

Tanısı Oldukça Gecikmiş Bir İmmün Yetmezlik Olgusu: Good's Sendromu

A Case Report with a Considerably Delayed Diagnosis of Immunodeficiency: Good's Syndrome

Soner Umut Küver¹, Fatma Tokgöz Akyıl¹, Ercan Nain², Meltem Çoban Ağca¹, Ayça Kıyıkım², Aylin Güngör¹, Tülin Sevim¹

Özet

Good's sendromu (GS), timoma ve immün yetmezliğin birlikteliği ile karakterize oldukça nadir bir hastalıktır. Altmış altı yaşında kadın hasta alt solunum yolu enfeksiyonu ve hipoksemik solunum yetmezliği tanısıyla kliniğimize yatırıldı. On iki yıl önce mediastinal kitle nedeniyle opere edilmiş ve iyi diferansiye timik karsinom saptanmıştı. Son yıllarda sık alt solunum yolu enfeksiyonları öyküsü mevcuttu. Eski akciğer görüntülemelerinde tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarını düşündüren bronşektazi, peribronşial kalınlaşmalar ve yer değiştiren nodüller saptandı. Hastanın öyküsü, klinik ve radyolojik bulguları sonucunda immün yetmezlik ön tanısı ile istenen immünglobulin (Ig) paneli ve lenfosit aktivitesi değerlendirilmesinde, IgG seviyesi ve T lenfosit aktivitesinde düşüklük saptandı ve timoma ve immün yetmezlik birlikteliği olarak 'Good's sendromu' tanısı konuldu. On dört gün antibiyoterapi sonunda düzelme sağlanan hasta immünoloji kliniğine yönlendirilerek taburcu edildi. İmmünoloji tarafından intravenöz immünglobulin ve profilaktik trimetoprim sulfametoksazol tedavisi başlanan hastanın enfeksiyon atakları azaldı. Tedavinin ikinci yılında stabil olarak takip edilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Good's sendromu, immün yetmezlik, timoma.

Abstract

Good's syndrome is a rare disease which is characterized by association of a thymoma and immunodeficiency. A 66-year-old woman was admitted with the diagnosis of lower respiratory tract infection and hypoxemic respiratory failure. Twelve years ago, she was operated for a mediastinal mass, and a well-differentiated thymic carcinoma was detected. She had a history of frequent recurrent lower respiratory tract infections. There were bronchiectasis, peribronchial thickening, and migratory nodules in past chest radiographs, suggesting recurrent pulmonary infections. Immunoglobulin (Ig) panel and lymphocyte activity were assessed with a preliminary diagnosis of immune deficiency. Decreased IgG levels and T lymphocyte activity were detected, and she was diagnosed with Good's syndrome. The patient showed clinical improvement at the end of a 14-day antibiotic therapy and was discharged to be referred to the immunology clinic. The infection episodes were reduced following intravenous immunoglobulin treatment, and prophylactic sulfamethoxazole trimethoprim treatment was initiated by the immunology clinic. She is still stable in the second year of follow-up.

Key words: Good's syndrome, immunodeficiency, thymoma.

¹Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul
²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmünolojisi Hastalıkları, İstanbul

¹Department of Chest Diseases, Süreyyapaşa Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

²Department of Pediatric Allergy and Immunology, Marmara University Hospital, İstanbul, Turkey

Başvuru tarihi (Submitted): 11.05.2016 **Kabul tarihi (Accepted):** 21.07.2016

İletişim (Correspondence): Soner Umut Küver, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul

e-mail: sonerumut@hotmail.com



Good's sendromu (GS), timoma ve immün yetmezliğin birlikteliği ile karakterize oldukça nadir bir hastalıktır. Hastalarda B hücre yokluğu ya da azlığı, hipogamaglobulinemi, hücre aracılı immünite defekti bulunur. Bu nedenle bakteriyel, fungal, viral ve fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlık vardır. En sık, tekrarlayan alt ve üst solunum yolu enfeksiyonları saptanırken hastaların yaklaşık yarısında diyare görülür ve genellikle kroniktir. Hastalarda ayrıca, saf eritrosit aplazisi ve miyastenia gravis gibi otoimmün sendromlar da görülebilir (1-3). Güncel bilgiler ışığında, 12 yıl önce timoma rezeksiyonu yapılan ve tekrarlayan bronkopnömonileri olan, yapılan tetkiklerinde GS tanısı konulan olgumuzu nadir görülmesi ve tanının gecikmiş olması nedeniyle tartışmayı amaçladık.

OLGU

Altmışaltı yaşında kadın hasta, bir haftadır devam eden öksürük, nefes darlığı, terleme yakınmaları ile kliniğimize başvurdu ve hipoksemik solunum yetmezliği, pnömoni tanıları ile yatışı yapıldı. Hastanın bu şikâyetleri üç aydır dönemsel olarak tekrarlamaktaydı ve hastanın üç ay önce hemoptizi nedeniyle hastane yatışı mevcuttu. Ev hanımı olan hasta İstanbul'da doğup büyümüştü, 5 paket/yıl sigara içmişti. Öz geçmişi; 12 yıl önce mediastinal kitle nedeniyle opere edildiği ve iyi diferansiye timik karsinom saptandığı öğrenildi. Son 10 yıldır yılda 3-4 kez tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle sık antibiyotik kullanımı ve sık hastane yatışları olduğunu ifade etti.

Fizik muayenesinde, genel durumu orta, arteriyel kan basıncı 110/70 mmHg, kalp tepe atımı 130/dk, vücut ısısı 37°C, solunum sayısı 15/dk, pulse oksimetre ile oksijen saturasyonu %90 (oda havasında) idi. Solunum sistemi muayenesinde, her iki akciğer alt alanda inspiratuar ince raller duyuldu. Laboratuvar tetkiklerinde; beyaz kan hücresi 15.720/mm³, hemoglobin 12,5 g/dl, trombosit 443.800/mm³, CRP 104 mg/L olarak saptandı. Biyokimya tetkikleri, hafif protein düşüklüğü (6 gr/dl) dışında normal sınırlardaydı.

Posteroanterior akciğer grafisinde, bilateral tüm zonlarda heterojen dağınık yerleşimli retikülonodüler gölge koyuluğu artışı mevcuttu (Şekil 1). Hastaya enfekte bronşektazi tanısı ile seftriakson ve klaritromisin tedavisi başlandı. Balgam çıkaramadığı için asidorezistan basil (ARB) ve balgam kültürü çalışılmadı.

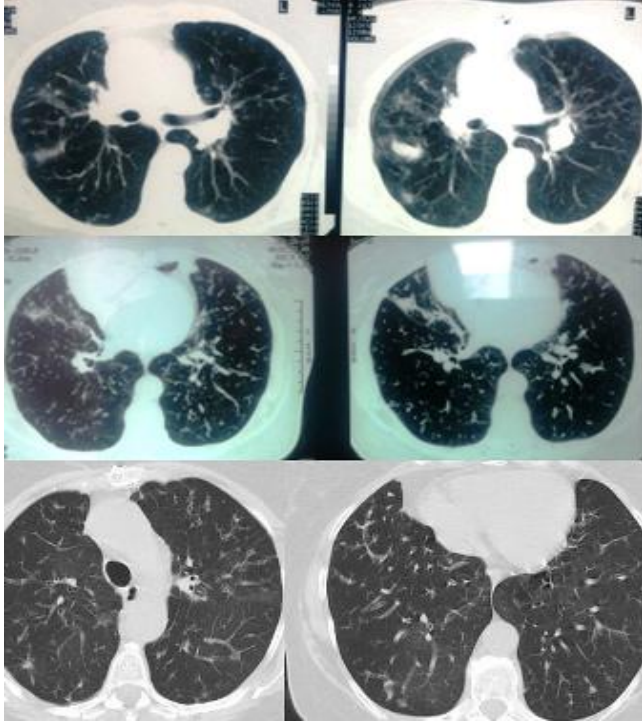


Şekil 1: Başvuru posteroanterior akciğer grafisi.

Ampirik antibiyotik tedavisinin ilk haftasında klinik durumunda ve laboratuvar parametrelerinde düzleşme gözlenmeyen hastaya fiberoptik bronkoskopi (FOB) uygulandı. Endobronşiyal değerlendirmede, trakeadan itibaren her iki bronşiyal sistemde yaygın pürülan sekresyon mevcuttu. Alternatif tanılara ve etyolojik mikrobiyal ajana yönelik lingula superior segmentten, 160 cc SF verilip 100 cc geri alınarak bronkoalveolar lavaj (BAL) yapıldı. Antibiyoterapi enfeksiyon hastalıkları ile konsülte edilerek piperasilin/sülbaktam ve siprofloksasin olarak düzenlendi. BAL sıvısında yoğun nötrofil hakimiyeti mevcuttu; lenfosit: %3, nötrofil: %75, makrofaj: %20, eozinofil: %2 idi. Bronkoskopik lavajdan alınan nonspesifik kültür ve mantar kültüründe üreme olmadı, ARB ve galaktomannan negatif saptandı, sitolojik inceleme lenfosit ve polimorflar, bronş epitelleri olarak raporlandı. Yeni antibiyoterapinin üçüncü gününden itibaren klinik ve laboratuvar yanıtı alındı.

Hastanın solunumsal yakınmaları nedeniyle dış merkezlerde daha önceden çekilen toraks bilgisayarlı tomografi (BT)'leri incelendi (Şekil 2). Bronşektazilere eşlik eden, her defasında farklı görünüm sergileyen retikülonodüler infiltrasyonlar, farklı lob ve segmentlerde sebat eden konsolidasyonlar nedeniyle tekrarlayan akciğer enfeksiyonları düşünüldü. İmmün yetmezlik ön tanısı ile immünglobülin (Ig) paneli ve lenfosit aktivitesi istendi. IgG 515 mg/dl (700-1600), aktive T lenfosit: %0,34 (7-15) saptandı (Tablo 1). IgG düzeyinde ve T lenfosit aktivitesinde düşüklük saptanan hastada timoma ve immün yetmezlik birlikteliği olarak Good's sendromu tanısı konuldu.

On dört gün antibiyoterapi sonunda düzelme sağlanan hasta immünoloji kliniğine yönlendirilerek taburcu edildi. İmmünoloji tarafından intravenöz immünglobülin ve profilaktik trimetoprim sulfametoksazol tedavisi başlandı. Hastada halen tedavinin ikinci yılında stabil seyretmektedir.



Şekil 2: Geçmiş toraks BT kesitleri.

Tablo 1: Hastanın immünglobülin paneli ve lenfosit aktivitesi değerleri.

	Normal aralık	Hasta
İmmünglobülin paneli		
IgG (mg/dl)	700-1600	515
IgG1 (mg/dl)	3.8 - 9.2	2.1
IgG2 (mg/dl)	2.4- 7	2.1
IgA (mg/dl)	70-400	197
IgM (mg/dl)	40-230	71
Lenfosit analizi		
WBC (/mm ³)	4000-10.000	5890
Lenfosit (/mm ³)	1200-3100	800
CD3 (%)	60-85	78
CD19 (%)	7-23	1.6
CD4 (%)	29-59	62
CD8 (%)	19-48	15.4
CD4/CD8	0.6-2.8	4.03
CD16/CD56	6-29	9.1
Aktive T lenfosit (%)	7-15	0.34

TARTIŞMA

Olgumuz, 12 yıl önce konulan timoma tanısından iki yıl sonra sık enfeksiyonlar geçirmeye başlayan, yılda 3-4 kez alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle hastane yatışları da olan ileri yaşta bir kadın hastaydı. Başvurusunda hipoksiye yol açan bir enfeksiyonu mevcuttu. Olgumuz sık enfeksiyon geçiren hastaların ileri yaşta da olsalar, immün yetmezlik açısından araştırılması gerektiğini ve timoma öyküsü olan hastalarda uzun yıllar sonra bile immün yetmezlik saptanabileceğini vurgulamak açısından önemlidir.

Timusun en sık görülen tümörleri timomalardır. Morfolojik ve fonksiyonel özellikleri bir arada ele alan Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflamasına göre timomalar Tip A, Tip AB, Tip B1, Tip B2, Tip B3 olarak ayrılmıştır. En sık görülenler Tip AB (Mikst) ve Tip B2 (Kortikal) olarak saptanmıştır. Olgumuz daha az sıklıkla görülen Tip B3 (İyi diferansiye timik karsinom) idi.

Timoma ve immün yetmezlik ilişkisi ilk kez 1954 yılında Robert Good tarafından timoma ve hipogamaglobülinemisi olan bir olgu üzerine ortaya konmuştur. Kırk ile 70 yaş arasında daha sık olmak üzere, her 2 cinsiyette benzer sıklıktadır. Çocuklarda da çok nadiren bildirilmiştir (1,2). Timoma tanılı olguların yüzde 6-11'inde immün yetmezlik saptanabilmektedir. Öte yandan yapılan bir çalışmada, göğüs hastalıkları kliniğine başvuran immün yetmezlikli olguların %7'sinde Good Sendromu tespit edilmiştir (2,4,5). Bizim olgumuz da literatürle uyumlu olarak 60 yaşında bir kadın idi. İmmün yetmezlik bulguları, timoma tanısı konulmadan önce çıkabildiği gibi tanı konduktan sonra üç ay ile 18 yıl arasında değişen zaman dilimlerinde görülebilmektedir (2). Sendromun başlangıçtaki klinik bulgular oldukça değişkendir. Asemptomatik olup akciğer grafisinde anterior mediastinal kitle saptanabilir ya da timomaya bağlı öksürük, göğüs ağrısı, nefes darlığı, yutma güçlüğü, ses kısıklığı ile kendini gösterebilir. Horner sendromu ve vena kava süperior sendromu ile prezente olan olgular da bildirilmiştir. Diğer yandan hastalar, hüromal ve hüresel immünite defektinin sonucunda enfeksiyonlarla karşımıza çıkar. Klinik tablo, X'e bağlı geçen agammaglobülinemi ve sık değişken immün yetmezlik hastaları ile benzerdir (1). En sık görülen enfeksiyöz komplikasyon, çoğunlukla kapsülsüz bakterilere bağlı gelişen tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonlardır. Akciğer apsesi ve ampiyem nadirdir, bazı hastalarda bronşektazi gelişebilmektedir (3). Bizim olgumuz çok sık solunum yolu enfeksiyonları ile prezente olmuş ve tanısı 10 yıl kadar gecikmişti.

GS'de akciğer radyolojisi, tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonlarının meydana getirdiği değişiklikleri içerir ve genellikle bir özellik taşımaz. Timomaya ait mediastinal genişleme ya da kitle görünümü tespit edilebilir. Bununla birlikte toraks BT, sadece pulmoner komplikasyonların oluşturduğu parankimal değişiklikleri göstermekle kalmaz, aynı zamanda standart radyografilerde %20-40 oranında gözden kaçan timomanın ayrıntılı incelemesine olanak verir. Toraks BT'de ayrıca bronşiolit, bronşiolitis obliterans organize pnömoni ve bronşektaziye ait görünümler, akut enfeksiyona bağlı konsolidasyonlar tespit edilebilir (6). Bizim olgumuzda bronşektazi, bronşial ve peribronşial kalınlaşmalar, daha önceki tomografilerle karşılaştırıldığında yer değiştiren nodüller ve konsolidasyonlar tespit edildi.

Sendromda solunum yolu enfeksiyonları dışında gastrointestinal sistem ile ilgili belirtiler de bulunabilir, diyare %50 oranında görülebilir. Diyare enfeksiyonlara ve/veya malabsorpsiyona bağlı gelişebilir. Çoğu vakada sorumlu patojen saptanamazken en sık izole edilen etkenler; salmonella başta olmak üzere, sitomegalovirüs (CMV), campylobacter and giardia lamblia'dır. Primer sklerozan kolanjit ve ülseratif kolitin de bazı olgularda bu sendroma eşlik ettiği bildirilmiştir. Bunların dışında hastalarda; idrar yolu, kemik, eklem, deri, santral sinir sistemi enfeksiyonları ve bakteriyemi de görülebilmektedir (7). Bizim olgumuzda gastrointestinal sisteme ait bulgu saptanmamıştır.

Olguların yaklaşık %40'ında viral enfeksiyonlar görülebilir, sitomegalovirüs (CMV) en sık görülen patojendir. İki olguda mikobakteri tüberküloz enfeksiyonu bildirilmiştir. Sendromda hücre aracılı immünite bozukluğu bulunduğu ağır CMV enfeksiyonları, mukokütanöz kandida enfeksiyonları, pneumocystis jirovecii pnömonisi, herpes zoster, herpes simplex virüs enfeksiyonları ve kaposi sarkomu gibi edinsel bağışıklık yetmezlik sendromundaki fırsatçı enfeksiyonlar görülebilir (3,7).

Good's sendromu, bazı hematolojik manifestasyonlar gösterebilir. Anemi hastaların %50-86'sında eşlik edebilir (1,2). Saf eritrosit aplazisi, aplastik, hemolitik ve pernisiyöz anemi, miyelodisplastik sendromlar bilinen diğer ilişkili olduğu hastalıklardır. Saf eritrosit aplazisi gibi miyastenia gravis de GS'de otoimmünitenin bir sonucu olarak görülmektedir. Bizim olgumuzda ise hematolojik bulgu veya otoimmün başka bir hastalık bulunmamaktaydı.

Anterior mediastinal kitle ile prezente olan bir hastada serum immünglobülinleri rutin tanısız incelemelerin bir parçası olmalıdır. Timomalı tüm hastalarda immünglobülin, B ve T hücre subgrup düzeyleri bakılmalıdır. İmmün yetmezlik her hangi bir zamanda bulgu verebileceğinden

testler normal bulursa bile GS şüpheli olgularda periyodik olarak tekrarlanmalıdır. Klinik iyileşme sağlanan hastalarda en erken altı hafta sonra B ve T hücre düzeyleri çalışılmalıdır ve CD4+ T hücre düzeylerinin diüurnal değişiklik gösterdiği unutulmamalıdır (1,2,8). Kelesidis ve Yang (1) tarafından yapılan sistematik derlemede globülin düzeyi bakılan 110 olgunun %74,5'inde panhipogamaglobülinemi (IgG, IgA, IgM) saptanmıştır. İzole IgG eksikliği %9,1 bulunmuştur. Yine olguların %87'sinde (66/75) B hücre yokluğu veya azlığı, %15'inde (6/40) T hücre düşüklüğü saptanmıştır. Olgumuzda izole IgG düşüklüğü mevcut olup literatüre bakıldığında bu açıdan da eşine az rastlanır bir özellik taşımaktadır.

Günümüzde GS için kesin bir tedavi protokolü yoktur. Timektomi genellikle invazyonu ve miyastenia gravis, saf eritroid aplazi gibi paratimik sendromları önler. Ancak GS'li hastalarda immünolojik defisitlerin gelişmesinde etkisizdir (1,2,8). Hatta bazı olgularda hipogamaglobülineminin kötüleştiği gözlemlenmiştir (7).

Bazı GS'li olgularda immünglobülin replasmanı kullanımı ile enfeksiyon gelişimi azaltılmıştır. Diğer tedavi modalitelerinden immünsupresif tedavi, plazmaferez, filgrastim, insan lökosit-transfer faktör tedavisi verilen olgular da bildirilmiştir (1,9). Olgumuzda immünglobülin replasman tedavisi ile iki yıllık takiplerinde enfeksiyon gelişiminin azaldığı gözlenmiştir. GS'de prognoz diğer immün yetmezliklere göre daha kötüdür.

Sonuç olarak, sık enfeksiyon geçiren hastalar immün yetmezlik açısından değerlendirilmeli ve timoma tanısı olan hastalarda tedaviden sonra da immün yetmezlik görülebileceği unutulmamalıdır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu makalede herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

YAZAR KATKILARI

Fikir - S.U.K., F.T.A., E.N., M.Ç.A., A.K., A.G., T.S.; Tasarım ve Dizayn - S.U.K., F.T.A., E.N., M.Ç.A., A.K., A.G., T.S.; Denetleme - S.U.K., F.T.A., E.N., M.Ç.A., A.K., A.G., T.S.; Kaynaklar - S.U.K., T.S., F.T.A.; Malzemeler - S.U.K., T.S., F.T.A., E.N., A.K.; Veri Toplama ve/veya İşleme - S.U.K., F.T.A., M.Ç.A., E.N., A.K.; Analiz ve/veya Yorum - S.U.K., F.T.A.; Literatür Taraması - S.U.K., F.T.A., T.S.; Yazıyı Yazan - S.U.K.; Eleştirel İnceleme - F.T.A., T.S.

KAYNAKLAR

1. 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. [\[CrossRef\]](#)
2. Kelleher P, Misbah SA. What is a Good's syndrome? Immunological abnormalities in patients with thymoma. *J Clin Pathol* 2003; 56:12-6.
3. 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.
4. Souadjian JV, Enriquez P, Silverstein MN, Pepin JM. The spectrum of diseases associated with thymoma. Coincidence or syndrome? *Arch Intern Med* 1974; 134:374-9. [\[CrossRef\]](#)
5. Rosenow EC, Hurley BT. Disorders of the thymus. A Review. *Arch Intern Med* 1984; 144:763-70. [\[CrossRef\]](#)
6. Tarr PE, Lucey DR. Good's syndrome: the association of thymoma with immunodeficiency. *Clin Infect Dis* 2001; 33:585-6. [\[CrossRef\]](#)
7. Joven MH, Palalay MP, Sonido CY. Case report and literature review on Good's syndrome, a form of acquired immunodeficiency associated with thymomas. *Hawaii J Med Public Health* 2013; 72:56–62.
8. Kitamura A, Takiguchi Y, Tochigi N, Watanabe S, Sakao S, Kurosu K, et al. Durable hypogammaglobulinemia associated with thymoma (Good syndrome). *Inter Med* 2009; 48:1749–52.
9. Ohuchi M, Inoue S, Hanaoka J, Igarashi T, Tezuka N, Ozaki Y, et al. Good Syndrome coexisting with leukopenia. *Ann Thorac Surg* 2007; 84:2095–7. [\[CrossRef\]](#)