de un timoma e hipogammaglobulinemia fue descrita por primera vez por el Dr. Good en 1955³. La mayoría de los casos han sido descritos en Europa, aunque presenta una distribución mundial, con una incidencia en Estados Unidos de 0,5 casos por 100000 habitantes, pudiendo ser encontrado el timoma en el 10% de pacientes con diagnóstico de hipogammaglobulinemia en la edad adulta (entre 40 - 50 años)³. Por otro lado, la incidencia de hipogammaglobulinemia en pacientes con timoma es del 6 - 11%⁴. La patogénesis es desconocida, siendo la hipótesis principal alteraciones en la formación y migración de linfocitos pre-B, precursores eritroides y mieloides. Ello conduce a infecciones bacterianas eminentemente y fenómenos autoinmunes como miastenia gravis, aplasia pura de glóbulos rojos y liquen plano oral⁵. Otra manifestación clínica presente en casi el 50% de los pacientes es la diarrea crónica pudiendo ser mediada ser un fenómeno autoinmune³. El rol del timo en la supresión de linfocitos B es desconocida, con teorías que postulan la producción de autoanticuerpos anticitoquinas, la supresión de los linfocitos B mediado por autoanticuerpos, o el protagonismo de las células dendríticas en el mecanismo patogénico⁶. Los dos pilares fundamentales en el tratamiento son la timectomía y la administración de gammaglobulinas. En primer lugar, el tratamiento del timoma y su pronóstico posterior viene determinado por la exéresis completa de la tumoración. La mayoría de los timomas en el contexto del síndrome de Good son benignos, siendo un 75% de tipo A⁷. Los pacientes con estadio III o IV pueden requerir quimiorradioterapia adyuvante. La resección quirúrgica puede prevenir tanto la invasión locoregional como la extensión a distancia del tumor, y favorece la curación de otras enfermedades autoinmunes, aunque no las inmunodeficiencias⁸. Por otro lado, la administración de inmunoglobulinas intravenosas es esencial en el tratamiento, disminuyendo los ingresos hospitalarios y la necesidad de antibioterapia prolongada⁷. En la literatura han sido descritos cinco casos de síndrome de Good asociado a infección por SARS-CoV-2. En 2020, Pozzi et al. describen el caso de un paciente que precisó ingreso en UCI con intubación orotraqueal, falleciendo tras trece días de hospitalización⁹. London et al. reportan el caso de una paciente de 41 años con SARS-CoV-2 y masa mediastínica. Tras el diagnóstico de timoma y evidenciar hipogammaglobulinemia severa con ausencia

de linfocitos B, se inició terapia con plasma, se resolvió el cuadro infeccioso y posteriormente se realizó resección quirúrgica del timoma e inicio de inmunoglobulinas intravenosas¹⁰. En 2021 Lindahl et al. y Duarte et al. describen casos similares, dos pacientes mujeres de 67 y 70 años que requirieron ingreso por infección neumónica por SARS-CoV-2, que evolucionaron favorablemente con oxígeno suplementario y Remdesivir durante cinco días^{11, 12}. Por último, en mayo de 2022 Maldonado et al. presentan un caso con desenlace fatal de una paciente de 51 años que, tras infección respiratoria por SARS-CoV-2 con sobreinfección respiratoria por P.Aeruginosa, claudicó con insuficiencia respiratoria aguda secundaria y parada cardiorrespiratoria². Es importante la indicación adecuada en el tiempo de la intervención quirúrgica, pues la recuperación tras el proceso infeccioso debe ser completa, así como la instauración del tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas, para garantizar una preparación perioperatoria y una evolución postoperatoria óptimas. Así, la alteración de la inmunidad celular asociada, en especial la ausencia de linfocitos CD4+, conlleva un peor pronóstico en las infecciones virales. Es esencial una vigilancia estrecha en estos pacientes por presentar un alto riesgo de complicaciones. La vía de abordaje mínimamente invasiva asistida por vídeo o robot ofrece buenos resultados en términos de estancia hospitalaria y dolor postoperatorio, visión intraoperatoria y ergonomía en los movimientos del cirujano, aunque es importante tener en cuenta los procesos infecciosos pulmonares previos que puedan dificultar la disección y exéresis de la lesión.

PIES DE FIGURAS

Figura 1: Tomografía axial computarizada donde se diferencia la lesión mediastínica anterior en proyección axial (A) y sagital con reconstrucción 3D (B).

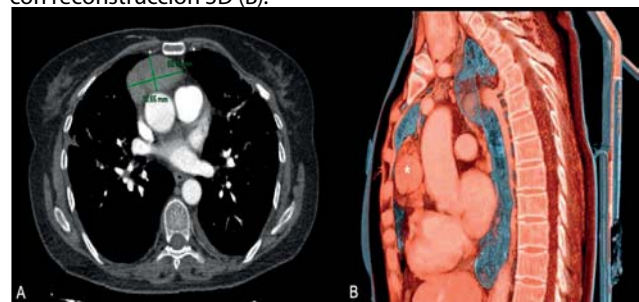
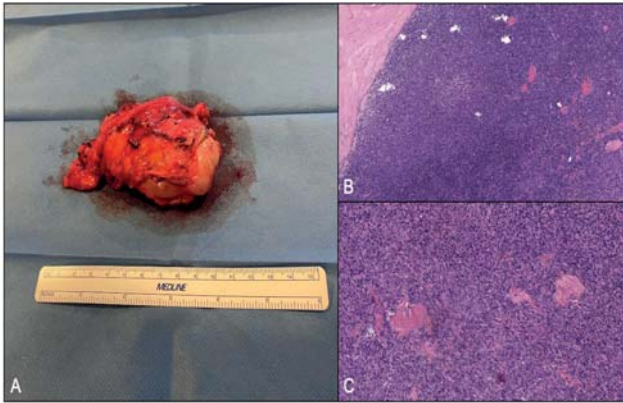


Figura 2: Pieza de resección quirúrgica (A). Timoma tipo B1 de 9 cm, bien delimitado, con cápsula fibrosa fina y áreas pálidas de diferenciación medular(A) (H/E, x10-4) (B). Se conforma de abundantes células neoplásicas epiteliales de citoplasma eosinófilo, pálido, mal definido, con núcleos ovalados de cromatina abierta que se acompañan de una importante población linfocitaria entremezclada. Se identifican cuerpos de Hassal en el espesor de la lesión (H/E, x20) (C).



12. Duarte M, Faria L, Patronillo C, da Costa Fernandes S, Seara V. A case of severe COVID-19 in a patient with Good's syndrome. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2021;8(10):002976.

BIBLIOGRAFÍA

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;61(2):e13-9.
2. Maldonado-Domínguez ED, O Farrill-Romanillos PM. Patient with Good's syndrome and COVID-19. Report of a clinical case. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2022;60(4):474-9.
3. 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):347-63.
4. Engels EA, Pfeiffer RM. Malignant thymoma in the United States: demographic patterns in incidence and associations with subsequent malignancies. *Int J Cancer.* 2003;105(4):546-51.
5. Bernard C, Frih H, Pasquet F, Kerever S, Jamilloux Y, Tronc F et al. Thymoma associated with autoimmune diseases: 85 cases and literature review. *Autoimmun Rev.* 2016;15(1):82-92.
6. Habib AM, Thornton H, Sewell WC, Loubani M. Good's syndrome: Is thymectomy the solution? Case report and literature review. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2016;24(7):712-4.
7. Tavakol M, Mahdavian SA, Ghaemi MR, Vaezi M, Dorudinia A, Jamaati H et al. Good's syndrome-association of the late onset combined immunodeficiency with thymoma: Review of literature and case report. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2018;17(1):85-93.
8. Johnson SB, Eng TY, Giaccone G, Thomas CR Jr. Thymoma: Update for the new Millennium. *Oncologist.* 2001;6(3):239-46.
9. Pozzi MR, Baronio M, Janetti MB, Gazzurelli L, Moratto D, Chiarini M et al. Fatal SARS-CoV-2 infection in a male patient with Good's syndrome. *Clin Immunol.* 2021;223(108644):108644.
10. London J, Boutboul D, Lacombe K, Pirenne F, Heym B, Zeller V et al. Severe COVID-19 in patients with B cell lymphocytosis and response to convalescent plasma therapy. *J Clin Immunol.* 2021;41(2):356-61.
11. Lindahl H, Smith CIE, Bergman P. COVID-19 in a patient with Good's syndrome and in 13 patients with common variable immunodeficiency. *Clinical Immunology Communications.* 2021;1:20-4.