

# Ipogammaglobulinemia associata a timoma (sindrome di Good): descrizione di un caso clinico e revisione della letteratura

Michela Di Renzo, Anna Laura Pasqui, Fulvio Bruni, Luca Voltolini\*, Giuseppe Gotti\*, Alberto Auteri

**Good's syndrome is a rare adult-onset immunodeficiency disease characterized by hypogammaglobulinemia and thymoma. A 61-year-old male patient was diagnosed with Good's syndrome after a 2-year history of recurrent respiratory infections. Chest X-ray and chest computed tomography scan showed a mediastinal mass which was surgically removed. Histology revealed a thymoma. Following surgery he presented with recurrent respiratory and urinary tract infections and with esophageal candidiasis, even though his overall conditions dramatically improved after starting treatment with an appropriate dosage of intravenous immunoglobulins. Laboratory tests showed hypogammaglobulinemia, mild neutropenia, lymphopenia with no B cells, decreased CD4+ lymphocytes with an inverted CD4/CD8 ratio and increased interleukin-4-producing CD4+ lymphocytes, suggestive of an excessive Th2 response.**

(Ann Ital Med Int 2005; 20: 58-61)

**Key words:** Hypogammaglobulinemia; Immunodeficiency; Thymoma.

## Caso clinico

Un uomo di 61 anni è giunto alla nostra osservazione per la prima volta nel marzo 1996 con una storia di infezioni ricorrenti delle vie respiratorie presenti da circa 2 anni: il paziente aveva presentato episodi ricorrenti di otite e di bronchite, due episodi broncopolmonitici e numerose sinusiti, per le quali era stato sottoposto a chirurgia dei seni paranasali. Negli ultimi 15 anni aveva fumato circa 15 sigarette al giorno. Gli esami ematochimici eseguiti nel 1996 avevano mostrato un'ipogammaglobulinemia ed una lieve neutropenia ( $1200/\text{mm}^3$ ): per tale motivo aveva effettuato un agoaspirato midollare che era risultato nella norma.

L'esame obiettivo era nella norma tranne una lieve splenomegalia, confermata da un'ecografia dell'addome, e la presenza di sibili espiratori all'ascoltazione del torace.

L'esame radiologico del torace mostrò una massa mediastinica confermata anche da una tomografia assiale computerizzata (TAC) del torace. L'agobiopsia della massa evidenziò un tappeto di cellule linfocitarie. La massa fu sottoposta a resezione chirurgica nel giugno 1996 e l'esame istologico mostrò un timoma a componente mista sia linfocitaria che epiteliale con infiltrazione della capsula.

Il paziente era ipogammaglobulinemico con bassi livelli sierici di IgG (24 mg/dL, valori normali > 700 mg/dL), IgM (5 mg/dL, valori normali > 40 mg/dL) e IgA (5 mg/dL,

valori normali > 70 mg/dL). Il numero totale di linfociti era normale, ma la conta delle cellule CD4+ era 420/UI, con un rapporto CD4/CD8 di 0.39 (invertito) ed assenza di cellule B periferiche. Il test cutaneo al "purified protein derivative" era positivo mentre il test sierico dell'HIV era negativo.

Due mesi dopo la timectomia il paziente presentò una broncopolmonite: l'escreato coltura consentì di isolare una *Serratia marcescens* ed il processo broncopolmonare si risolse con appropriata terapia antibiotica. La somministrazione di immunoglobuline endovena fu iniziata anche se a dosaggio ridotto (150 mg/kg) ed il paziente migliorò leggermente. Nell'agosto 1998 sviluppò una candidiasi del cavo orale con dolore così intenso alla deglutizione da perdere circa 7 kg di peso corporeo. Un'esofagogastroduodenoscopia mostrò un'esofagite da candida che fu trattata con itraconazolo.

La tosse e la produzione di escreato anche se ridotte continuavano ad essere presenti. Il paziente lamentava spesso febbre accompagnata da stranguria: numerose urinocolture risultarono negative mentre l'escreato coltura nel 2000 mostrò la presenza di *Haemophilus influenzae* di tipo B eradicato da un trattamento di 15 giorni con ceftriaxone. Il dosaggio delle immunoglobuline endovena fu aumentato (400 mg/kg ogni 3 settimane) ed il paziente migliorò nettamente con una ridotta produzione di escreato e un minor numero di episodi febbrili. Una recente TAC del torace ha escluso la presenza di bronchiectasie. Al momento il paziente oltre alla terapia sostitutiva con immunoglobuline viene sottoposto a cicli di itraconazolo.

Nel 2000 e nel 2001 è stato ripetuto uno studio dei parametri immunitari: la conta linfocitaria T CD4+ conti-

Dipartimento di Medicina Interna e Scienze Immunologiche (Direttore: Prof. Alberto Auteri), Sezione di Medicina III, \*Dipartimento di Chirurgia Cardiotoracica (Direttore: Prof. Mario Chiavarelli), Università degli Studi di Siena  
© 2005 CEPI Srl

nuava ad essere ridotta con rapporto CD4/CD8 invertito. La proliferazione linfocitaria indotta dai mitogeni e valutata nel nostro laboratorio mostrava una normale risposta proliferativa alla fitoemoagglutinina, alla concanavalina A ed agli anticorpi monoclonali anti-CD3. Le cellule T del paziente non andavano incontro ad accelerata apoptosi *in vitro*. La valutazione della produzione intracellulare di citochine Th1 [interleuchina (IL)-2 e interferone- $\gamma$ ] e Th2 (IL-4) ha mostrato un aumento dei linfociti T CD4+ che producono IL-4 (8%, valori normali 3-5%), suggestivo di un'eccessiva risposta di tipo Th2.

### Revisione della letteratura

L'associazione tra la presenza di un timoma ed una immunodeficienza è stata riconosciuta per la prima volta nel 1954 da Robert Good che descrisse un paziente adulto con timoma ed ipogammaglobulinemia<sup>1</sup>. Nonostante non esistano criteri diagnostici formali per questo disordine immunitario, la sindrome di Good è classificata come un'entità distinta dal comitato di esperti di immunodeficienze primitive dell'Organizzazione Mondiale della Sanità<sup>2</sup>, anche se alcuni autori ipotizzano che si tratti di una variante dell'immunodeficienza comune variabile.

#### Epidemiologia

La sindrome di Good è una malattia rara: solo il 6-11% dei pazienti con timoma ha una concomitante ipogammaglobulinemia<sup>3,4</sup> e si verifica con la stessa incidenza nei pazienti di sesso maschile e femminile.

I pazienti con sindrome di Good di solito giungono all'osservazione medica nella quarta o quinta decade di vita e trascorrono diversi anni prima che di fronte al recidivare di processi infettivi venga sospettato un difetto dell'immunità<sup>5</sup>: il caso da noi descritto è in tal senso paradigmatico perché nel nostro paziente la diagnosi di sindrome di Good è stata effettuata solo un paio di anni dopo l'esordio della sintomatologia infettiva.

#### Quadro clinico

I segni clinici iniziali della sindrome di Good variano da un soggetto all'altro<sup>6</sup>. In alcuni individui una massa mediastinica anteriore può essere scoperta casualmente all'Rx torace. Altri pazienti possono lamentare tosse, dolore toracico, disfagia e dispnea a causa del timoma; sono state anche riportate la sindrome della vena cava superiore, la sindrome di Horner e la presenza di masse nel collo. Il timoma può inoltre essere scoperto nell'ambito degli esami di routine in corso di miastenia gravis. Infine i pazienti possono giungere all'osservazione del medico a causa di infezioni ricorrenti legate al deficit dell'immunità umorale

e cellulare. I processi infettivi più comuni sono generalmente a carico dell'apparato respiratorio e sono sostenute da batteri capsulati, configurando un quadro clinico analogo a quello descritto nell'immunodeficienza comune variabile e nell'agammaglobulinemia legata al cromosoma X5. I pazienti possono lamentare anche infezioni delle vie urinarie e della cute. Nonostante il deficit anticorpale della sindrome di Good sia la causa principale delle infezioni batteriche ricorrenti, in questa sindrome sono spesso presenti anche infezioni opportunistiche quali la candidiasi, l'herpes zoster o le infezioni da *Pneumocystis carinii*<sup>3,7</sup>. Anche nel caso da noi descritto il paziente ha presentato una grave esofagite da candida complicata da importante disfagia.

La diarrea è presente in circa il 50% dei soggetti con sindrome di Good<sup>5</sup>. In qualche caso batteri enterici, *Giardia* e *Cytomegalovirus* sono stati isolati ma nella maggior parte dei casi è impossibile identificare la causa della diarrea. I pazienti con sindrome di Good sviluppano inoltre delle patologie autoimmuni quali miastenia gravis, anemia aplastica della serie rossa, anemia perniziosa, diabete mellito e porpora trombocitopenica immunologica.

#### Parametri di laboratorio

*Alterazioni ematologiche.* La sindrome di Good è spesso associata a disordini ematologici: l'anemia è presente in più del 50% dei pazienti<sup>8</sup>. Circa il 55% dei pazienti ha una leucopenia ed il 20% ha una trombocitopenia. Nella sindrome di Good sono state descritte anche gammopatie monoclonali (sia benigne che maligne) che linfomi a cellule T<sup>9,10</sup>.

*Parametri immunitari.* Le principali alterazioni del sistema immunitario della sindrome di Good sono l'ipogammaglobulinemia, una riduzione od assenza di linfociti B, una riduzione del numero circolante di linfociti T CD4 con anormale rapporto CD4/CD8 ed una ridotta risposta proliferativa dei linfociti T ai mitogeni<sup>11</sup>. Nonostante la maggior parte dei pazienti abbia un'ipogammaglobulinemia che coinvolge le tre principali classi anticorpali, sono stati anche descritti pazienti dove solo le concentrazioni sieriche di IgG erano ridotte con valori normali di IgA ed aumentati di IgM<sup>5,9</sup>. Nell'87% dei pazienti il numero dei linfociti B maturi circolanti è ridotto ed in alcuni casi i linfociti B sono completamente assenti. In alcuni pazienti con sindrome di Good l'assenza di cellule pre-B nel midollo osseo è stata descritta<sup>12</sup>. Per quanto riguarda l'immunità cellulo-mediata il 45% dei pazienti presenta una ridotta risposta proliferativa ai mitogeni ed una ridotta produzione di citochine<sup>5</sup>.

### Parametri immunitari da valutare nella sindrome di Good

La sindrome di Good deve essere sospettata in ogni paziente di età > 40 anni con un deficit anticorpale, in cui è quindi raccomandabile eseguire sempre un Rx torace. Anche la presenza di infezioni opportunistiche insieme alla riduzione o all'assenza di linfociti B in un paziente con una presunta immunodeficienza comune variabile deve far sospettare una possibile sindrome di Good.

Tutti i pazienti che giungono all'osservazione clinica con una massa mediastinica devono essere sottoposti ad una valutazione routinaria delle immunoglobuline sieriche e delle sottopopolazioni linfocitarie T e B. Se i livelli sierici di immunoglobuline sono normali può essere utile una nuova valutazione ogni 2 anni perché sono stati descritti dei casi dove il deficit anticorpale compare successivamente<sup>13</sup>. Se la concentrazione di IgG è > 3 g/L alcuni autori suggeriscono di valutare la risposta anticorpale verso i comuni patogeni delle malattie infantili o nei confronti degli antigeni adoperati nelle comuni vaccinazioni. Se i livelli sierici di IgG sono < 3 g/L la sierologia non è attendibile e la ricerca di antigeni virali o protozoari deve essere effettuata tramite reazione polimerasica a catena. La risposta proliferativa ai mitogeni ed all'OKT3 è uno strumento utile di valutazione dell'immunità cellulo-mediata, anche se non correla direttamente con l'aumentato rischio di infezioni opportunistiche: infezioni da *Cytomegalovirus* spesso si verificano in pazienti con conta linfocitaria CD4+ nella norma e normale risposta proliferativa alla fitoemoagglutinina<sup>14</sup>. Nel nostro caso, in cui è comparsa un'infezione opportunistica, era presente una riduzione numerica dei linfociti T CD4+ ma erano nella norma la proliferazione linfocitaria ed il test cutaneo al "purified protein derivative". Per quanto riguarda i parametri immunitari, va sottolineato che il dato più interessante riscontrato nel nostro paziente riguarda lo squilibrio Th1/Th2: il nostro paziente aveva infatti un'eccessiva risposta Th2 che finora non è mai stata descritta in letteratura nella sindrome di Good. Lo squilibrio Th1/Th2 è stato studiato in altre immunodeficienze primitive quali l'immunodeficienza comune variabile od il deficit di IgA dove è stata dimostrata un'eccessiva risposta Th1<sup>15,16</sup>, per cui i nostri dati, che indicano un'eccessiva risposta Th2, suggeriscono che la sindrome di Good non è una variante dell'immunodeficienza comune variabile ma un'entità patologica distinta.

Il contributo delle citochine Th1 e Th2 alla patogenesi delle malattie autoimmuni è ancora un argomento controverso: il timoma, come abbiamo già detto è spesso associato a patologie autoimmuni soprattutto ematologiche, quali l'anemia emolitica dove è stata dimostrata una ridotta produzione di citochine Th1 con produzione di autoanticorpi<sup>17</sup> e nel nostro paziente era presente neutropenia verosimilmente su base autoimmune.

### Patogenesi

Due teorie sono state proposte per spiegare l'associazione tra il timoma ed il deficit dell'immunità umorale. La prima sostiene che alcune citochine secrete dalle cellule stromali del midollo osseo influenzino la maturazione e la differenziazione dei precursori delle cellule T e B. Questa ipotesi è suffragata da un modello animale murino dove le cellule dello stroma midollare producono una citochina denominata limitina che inibisce la maturazione e la differenziazione dei precursori delle cellule B<sup>18</sup>. Una seconda teoria proviene dallo studio di altre sindromi paraneoplastiche associate a timoma quali l'aplasia della linea eritroide. Nei pazienti con timoma spesso si verifica la produzione di autoanticorpi che sopprimono direttamente o indirettamente lo sviluppo della linea eritroide<sup>19</sup>. L'incubazione dei linfociti T dei pazienti con sindrome di Good con linfociti B di individui normali ne sopprime la produzione di immunoglobuline ed inibisce la maturazione dei linfociti pre-B<sup>20,21</sup>.

### Trattamento e prognosi

Il timoma è facilmente diagnosticato con un comune Rx torace anche se la diagnosi deve essere confermata da una TAC torace o da una risonanza magnetica nucleare<sup>22</sup>. L'esame istologico rivela di solito una variante a cellule fusiformi mentre i carcinomi timici maligni sono molto rari nella sindrome di Good<sup>23</sup>. Esistono anche altre rare varianti di timoma quali un tumore misto linfoide ed epiteliale o solo epiteliale associati ad ipogammaglobulinemia.

Nella sindrome di Good l'elemento più importante ai fini prognostici è costituito dalla completa escissione chirurgica del tumore perché si tratta di una neoplasia potenzialmente invasiva e metastatizzante<sup>23,24</sup>. L'asportazione chirurgica non determina la correzione del deficit immunoglobulinico, come confermato dal nostro paziente dove l'ipogammaglobulinemia persiste a distanza di molti anni dall'intervento chirurgico. I pazienti con sindrome di Good devono perciò essere sottoposti a trattamento sostitutivo con immunoglobuline per via endovenosa: nel caso da noi descritto le condizioni cliniche del paziente sono nettamente migliorate dopo aver intrapreso il trattamento con immunoglobuline che ha ridotto il numero di infezioni ricorrenti ed ha verosimilmente contribuito a prevenire lo sviluppo di bronchiectasie che sono al momento assenti.

Va comunque ricordato che dal punto di vista prognostico la prognosi della sindrome di Good sembra essere peggiore rispetto ad altri deficit dell'immunità umorale quali l'immunodeficienza comune variabile e l'agammaglobulinemia legata al cromosoma X. Mentre la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi in questi ultimi pazienti è

all'incirca del 100%, nei pazienti con sindrome di Good la sopravvivenza si riduce al 70% dei soggetti: le principali cause di mortalità sono rappresentate dalle infezioni opportunistiche, dalle malattie autoimmuni e dalle complicanze ematologiche, mentre il timoma di per sé non contribuisce all'eccesso di mortalità<sup>25</sup>.

### Riassunto

La sindrome di Good è una rara immunodeficienza primitiva ad esordio in età adulta caratterizzata da ipogammaglobulinemia associata a timoma. Riportiamo la storia clinica di un uomo di 61 anni in cui, dopo 2 anni di infezioni respiratorie ricorrenti, un Rx torace ed una tomografia assiale computerizzata del torace hanno mostrato una massa mediastinica che è stata rimossa chirurgicamente. L'esame istologico ha mostrato un timoma a componente sia linfocitaria che epiteliale. Negli anni successivi all'intervento il paziente ha avuto numerosi episodi infettivi delle vie respiratorie ed una grave candidiasi esofagea con disfagia e perdita di peso. Il quadro clinico è migliorato nettamente dopo che è stato intrapreso un trattamento sostitutivo con immunoglobuline per via endovenosa a dosaggio sostitutivo. Gli esami di laboratorio hanno mostrato un'ipogammaglobulinemia con riduzione di tutte e tre le principali classi anticorpali, una lieve neutropenia, una linfocitopenia con assenza dei linfociti B, una riduzione dei linfociti T CD4+ ed un aumento dei linfociti T CD4+ che producono interleuchina-4, suggestivo di un'esagerata risposta di tipo Th2.

*Parole chiave:* Immunodeficienza; Ipogammaglobulinemia; Timoma.

### Bibliografia

1. Good RA. Agammaglobulinemia—a provocative experiment of nature. *Bull Univ Minn* 1954; 26: 1-19.
2. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. *Clin Exp Immunol* 1999; 118 (Suppl 1): 1-28.
3. Souadjan JV, Enriquez P, Silverstein MN, Pepin JM. The spectrum of diseases associated with thymoma. Coincidence or syndrome? *Arch Intern Med* 1974; 134: 374-9.
4. Rosenow EC, Hurley BT. Disorders of the thymus. A review. *Arch Intern Med* 1984; 144: 763-72.
5. Tarr PE, Sneller MC, Mechanic LJ, et al. Infections in patients with immunodeficiency with thymoma (Good syndrome). Report of 5 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 123-33.

6. Morgenthaler TI, Brown LR, Colby TV, et al. Thymoma. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 1110-23.
7. Beck S, Slater D, Harrington CI. Fatal chronic cutaneous herpes simplex associated with thymoma and hypogammaglobulinaemia. *Br J Dermatol* 1981; 105: 471-4.
8. Jeunet FS, Good RA. Thymoma, immunological deficiencies and haematological abnormalities. *Birth Defects* 1968; 4: 192-203.
9. Jeandel C, Gastin I, Blain H, et al. Thymoma with immunodeficiency (Good's syndrome) associated with selective cobalamin malabsorption and benign IgM-kappa gammopathy. *J Intern Med* 1994; 235: 179-82.
10. Friedman HD, Inman DA, Hutchison RE, Poiesz BJ. Concurrent invasive thymoma and T-cell lymphoblastic leukemia and lymphoma. A case report with necropsy findings and literature review of thymoma and associated hematologic neoplasm. *Am J Clin Pathol* 1994; 101: 432-7.
11. Kelleher P, Misbah SA. What is Good's syndrome? Immunological abnormalities in patients with thymoma. *J Clin Pathol* 2003; 56: 12-6.
12. Hayward AR. Hypogammaglobulinaemia with deficiency of pre-B cells. *Lancet* 1978; i: 1014-5.
13. Te Velde K, Huber J, Van der Slikke LB. Primary acquired hypogammaglobulinaemia, myasthenia and thymoma. *Ann Intern Med* 1966; 65: 554-9.
14. McCune CA, Hughes S, Unsworth DJ. Thymoma, autoimmunity and fatal immunodeficiency. *QJM* 2000; 93: 559-60.
15. Cambroner R, Sewell WA, North ME, Webster AD, Farrant J. Up-regulation of IL-12 in monocytes: a fundamental defect in common variable immunodeficiency. *J Immunol* 2000; 164: 488-94.
16. Kowalczyk D, Baran J, Webster AD, Zembala M. Intracellular cytokine production by Th1/Th2 lymphocytes and monocytes of children with symptomatic transient hypogammaglobulinaemia of infancy (THI) and selective IgA deficiency (SIgAD). *Clin Exp Immunol* 2002; 127: 507-12.
17. Fujisao S, Tsuda H. Th1/Th2 balance alteration in the clinical course of a patient with pure red cell aplasia and thymoma. *Br J Haematol* 1998; 103: 308-10.
18. Oritani K, Medina KL, Tomiyama Y, et al. Limitin: an interferon-like cytokine that preferentially influences B lymphocyte precursors. *Nat Med* 2000; 6: 659-66.
19. Charles RJ, Sabo KM, Kidd PG, Abkowitz JL. The pathophysiology of pure red cell aplasia: implication for therapy. *Blood* 1996; 87: 4831-8.
20. Litwin SD, Zanjani ED. Lymphocyte suppressing both immunoglobulin and erythroid differentiation in hypogammaglobulinaemia. *Nature* 1997; 266: 57-8.
21. Hayward AR, Paolucci P, Webster AD, Kohler P. Pre-B cell suppression by thymoma patients' lymphocytes. *Clin Exp Immunol* 1982; 48: 437-42.
22. Kohman LJ. Approach to the diagnosis and staging of mediastinal masses. *Chest* 1993; 103: S328-S330.
23. Johnson SB, Eng TY, Giaccone G, Thomas CR Jr. Thymoma: update for the new millennium. *Oncologist* 2001; 6: 239-46.
24. Gray GF, Gutowse WI. Thymoma a clinicopathologic study of 54 cases. *Am J Surg Pathol* 1979; 3: 325-49.
25. Hermaszewski RA, Webster AD. Primary hypogammaglobulinemia: a survey of clinical manifestations and complications. *QJM* 1993; 86: 31-42.

Manoscritto ricevuto l'8.6.2004, accettato il 25.11.2004.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Michela Di Renzo, Dipartimento di Medicina Interna e Scienze Immunologiche, Sezione di Medicina III, Università degli Studi, Policlinico Le Scotte, Viale Bracci, 53100 Siena. E-mail: cd28apo@hotmail.com