

Síndrome de Good y diarrea crónica

A. Puebla Maestu, J.L. Martín Lorente, L. Arias García, F. Sáez-Royuela, E. Gento Peña, J.C. Pérez Álvarez y C. Ojeda Giménez

Sección de Aparato Digestivo. Hospital General Yagüe. Burgos. España.

RESUMEN

El síndrome de Good es un trastorno poco frecuente que asocia la presencia de un timoma con una inmunodeficiencia humoral. Los pacientes suelen presentar infecciones agudas o crónicas, de las que las más habituales son las sinopulmonares, asociadas a veces al desarrollo de bronquiectasias. Otra complicación es la diarrea crónica, frecuentemente asociada a malabsorción, que puede ser debida a lesión de la mucosa, infección por patógenos gastrointestinales o sobrecrecimiento bacteriano. Se describe el caso de un paciente con síndrome de Good y diarrea crónica por sobrecrecimiento bacteriano.

GOOD'S SYNDROME AND CHRONIC DIARRHEA

Good's syndrome is an infrequent disorder associated with humoral immunodeficiency and thymoma. Patients usually present severe or chronic infections. The most frequent are sinopulmonary infections sometimes associated with bronchiectasias. Another complication is chronic diarrhea, frequently associated with malabsorption, which can be due to a mucosal lesion, infection with gastrointestinal pathogens, or bacterial overgrowth. We describe a patient with Good's syndrome and chronic diarrhea due to bacterial overgrowth.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Good es una inmunodeficiencia primaria que se caracteriza por la presencia de timoma e inmunodeficiencia humoral¹. Las formas de presentación clínica más frecuentes, al igual que en otras enfermedades por

déficit de anticuerpos, son las infecciones recurrentes, las alteraciones hematológicas y la diarrea crónica². Esta última suele asociarse a un síndrome malabsortivo y puede ser secundaria a la lesión de la mucosa intestinal, la infección por patógenos gastrointestinales, o bien a sobrecrecimiento bacteriano intestinal en relación con un sistema inmunitario secretorio alterado³⁻⁷. Describimos el caso de un paciente con síndrome de Good que presentaba un cuadro malabsortivo secundario a un síndrome de contaminación bacteriana intestinal, junto a una malnutrición severa.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Varón de 70 años, sin antecedentes familiares ni personales de interés ni hábitos tóxicos. En 1994 fue diagnosticado de timoma, que se extirpó mediante toracotomía. Con posterioridad presentó repetidas infecciones bronquiales que remitieron con tratamiento antibiótico, encontrándose bronquiectasias cilíndricas bibasales en una TAC. Refería, además, candidiasis orofaríngeas de repetición.

En mayo de 2001 ingresó por un nuevo cuadro de sobreinfección de las bronquiectasias. El paciente presentaba un cuadro diarreico de 6 años de evolución, agravado en los últimos 9 meses, con 3-4 deposiciones al día, de consistencia líquida, malolientes, sin productos patológicos. No refería dolor abdominal y presentaba aumento del apetito, a pesar de lo cual había perdido 15 kg en el último año. No existían datos de interés en la exploración física, salvo delgadez y timpanismo abdominal.

Entre los datos complementarios destacaban: hemoglobina 10,8 g/dl; VCM, 88,2 fl; plaquetas $241 \times 10^9/l$. Sideremia: 36 g/dl. El tiempo de protrombina, iones, colesterol, GOT, GPT, bilirrubina, fosfatasa alcalina, ferritina y transferrina eran normales. El calcio, magnesio, folatos, vitamina B₁₂, A y D eran normales. Las hormonas tiroideas eran normales y los anticuerpos ANA, ASMA, AMA y ASLO, negativos. Los anticuerpos antigliadina, antirreticulina, antiendomiso y antitransglutaminasa eran negativos. Las proteínas totales eran de 5,2 g/dl; albúmina, 2,7 g/dl; gammaglobulina: 0,5 g/dl. El estudio nutricional puso de manifiesto parámetros compatibles con desnutrición severa de predominio proteico. En el estudio inmunológico se obtuvieron los siguientes datos: IgA, 22,5 mg/dl (140-290 mg/dl); IgG, 456 mg/dl (900-1.500 mg/dl); IgM, 18,3 mg/dl (70-250 mg/dl); IgE normal. En cuanto a las poblaciones linfocitarias, se hallaron: leucocitos, 10.810; linfocitos, 17,9%; linfocitos TCD-3, 82,1% (59-87%); linfocitos CD-4, 18,4% (34-59%); linfocitos CD-8, 50,4% (16-46%); cociente CD4/CD8, 0,4. Las IgG antihistona influenza A, IgG antitoxina tetánica en suero, IgG antiPSC de cápsula de neumococo fueron normales, y el test de Mantoux, negativo. Se realizó, así mismo, un test de la D-xilosa, en el que se obtuvo un valor del 7,91% (normal, 16-33%) y una cuantificación de grasa en heces (Van de Kamer), observándose una tasa de grasas totales de 1,4 g/24 h (normal, 2-7 g/24 h). El coprocultivo y el estudio de parásitos en heces fueron negativos. La TAC toracoabdominal y el enema opaco no presentaban datos de interés. En el tránsito gastrointestinal se observa-

Correspondencia: Correspondencia: Dra. A. Puebla Maestu. Venerables, 4, 2º A. 09005 Burgos. Correo electrónico: aidapuebla@hotmail.com

Recibido el 28-8-2002; aceptado para su publicación el 25-11-2002.

Fig. 1. Tránsito intestinal: asas de yeyuno con pérdida de pliegues y signos claros de malabsorción, con fragmentación de la columna de contraste y pseudodilataciones segmentarias. En las placas tardías se apreciaba rigidez y pérdida del patrón mucoso normal, sin clara nodularidad ni irregularidad de la pared.

ban signos de malabsorción, sin que se apreciaran otras alteraciones (fig. 1). Se realizó también una endoscopia alta en la que se apreció una esofagitis por *Candida* y se tomaron biopsias de duodeno distal, cuyo informe anatomopatológico fue de inflamación crónica inespecífica. La biopsia yeyunal con cápsula de Crosby fue informada como mucosa de intestino delgado con ligera inflamación crónica inespecífica, sin atrofia vellositaria ni otras alteraciones histológicas relevantes. En el cultivo de líquido yeyunal se contabilizaron más de 2×10^5 colonias de *Streptococcus viridans* y *Streptococcus* sp.

La diarrea y el síndrome malabsortivo, ante los resultados patológicos del test de la D-xilosa y la inexistencia de atrofia vellositaria en la biopsia intestinal, confirmados posteriormente con el cultivo de líquido yeyunal, fueron atribuidos a un sobrecrecimiento bacteriano asociado a su inmunodeficiencia, iniciándose tratamiento con tetraciclinas. Por otro lado, la candidiasis fue tratada con fluconazol. Se comenzó tratamiento con cimetidina como estimulante inmunológico, sin obtenerse respuesta, por lo que se sustituyó a las 4 semanas por la administración de gammaglobulinas intravenosas, con dosis repetidas mensualmente, que se han mantenido de forma indefinida.

Tres meses más tarde, el paciente reingresó por reaparición de la diarrea, con empeoramiento del estado nutricional y trastornos hidroelectrolíticos secundarios. Tras descartar posibles causas infecciosas, el cuadro se atribuyó a ineficacia o resistencia al tratamiento antibiótico. La tetraciclina fue sustituida por metronidazol asociado a cefalexina, que se mantuvieron durante 4 meses. En la actualidad, el paciente sigue tratamiento con gammaglobulinas y ciclos mensuales de antibióticos y, tras un año de seguimiento, se encuentra asintomático, con parámetros nutricionales dentro de la normalidad. En el estudio baritado intestinal efectuado 6 meses más tarde se comprobó la recuperación del patrón mucoso intestinal.

DISCUSIÓN

La inmunodeficiencia asociada al timoma, denominada comúnmente síndrome de Good, es una entidad poco frecuente descrita por primera vez por Robert Good en 1954⁸. La relación etiológica entre el timoma y la hipogammaglobulinemia adquirida es desconocida³. Aparece preferentemente en la cuarta o quinta décadas de la vida y no existen diferencias entre sexos¹. Se trata de una inmunodeficiencia por déficit de anticuerpos, con grados variables de afección de la inmunidad celular, actualmente clasificada como una entidad diferente de la inmunodeficiencia común variable (IDCV)¹. El timoma es en general benigno y lo más frecuente es que se trate del tipo de células fusiforme. En el 80% de los casos, el timoma se

diagnostica en primer lugar, y con posterioridad, en un período aproximado de 5 años, la inmunodeficiencia². Un 10% de los pacientes con hipogammaglobulinemia en la edad adulta tienen un timoma y un 5% de los pacientes con timoma presentan hipogammaglobulinemia⁹.

La patogenia del síndrome de Good se desconoce. La hipótesis más difundida es la existencia de un bloqueo temprano en la diferenciación de linfocitos B².

La clínica más frecuente es la usual en los casos de déficit de síntesis de anticuerpos (incluida la IDCV), con predominio de las infecciones de las vías respiratorias. No es extraño, como en el caso descrito, el desarrollo de bronquiectasias¹.

También, al igual que ocurrió en nuestro paciente, y como en otros síndromes de inmunodeficiencia, son habituales las diarreas crónicas o recurrentes, que con frecuencia se asocian a un síndrome de malabsorción^{4,10,11}. No se conoce con exactitud el mecanismo por el que la hipogammaglobulinemia o el timoma producen diarrea³. La gravedad de los síntomas se relaciona normalmente con el desarreglo inmunológico⁴. Puede deberse a la lesión de la mucosa intestinal, bien por infiltración de histiocitos o por atrofia de las vellosidades, lo que en ocasiones se resuelve al restaurar el estado inmunológico³⁻⁵. La diarrea puede también ser secundaria a la infección por patógenos gastrointestinales, como Citomegalovirus, u otros como *Giardia lamblia*, *Salmonella* no *typhi* o *Campylobacter jejuni*^{5,7}. En tercer lugar, como en el caso tratado, la diarrea puede deberse a un sobrecrecimiento bacteriano intestinal, a consecuencia de una alteración del sistema inmunitario⁴. Por otro lado, se ha descrito una mayor frecuencia de hiperplasia nodular linfoide de intestino delgado en pacientes con hipogammaglobulinemias, posiblemente como respuesta compensatoria por parte del tejido linfoide^{4,5,12}.

En los pacientes con síndrome de Good, podemos encontrar alteraciones hematológicas, comunes a todas las inmunodeficiencias por déficit de anticuerpos, con un aumento de la incidencia de anemia perniciosa, hemolítica autoinmune y arregenerativa, así como leucopenia².

En comparación con pacientes con IDCV, los enfermos con síndrome de Good presentan con mayor frecuencia infecciones oportunistas, sobre todo por citomegalovirus, *Pneumocystis carinii* y candidiasis mucocutánea persistente, como en el caso descrito, lo que conlleva un aumento en la mortalidad¹⁴.

El diagnóstico se realiza mediante la clínica y el estudio de la respuesta inmunitaria. Esta última se caracteriza por un descenso de los linfocitos B e hipogammaglobulinemia, aunque pueden existir defectos en la inmunidad mediada por células, con disminución de los linfocitos T CD4 e inversión del cociente CD4:CD8².

El tratamiento de elección es la administración regular de gammaglobulinas intravenosas, con dosis individualizadas para cada paciente, apropiadas para el tratamiento de la inmunidad humoral¹. Este tratamiento se asocia con beneficio clínico, al menos transitorio, en la mayoría de los casos, como ocurrió en el nuestro. Por otra parte, está indicada la extirpación del timoma para evitar el riesgo potencial de crecimiento invasivo local y diseminación me-

tastásica¹. No existe ningún caso descrito en el que la timectomía produzca una mejoría de la inmunodeficiencia, a diferencia de otras enfermedades asociadas a timomas, como la aplasia pura de eritrocitos y la miastenia grave¹⁵. La cimetidina es un antagonista de los receptores H₂ que presenta múltiples funciones inmunológicas *in vivo* e *in vitro*, por su efecto inhibitorio sobre la función de las células T supresoras. Ha sido utilizada en personas con inmunodeficiencias con resultados variables¹⁶⁻¹⁹. En nuestro paciente se suspendió tras comprobar la ausencia de respuesta terapéutica.

Debe sospecharse sobrecrecimiento bacteriano en todo enfermo con inmunodeficiencia y diarrea, y comenzar tratamiento temprano. El cultivo de material aspirado del intestino es la prueba diagnóstica estándar, frente a otras que miden el hidrógeno espirado, como el test de lactosa²⁰. Se considera indicativo de sobrecrecimiento bacteriano el recuento de más de 10⁵/ml en material aspirado de yeyuno²¹. Tradicionalmente, el tratamiento de elección son las tetraciclinas aunque, actualmente, hasta un 69% de los pacientes no responden. Las alternativas son la amoxicilina-ácido clavulánico o las cefalosporinas asociadas a metronidazol. En la mayoría de los pacientes, basta con 7-10 días de tratamiento para que los síntomas desaparezcan durante meses; otros casos recurren rápidamente, precisando tratamiento cíclico durante, por ejemplo, una semana al mes, o incluso tratamiento continuado durante uno o más meses, como se consideró necesario en nuestro caso²².

En conclusión, el desarrollo de una enfermedad infecciosa en un paciente con timoma hace obligado un estudio temprano microbiológico e inmunológico que incluya, al menos, un estudio de inmunoglobulinas y células linfocitarias⁹. Si el estudio resulta negativo y persiste la sospecha de inmunodeficiencia, deberá ser repetido periódicamente, ya que se han descrito intervalos de varios años entre la aparición de complicaciones infecciosas por la inmunodeficiencia y el diagnóstico de timoma (o viceversa)¹⁴. Además, siempre debemos tener en cuenta los síndromes de inmunodeficiencia en el diagnóstico diferencial de las diarreas crónicas y sospechar un síndrome de sobrecrecimiento bacteriano como causa de malabsorción en estos casos, dada la frecuencia de esta afección y la posibilidad de administrar un tratamiento sencillo, que mejorará rápidamente la situación clínica del paciente y evitará posibles complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tarr PE, Sneller MC, Mechanic LJ, Economides A, Eger CM, Strober W, et al. Infections in patients with immunodeficiency with thymoma (Good's syndrome). *Medicine* 2001;89:123-33.
2. 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 Clin* 1998;13:33-6.
3. Verne GN, Amann ST, Cosgrove C, Cerda JJ. Chronic diarrhea associated with thymoma and hypogammaglobulinemia (Good's syndrome). *South Med J* 1997;90:444-6.
4. Pignata C, Budillon G, Monaco G, Nani E, Cuomo R, Parrilli G, et al. Jejunal bacterial overgrowth and intestinal permeability in children with immunodeficiency syndromes. *Gut* 1990;31:879-82.
5. Estrada V, Pérez de la Serna J, García J, Cortes M, Gutiérrez FM, Estrada RV. Manifestaciones digestivas de la inmunodeficiencia común variable. *Rev Clin Esp* 1991;188:142-6.
6. Horowitz S, Lorenzson VW, Olsen WA, Albrecht R, Hong R. Small intestine disease in T deficiency. *J Pediatr* 1974;85:457-62.
7. Gupta S, Saverymattu SH, Gibbs JS, Evans DJ, Hodgson HJ. Watery diarrhea in a patient with myasthenia gravis, thymoma, and immunodeficiency. *Am J Gastroenterol* 1985;80:877-81.
8. Good RA. Agammaglobulinemia: a provocative experiment of nature. *Bull Univ Minn* 1954;26:1-19.
9. Sandra MA, Hans D, Jaap TD. Good's syndrome: the association of thymoma and hypogammaglobulinemia. *Clin Infect Dis* 2001;32:323-5.
10. Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJP. The primary immunodeficiencies (first of two parts). *N Engl J Med* 1984;311:235-42.
11. Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJP. The primary immunodeficiencies (second of two parts). *N Engl J Med* 1984;311:300-10.
12. Castaneda-Romero B, Díaz-Caldeas L, Galván-Guerra E, Sixtos S, Arista J, Uscanga L. Intestinal lymphoid nodular hyperplasia in a patient with acquired dysgammaglobulinemia, chronic diarrhea, and bacterial overgrowth syndrome. *Rev Gastroenterol Mex* 1993;58:225-8.
13. Hermaszewski RA, Webster AD. Primary hypogammaglobulinemia: a survey of clinical manifestations and complications. *Q J Med* 1993;86:31-42.
14. Tarr PE, Lucey DR. Good's syndrome: the association of thymoma with hypogammaglobulinemia. *Clin Infect Dis* 2001;33:585-6.
15. Avasseur P, Menestrier M, Gaud C, Darteville P, Julia P, Rojas-Miranda A, et al. Thymomas and associated diseases. A propos of a series of 225 surgically treated thymomas. *Rev Mal Respir* 1998;5:173-8.
16. Mavligit GM. Immunologic effects of cimetidine: potential uses. *Pharmacotherapy* 1987;7:120-4.
17. Segal R, Dayan M, Epstein N, Zecler E, Peller S, Michalevitch R, et al. Common variable immunodeficiency: a family study and therapeutic trial with cimetidine. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:753-61.
18. Sole D, Leser PG, Hilario MO, Soares FJ, Naspitz CK. Common variable immunodeficiency: a clinical and laboratory evaluation of 15 cases. *Rev Paul Med* 1992;110:42-8.
19. Kumar A. Cimetidine: an immunomodulator. *DICP* 1990;24:289-95.
20. King CE, Toskes PP. Intestinal bacterial overgrowth. *Gastroenterology* 1979;76:1035-55.
21. Simon GL, Gorbach SL. Intestinal flora in health and disease. *Gastroenterology* 1984;86:174-93.
22. Phillip PT, Amitabh K. Flora bacteriana entérica y síndrome de sobrecrecimiento bacteriano. En: Sleisenger MH, Fordtran JS, editores. *Enfermedades gastrointestinales y hepáticas*. Philadelphia: WB Saunders, 1998; p. 1645.