

Síndrome de Good y aplasia pura de la serie roja, reporte de un caso y revisión de la literatura

CAMILA PEÑA^a, MARVILA INTRIAGO^a, PILAR MUÑOZ^b,
ANA MARÍA GRAY, MARÍA ELENA CABRERA

Sección de Hematología,
Hospital del Salvador.
Santiago de Chile.

^aResidentes de
Hematología, Hospital del
Salvador.

^bResidente de Medicina
Interna, Hospital del
Salvador.

Recibido el 1 de marzo de
2011, aceptado el 10 de
abril de 2012.

Correspondencia a:
Dra. María Elena Cabrera C.
Sección Hematología
Hospital del Salvador.
Fax: 575 3583
E-mail: mecabrera@vtr.net

Association of Good syndrome with pure red cell aplasia. Report of one case

The association between Good's syndrome (hypogammaglobulinemia and thymoma) with pure red aplasia is very uncommon. We report a 70-year-old male, who had a thymoma excised nine years before. Afterwards, he suffered frequent respiratory infections, which were attributed to a humoral immunodeficiency. Nine years later, he developed a pure red cell aplasia. He received prednisone and cyclosporine, resulting in a progressive rise of hemoglobin level, after one month of treatment. The patient died shortly thereafter due to infection, complicating a domestic accident.

(Rev Med Chile 2012; 140: 1050-1052).

Key words: Good's syndrome; Red cell aplasia pure; Thymoma.

El timoma suele asociarse a otras entidades, comúnmente llamadas síndromes paratímicos. La más frecuente es la asociación con miastenia gravis (15%). La asociación con aplasia pura de la serie roja (APSR) es 5-10% y con inmunodeficiencia, denominada síndrome de Good (SG), alrededor de 5%. Por otro lado, 50% de las APSR se relacionan con timoma y el SG representa sólo 0,2% de todas las inmunodeficiencias¹⁻³.

El SG fue descrito por primera vez por el Dr. Robert Good en 1954, y se caracteriza por hipogammaglobulinemia y linfocitos B muy disminuidos en pacientes con timoma. También existe una relación de linfocitos T, CD4/CD8 invertida. Estos pacientes tienen una elevada susceptibilidad a infecciones bacterianas, virales, micóticas e infecciones oportunistas, y la resección del tumor en general no mejora la inmunodeficiencia⁴. No se conoce la causa de esta asociación⁵.

La APSR también es extremadamente infrecuente. Se caracteriza por anemia severa normocítica, normocrómica, arregenerativa y ausencia absoluta de eritroblastos en la médula ósea, con normalidad de las otras series hematopoyéticas.

La forma adquirida en adultos frecuentemente es de evolución crónica. La etiología es autoinmune y se han descrito varios mecanismos, como anticuerpos contra eritroblastos o contra eritropoyetina. También se ha propuesto la inhibición de las colonias eritroides de la médula ósea, mediada por linfocitos T o *natural killer*⁶⁻⁹. La APSR se ha asociado a infecciones virales, desórdenes autoinmune y neoplasias, siendo lo más frecuente la asociación con timoma.

Sin embargo, la asociación de SG y APSR es extremadamente rara, y sólo existen alrededor de 16 casos publicados en la literatura.

Se describe el caso de un varón que presentó la asociación de estas dos raras enfermedades: síndrome de Good y aplasia pura de la serie roja.

Caso clínico

Varón de 70 años, con antecedentes de extirpación de timoma tipo linfocítico (tipo B1), el año 2000. Posteriormente, cursó con múltiples infecciones respiratorias altas y bajas, manejadas

ambulatoriamente con antibióticos de amplio espectro, empíricamente. El estudio de su inmunidad, el año 2004, mostró cuantificación de inmunoglobulinas disminuidas: IgG 497 mg/dl (800-1700), IgA 86 mg/dl (100-490) e IgM 21 mg/dl (40-250). No se solicitó estudio por citometría de flujo de poblaciones linfocitarias. Se diagnosticó una inmunodeficiencia humoral y por el antecedente de timoma, un síndrome de Good. Desde el año 2007, recibió tratamiento mensual de gammaglobulina iv. En mayo de 2009, se observó la instalación progresiva de una anemia normocítica, normocrómica, que no respondió a vitamina B12 ni ácido fólico. En diciembre de 2009, el hemograma mostraba: hemoglobina 4,6 g/dl, leucocitos y plaquetas normales, VCM 108 fl y ferritina 845 ng/ml (12-300). Se realizó un mielograma que evidenció ausencia de eritroblastos (< 1%), es decir, una eritroblastopenia absoluta, con normalidad de las series granulocítica y megacariocítica (Figura 1). Con el diagnóstico de APSR inició tratamiento con prednisona 30 mg/día y ciclosporina 100 mg c/12 h, manteniendo niveles de ciclosporina en rango de 200 ng/ml. Con este tratamiento se observó un aumento progresivo de hemoglobina, hasta su normalización al mes de tratamiento, en enero de 2010.

Lamentablemente el paciente sufrió una caída a nivel, resultando en una contusión pulmonar y disminución de la capacidad ventilatoria por dolor. Esta situación produjo agravación de una infección respiratoria, sepsis, y neumonía aspirativa, falleciendo el 28 de febrero de 2010.

Discusión

La asociación que presentó el paciente de SG y APSR, es extremadamente inhabitual. Sin embargo, forman una unidad diagnóstica. En el SG el diagnóstico de timoma generalmente precede al de la inmunodeficiencia, como se observó en nuestro caso. La inmunodeficiencia se confirmó cuatro años después de la extirpación del tumor, aunque el paciente comenzó con infecciones broncopulmonares poco después de la cirugía. La mortalidad del SG es elevada⁵ y por tanto, es importante la prevención de las infecciones y el adecuado manejo de éstas. Nuestro paciente continuó con infecciones respiratorias, a pesar de la administración mensual de gamaglobulina. Más

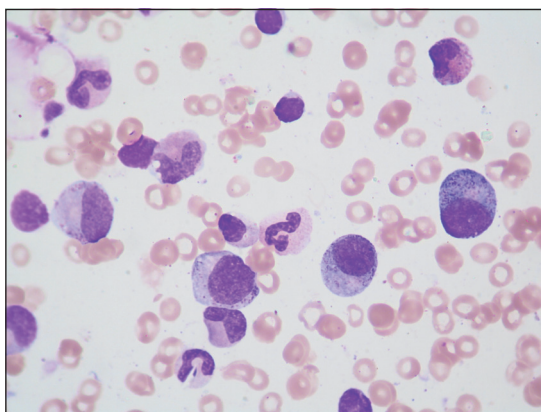


Figura 1. Mielograma del paciente, en el que se observa ausencia total de eritroblastos.

aun, la administración del tratamiento inmunosupresor para controlar la aplasia de la serie roja, contribuyó a aumentar la susceptibilidad a las infecciones.

Con respecto a la APSR, en la mayoría de los casos se presenta en un período relativamente cercano, de algunos meses, al diagnóstico de timoma. Sin embargo, puede ser tardío como en nuestro caso, 9 años después¹⁰. Ambas entidades, se describen preferentemente en adultos mayores, como el caso descrito. En una revisión de la Clínica Mayo¹¹, se describen 13 pacientes con diagnóstico de APSR y timoma, entre los años 1950 y 2005. La mediana de edad fue 65 años, sin diferencia de sexo y hemoglobina promedio de 6 g/dl.

El tratamiento de la anemia asociada a timoma se basa en drogas inmunosupresoras. En una revisión reciente¹² referente a tratamiento, se describen varias alternativas, entre ellas corticoides, ciclosporina y ciclofosfamida, y globulina antitimocito. La respuesta al tratamiento inmunosupresor en nuestro caso con corticoides y ciclosporina fue efectivo y rápido, con normalización del nivel de hemoglobina al mes de tratamiento. Sin embargo, aunque la terapia es efectiva, conlleva morbilidad, especialmente infecciones pulmonares, incluso fatales como en este caso. Después de la normalización del hemograma, se requiere continuar con tratamiento de mantención, preferentemente con ciclosporina, para evitar recidivas. El Grupo de Estudio de la APSR de Japón¹³ observó una elevada tasa de recaídas (86%) al suspender la ciclosporina e incluso éstas se produjeron durante la terapia de mantención en 11%.

En cuanto a los casos descritos previamente con esta rara asociación de SG y APSR, sólo existen según nuestro conocimiento 16 casos en el mundo. De estos llama la atención que la mayoría de los pacientes son de origen asiático (Japón y China), encontrándose sólo dos casos previos de raza caucásica, lo que haría de nuestro caso aún más inhabitual. Predomina en sexo femenino (10 vs 6 casos) y las edades fluctúan entre 41 y 79 años, con una media de 60 años. En cuanto al tipo de timoma, no se especifica en todos los casos, habiendo una predominancia de tipo AB, y sólo un caso descrito con tipo B1 como nuestro paciente¹⁴⁻²⁰.

La importancia de este caso es que si bien es una patología infrecuente, el timoma se relaciona con inmunodeficiencia (síndrome de Good) y también con aplasia pura de la serie roja, y según nuestro conocimiento, existe sólo 16 casos reportados en la literatura con ambas patologías simultáneamente, siendo nuestro caso el primero descrito en Chile.

Referencias

- 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.
- Carretero P, Garcés M, García F, Marcos M, Alonso L, Pérez R, et al. Inmunodeficiencia con timoma (Síndrome de Good). A propósito de un caso. *Rev Esp Alergol Inmunol Clín* 1998; 13: 33-6.
- Martínez I, Serralta S, Sandín N, Rodríguez R, Vialat V, Marsán V. Timoma e Inmunodeficiencia en un niño. *Inmunología* 2006; 25: 1616.
- Tarr PE, Sneller MC, Mechanic LJ, Economides A, Eger CM, Strober W, et al. Infections in patients with immunodeficiency with thymoma (Good syndrome). Report of 5 cases and review of the literature. *Medicine* 2001; 80: 123-33.
- Kelesidis T, Yang O. Good's syndrome remains a mystery after 55 years: A systematic review of the scientific evidence. *Clin Immunol* 2010; 135: 347-63.
- Dessypris E. The biology of pure red cell aplasia. *Seminars in Hematol* 1991; 28: 275-84.
- Dessypris E, Lipton JM. Red cell aplasia. In: *Wintrobe's Clinical Hematology*, 11th Ed, by Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rogers GM, Paraskevas MD, Glader B. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2004; p 1421-7.
- Marmont AM. Therapy of pure red cell aplasia. *Seminars in Hematol* 1991; 28: 285-97.
- Fisch P, Handgretinger R, Schaefer HE. Pure red cell aplasia. *Br J Haematol* 2000; 111: 1010-22.
- Murakawa T, Nakajima J, Sato H, Tanaka M, Takamoto S, Fukayama M. Thymoma associated with pure red-cell aplasia: clinical features and prognosis. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals* 2002; 10: 150-4.
- Thompson C, Steensma D. Pure red cell aplasia associated with thymoma: clinical insights from a 50-year single-institution experience. *Br J Haematol* 2006; 135: 405-7.
- Sawada K, Fujishima N, and Hirokawa M. Acquired pure red cell aplasia: updated review of treatment. *Br J Haematol* 2008; 142: 505-14.
- Sawada K, Hirokawa M, Fujishima N, Teramura M, Bessho M, Dan K, et al. Long-term outcome of patients with acquired primary idiopathic pure red cell aplasia receiving cyclosporine A. A nationwide cohort study in Japan for the PRCA Collaborative Study Group. *Haematologica* 2007; 92: 1021-8.
- Taniguchi T, Usami N, Kawaguchi K, Yokoi K. Good syndrome accompanied by pure red cell aplasia. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009; 9: 750-2.
- Shiraishi et al. Type AB thymoma accompanied by pure red cell aplasia and Good syndrome with CMV infection of tumor cells. *Pathol Int* 2008; 58: 489-93.
- Lin CS, Yu YB, Hsu HS, Chou TY, Hsu WH, Huang BS. Pure red cell aplasia and hypogammaglobulinemia in a patient with thymoma. *J Chin Med Assoc* 2009; 72: 34-8.
- Van der Marel J, Pahlplatz P, Steup W, Hendriks ER. Thymoma with paraneoplastic syndrome, Good's syndrome, and pure red cell aplasia. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 325-6.
- Nitta H, Harada Y, Okikawa Y, Fujii M, Arihiro K, Kimura A, et al. Good's syndrome-associated pure red cell aplasia with myelodysplastic syndrome. *Intern Med* 2011; 50: 2011-14.
- Numakura T, Matsuura Y, Takiguchi H, Hara Y, Ameku K. A Good syndrome associated with pure red cell aplasia. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2011; 49: 647-50.
- Koya H, Yokohama A, Miura A, Hoshino T, Mitsui T, Koiso H, Saitoh T, Uchiiumi H, et al. Glossitis by mixed infection of cytomegalovirus and herpes simplex virus during therapy for pure red cell aplasia complicated with Good syndrome. *Rinsho Ketsueki* 2011; 52: 708-12.