

# Síndrome de Good, una causa infrecuente de diarrea crónica

## Good Syndrome, a rare cause of chronic diarrhea

Josseline Peña Silva<sup>1</sup>, Jaime Retamal Riquelme<sup>1</sup>, Javiera Busquets Escuer<sup>1</sup>,  
Javier Pérez Valenzuela<sup>2</sup>, Gabriel Mezzano Puentes<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Becados Medicina Interna, Departamento de Medicina, Hospital del Salvador.

<sup>2</sup>Becado Medicina Interna, Universidad de los Andes.

<sup>3</sup>Departamento de Medicina, Sección Gastroenterología, Hospital del Salvador.

<sup>4</sup>Departamento de Medicina, Sección Gastroenterología, Clínica Universidad de los Andes.

### Abstract

Chronic diarrhea is a frequent cause of consultation in daily clinical practice. There are multiple diagnostic algorithms that allow a staggered approach to the most frequent pathologies, leaving out some lesser-known ones. This article reports the case of a 66-year-old female patient with a history of arterial hypertension, dyslipidemia and resected AB thymoma and a history of chronic diarrhea of 8 weeks of evolution. The etiological study ruled out infectious causes, celiac disease and negative viral serology. Due to a history of thymoma, immunoglobulin count was performed, showing severe pan-hypogammaglobulinemia. Good's Syndrome is the combination of thymoma and hypogammaglobulinemia, where patients may present with diarrhea secondary to immunodeficiency. Hypogammaglobulinemia associated with the presence of a thymoma is a rare cause but widely described in the literature as Good's Syndrome. Therefore, it seems relevant to describe a case, its approach and subsequent management.

**Keywords:** Chronic diarrhea, Good syndrome, immunodeficiency.

### Resumen

La diarrea crónica constituye una causa frecuente de consulta en la práctica clínica diaria. Existen múltiples algoritmos diagnósticos que permiten realizar un abordaje escalonado de las patologías más frecuentes y permiten descartar algunas menos conocidas. En el presente artículo se reporta el caso de una paciente de género femenino de 66 años, antecedentes de hipertensión arterial, dislipidemia y timoma AB resecado con historia de diarrea crónica de 8 semanas de evolución. Dentro del estudio etiológico se descartan las causas infecciosas, enfermedad celíaca y serologías virales negativas. Por antecedente de timoma, se realizó recuento de inmunoglobulinas, evidenciando una severa pan-hipogammaglobulinemia. El Síndrome de Good es la combinación de timoma e hipogammaglobulinemia, donde los pacientes podrían presentar diarreas secundarias a inmunodeficiencia. La hipogammaglobulinemia asociada a la presencia de un timoma es una causa poco frecuente pero ampliamente descrita en la literatura como Síndrome de Good. Por lo antes señalado, nos parece relevante describir un caso, su abordaje y manejo posterior.

**Palabras clave:** diarrea crónica, síndrome de Good, inmunodeficiencia.

Conflictos de interés: Los autores de este estudio no tienen conflictos de interés.

Recibido 21.09.23; aceptado 28.09.23

Copyright © 2023 Sociedad Chilena de Gastroenterología  
<https://doi.org/10.46613/gastrolat2023002-04>

Correspondencia a:

Dr. Gabriel Mezzano Puentes

Dirección: Hospital del Salvador, Av. Salvador 364, Providencia, Santiago, Chile.

Teléfono: +56225754000

Mail: gmezzano@clinicaandes.cl

## Introducción

La diarrea crónica constituye una causa frecuente de consulta que puede afectar hasta el 5% de la población<sup>1</sup>. Se define como una disminución de la consistencia de la heces a tipo 5 a 7 en la Tabla de Deposiciones de Bristol por una duración mayor o igual a 4 semanas<sup>1</sup>. La guía Británica (2018) propone como enfoque diagnóstico, descartar las causas de origen infeccioso, inflamatorio, enfermedad celiaca, anemia e hipertiroidismo; sin olvidar detectar particularidades que pueden indicar signos de alarma llevando a sugerir un origen orgánico tales como, cambios en el hábito intestinal, sangre en las heces, diarrea predominantemente nocturna o continua y pérdida de peso significativa<sup>1</sup>. Además, es transcendental la evaluación de sistema inmune, ya que este tipo de pacientes pueden presentar manifestaciones gastrointestinales como diarrea crónica.

El síndrome de Good (SG) fue descrito en 1954 por Robert Alan Good, destacado inmunólogo que entre otras cosas publicó un informe de caso de un adulto que presentaba un timoma e hipogammaglobulinemia<sup>2</sup>. Tal como se describió en ese caso, el SG es una entidad de baja prevalencia en la que un timoma se asocia a un estado de inmunodeficiencia. Es por esto que los pacientes pueden presentar: infecciones rinosinusales recurrentes, infecciones broncopulmonares, alteraciones hematológicas y diarrea crónica<sup>2</sup>.

En este contexto se presenta un caso de SG con el objetivo de crear conciencia sobre esta entidad poco frecuente.

## Presentación del caso

Paciente de género femenino de 66 años, con antecedentes de hipertensión arterial, dislipidemia y timoma AB resecado. Consultó por cuadro de diarrea de 8 semanas de evolución, de consistencia líquida (Bristol 7), sin elementos patológicos, 3-4 episodios diarios, de cuantía moderada a abundante y sin claros síntomas rectales.

En exámenes al ingreso presentaba potasio sérico de 2,2 mEq/L e hipomagnesemia 1,4 mEq/L, ambos resultados atribuidos a pérdidas digestivas. Históricamente con potasio sérico de 3,3 mEq/L.

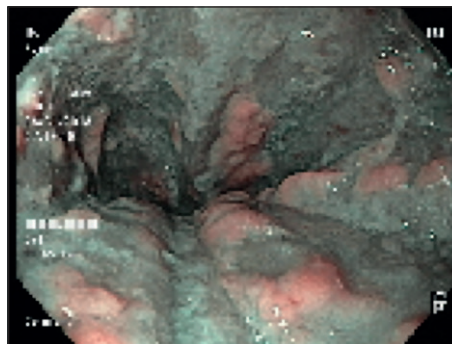
La primera batería de exámenes incluyó la realización de hemograma, TSH, Calcio, toxina de *Clostridium difficile*, leucocitos fecales y coprocultivo; todos con resultados negativos, se amplió estudio con ELISA VIH, anticuerpos anti-transglutaminasa IgA, calprotectina, elastasa fecal, parasitológico seriado siendo todos no reactivos.

Se realizó endoscopia digestiva alta que evidenció candidiasis esofágica severa (Figura 1), gastropatía de aspecto crónico atrófico antral y discreta disminución de pliegues de la segunda porción del duodeno por lo que se toman biopsias según protocolo de Sydney (Figura 2). El estudio colonoscópico describe la presencia de mucosa congestiva, eritematosa que compromete hasta el ciego, siendo con-

cluida como probable pancolitis ulcerativa score de Mayo 1 (Figura 3).

La histología de las biopsias gástricas reveló la presencia de gastritis crónica congestiva inespecífica leve en antro, OLGA I sin *Helicobacter pylori* mientras que las biopsias escalonadas de colon revelaron la presencia de colitis crónica activa moderada con distorsión de la arquitectura, criptitis, abscesos cripticos, congestión y hemorragia superficial (Figura 4). Además, la inmunohistoquímica para Citomegalovirus, resultó negativa en todas las muestras.

Por antecedente de resección de timoma, se decidió realizar recuento de Inmunoglobulinas totales, donde se pesquisa severa pan-hipogammaglobulinemia: IgA < 20 mg/dL (VN 80-300), IgG < 163 mg/dL (VN 770-1510), IgM < 19,4 mg/dL (VN 65-210) y estudio de subpoblaciones linfocitarias



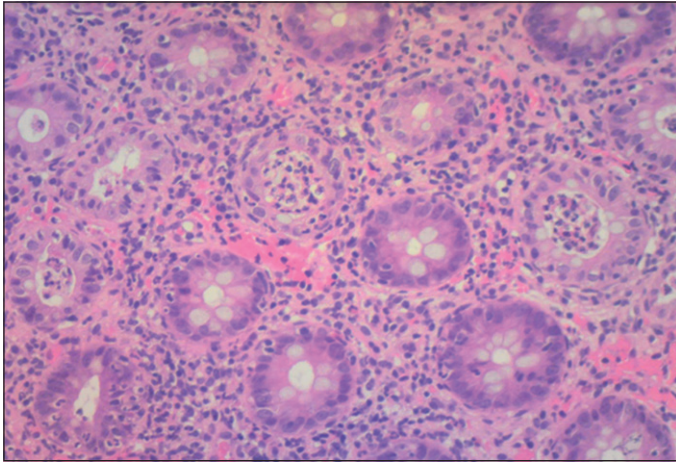
**Figura 1.** Endoscopia digestiva alta con candidiasis esofágica.



**Figura 2.** Aspecto endoscópico de la segunda porción del duodeno.



**Figura 3.** Aspecto endoscópico de la mucosa del colon, compatible con colitis.



**Figura 4.** Aspecto histológico de biopsia tomada del colon sigmoides.

con disminución del porcentaje de linfocitos B. Frente a los hallazgos clínicos y endoscópicos se decidió inicio de tratamiento con gammaglobulina endovenosa y mesalazina vía oral y rectal, logrando buena respuesta clínica.

## Discusión

El SG es la combinación de timoma, más frecuentemente el de tipo AB, e hipogammaglobulinemia. Si bien no existen criterios formales de diagnóstico, la entidad es reconocida por el comité de expertos de la WHO/International Union of Immunological Societies on primary immunodeficiencies y requiere presencia de timoma asociado a inmunodeficiencia de linfocitos T CD4 +, linfocitos B maduros e hipogammaglobulinemia, de inicio en la edad adulta. A diferencia de la Inmunodeficiencia común variable, SG tiene ausencia casi completa de células B<sup>3</sup>.

En general es una inmunodeficiencia de inicio en la edad adulta, entre los 40-50 años; puede presentarse en niños, pero es extremadamente raro<sup>4</sup>.

El SG se reporta en aproximadamente 5-10% de los pacientes con timoma, siendo la tercera patología más frecuente en este grupo de paciente, después de la miastenia gravis y la aplasia pura de glóbulos rojos. Otras publicaciones señalan su existencia hasta en el 7% en hospitales de especialidad<sup>5</sup>, o aproximadamente 0,2% de las inmunodeficiencias primarias<sup>6</sup>.

Se desconoce del todo la fisiopatología detrás de este síndrome, sin embargo, la presencia de linfopenia de células B y T, detención de células pre-B, maduración alterada de precursores eritroides y mieloides, aplasia pura de glóbulos rojos, neutropenia y eosinopenia en muchos casos de SG puede sugerir que el defecto básico puede estar en la médula ósea<sup>6</sup>. A destacar es la presencia de autoanticuerpos, lo que sugiere la participación de un componente autoinmune, sin embargo, estos defectos no corrigen tras la timectomía o la

corticoterapia. Otra hipótesis planteada, constituye la secreción de citoquinas por parte de las células estromales de la médula ósea, influenciando el crecimiento y diferenciación de precursores tímicos y de células B<sup>6</sup>.

La manifestación clínica habitual de estos pacientes, son principalmente infecciones, de predominio respiratorias/bronquiectasias, sin embargo, se describe la presencia de diarrea crónica en un 31,8-50% de los casos<sup>6,7,9</sup>. En casos particulares se asocia con síndromes de malabsorción debido a atrofia de las vellosidades. Además, en un volumen significativo de los pacientes con la condición de diarrea no se identificaron microorganismos definidos, sin embargo, ocasionalmente se aislaron bacterias entéricas (principalmente *Salmonella spp*, *Giardia lamblia* y Citomegalovirus).

La presencia de lesiones inflamatorias similares a las observadas en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y la respuesta al tratamiento con agentes antiinflamatorios locales y esteroides sistémicos pueden sugerir una base autoinmune de la colitis en algunos casos. Sin embargo, dado que no existen estudios sistemáticos que evalúen la naturaleza de la diarrea idiopática en este trastorno, la causa de la diarrea inflamatoria asociada con el SG sigue siendo desconocida<sup>6,7</sup>.

Asimismo el SG se asocia a otras enfermedades autoinmunes, como aplasia pura de glóbulos rojos, miastenia gravis, liquen plano oral, artritis reumatoide, etc. en porcentajes que van desde un 13 a 58% en las distintas series<sup>6,7,9</sup>. En la literatura además, se describe la presencia de timoma previa a la aparición de hipogammaglobulinemia, infección o diarrea hasta en un 42% de los pacientes, lo inverso, en un 19% de los casos<sup>6</sup>.

Hasta ahora, SG no tiene un programa terapéutico definitivo, pero la timectomía y el tratamiento de reemplazo de inmunoglobulinas se han convertido en el enfoque de manejo más importante. La timectomía tiene un efecto positivo sobre la miastenia gravis y la aplasia pura de glóbulos rojos, a pesar de esto, se describe que no se observó mejoría en la hipogammaglobulinemia o deficiencia de células B<sup>7-9</sup>. Dado lo expuesto anteriormente, la administración de inmunoglobulinas juega un papel favorable en el control de la infección. Una revisión retrospectiva informó que 23 de 30 pacientes tuvieron una reducción de las infecciones bacterianas sinopulmonares después de recibir tratamiento con inmunoglobulinas<sup>8</sup>. La inmunoglobulina intravenosa (IGIV) fue superior al reemplazo de inmunoglobulina intramuscular (tasa de respuesta de 88% frente a 62%)<sup>4,8</sup>. Con respecto al tratamiento de la diarrea, no existen datos y evidencia disponible que sugiera manejos comunes de tratamiento, pero se describe que hubo respuesta en pacientes que se administró antiinflamatorios locales y corticoterapia<sup>6,7</sup>.

Al evaluar la expectativa de vida del SG, en un estudio de 2016<sup>10</sup>, se encontró una mediana de supervivencia de 14 años y una mediana de edad al morir de 69 años. La mortalidad general en este estudio fue del 25% y el 41% de las muertes fueron resultado directo de una infección, a pesar de que casi todos los pacientes fueron tratados con inmunoglobuli-

na y más de la mitad recibieron alguna forma de profilaxis antibiótica<sup>10</sup>.

Otras causas que contribuyen en la mortalidad son las enfermedades autoinmunes y las complicaciones hematológicas.

El pronóstico en el SG está determinado principalmente por la gravedad de las enfermedades infecciosas, hematológicas y autoinmunes asociadas, más que por el comportamiento del timoma<sup>16</sup>.

En conclusión, la diarrea crónica presenta un amplio abanico de patologías, dentro de ellas es importante tener en cuenta la evaluación del sistema inmune y cuantificación de inmunoglobulinas, ya que dentro de la población con hipogammaglobulinemia podría estar presente el SG. La administración de inmunoglobulinas juega un papel favorable en el control de infecciones que son la principal causa de muerte en estos pacientes.

## Referencias

1. Arasaradnam RP, Brown S, Forbes A, Fox MR, Hungin P, Kelman L, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults: British Society of Gastroenterology, 3rd edition. *Gut* 2018;67:1380-99.
2. Good RA. Agammaglobulinemia: a provocative experiment of nature. *Bull University Minn Hosp Minn Med Fdn* 1954;26:1-19.
3. Glick, LR, Wilson WW, Fletcher M. A case of Good's syndrome complicated by erythema multiforme. *BMJ case reports* 2019; 12:e229999.
4. Kelleher P, Misbah SA. What is Good's syndrome? Immunological abnormalities in patients with thymoma, *Journal of Clinical Pathology* 2003;56:12-16.
5. Dukes RJ, Rosenow EC, Hermans PE. Pulmonary manifestations of hypogammaglobulinaemia. *Thorax* 1978; 33:603-7.
6. Kelesidis T, Yang O. Good's syndrome remains a mystery after 55 years: A systematic review of the scientific evidence. *Clinical Immunology* 2010;135:347-63.
7. Dong JP, Gao W, Teng GG, Tian Y, Wang HH. Characteristics of Good's Syndrome in China: A Systematic Review. *Chinese medical journal* 2017;130:1604-9.
8. 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 (Baltimore)* 2001;80:123-33.
9. Zaman M, Huissoon A, Buckland M, Patel S, Alachkar H, Edgar JD, et al. Clinical and laboratory features of seventy-eight UK patients with Good's syndrome (thymoma and hypogammaglobulinaemia). *Clinical and experimental immunology* 2019;195:132-8.
10. Jansen A, van Deuren M, Miller J, Litzman J, de Gracia J, Sáenz-Cuesta M, et al. Prognosis of Good syndrome: mortality and morbidity of thymoma associated immunodeficiency in perspective. *Clinical Immunology* 2016;171:12-7.