

Edwin Daniel Maldonado-Domínguez<sup>1a</sup>, Patricia María O' Farrill-Romanillos<sup>1b</sup>

### Resumen

**Introducción:** las consecuencias de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con inmunodeficiencias primarias (ahora llamadas *errores innatos de la inmunidad*) o secundarias aún es un tema de debate. Existe en la literatura pocos reportes de pacientes con síndrome de Good e infección por SARS-CoV-2 con desenlaces variables.

**Caso clínico:** paciente masculino de 51 años de edad con diagnóstico de síndrome de Good en tratamiento con inmunoglobulina humana intravenosa (IGIV) a dosis de sustitución con aplicación cada 21 días y profilaxis para *P. jirovecii* con trimetoprim/sulfametoxazol por linfopenia profunda a expensas de linfocitos T CD4+, que presentó infección por SARS-CoV-2 (RT-PCR+) leve, que progresó a neumonía con falla respiratoria aguda y que requirió manejo avanzado de la vía aérea e ingreso a UCI con desenlace fatal por sobreinfección luego de 14 días hospitalizado.

**Conclusión:** se ha documentado en pacientes con inmunodeficiencias humorales mejor pronóstico por desarrollar síndrome de liberación de citocinas de menor intensidad. La alteración en la inmunidad celular, sobre todo linfopenia a expensas de linfocitos T CD4+, puede estar asociado con un peor pronóstico al verse comprometida la respuesta contra virus, así como la alta susceptibilidad a sobreinfección por agentes oportunistas como *P. aeruginosa* y *Mucor sp.* Por esta razón, debemos mantener una estrecha vigilancia en los pacientes con errores innatos de la inmunidad con defectos celulares como es el caso de los pacientes con síndrome de Good que presenten COVID-19.

### Abstract

**Background:** The consequences of SARS-CoV-2 infection in patients with primary (now called "inborn errors of immunity") or secondary immunodeficiencies is still a matter of debate. There are few reports in the literature of patients with Good's syndrome and SARS-CoV-2 infection with variable outcomes.

**Clinical case:** A 51-year-old male with diagnosis of Good's syndrome treated with intravenous human immunoglobulin (IVIG) at a replacement dose with application every 21 days and prophylaxis for *P. jirovecii* with trimethoprim/sulfamethoxazole due to profound lymphopenia at expense of T CD4+ lymphocytes who presented initially mild disease (RT-PCR+) that progressed to pneumonia with acute respiratory failure and required advanced airway management and admission to the ICU with a fatal outcome due to superinfection after 14 days hospitalized.

**Conclusion:** It has been documented in patients with humoral immunodeficiencies a better prognosis for developing less intense cytokine release syndrome. The alteration in cellular immunity, especially lymphopenia at the expense of CD4+ T lymphocytes, may be associated with a worse prognosis as the response against viruses is compromised as well as high susceptibility to superinfection by opportunistic agents such as *P. aeruginosa* and *Mucor sp.* For this reason, we must maintain close surveillance in patients with inborn errors of immunity with cellular defects, as is the case of patients with Good's syndrome who present with COVID-19.

<sup>1</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades, Departamento de Alergia e Inmunología Clínica, Clínica de Inmunodeficiencias Primarias. Ciudad de México, México

ORCID: [0000-0002-1916-342X<sup>a</sup>](https://orcid.org/0000-0002-1916-342X), [0000-0002-7186-1372<sup>b</sup>](https://orcid.org/0000-0002-7186-1372)

#### Palabras clave

Infecciones por Coronavirus  
Timoma  
Inmunodeficiencia Combinada Grave  
SARS-CoV-2

#### Keywords

Coronavirus Infections  
Thymoma  
Severe Combined Immunodeficiency  
SARS-CoV-2

**Fecha de recibido:** 15/01/2022

**Fecha de aceptado:** 05/05/2022

#### Comunicación con:

Patricia María O-Farrill-Romanillos  
 [dra.patyofarrill@gmail.com](mailto:dra.patyofarrill@gmail.com)  
 55 4345 7998

**Cómo citar este artículo:** Maldonado-Domínguez ED, O' Farrill-Romanillos PM. Paciente con síndrome de Good y COVID-19. Reporte de un caso clínico. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2022; 60(4):474-9.

## Introducción

Las consecuencias de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con inmunodeficiencias primarias (IDP), o denominados ahora *errores innatos de la inmunidad* (EII), así como en pacientes con inmunodeficiencias secundarias, son aún tema de debate.<sup>1</sup> Esto se explica por la gran heterogeneidad de estas entidades, ya que representan un riesgo variable de acuerdo con el subtipo de error innato de la inmunidad o el tipo de defecto en el sistema inmune.<sup>1</sup> En un reporte de pacientes de Reino Unido se documentó una mortalidad del 20% en este grupo de pacientes.<sup>2</sup>

El síndrome de Good es una inmunodeficiencia de inicio en la edad adulta, poco común, que se presenta asociada con un timoma<sup>3</sup> y que forma parte del grupo 9 (fenocopias) de la última clasificación de errores innatos de la inmunidad de la IUIS (Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas) de 2019.<sup>4</sup> Se caracteriza por niveles bajos o ausentes de linfocitos B en sangre periférica, defectos en la inmunidad mediada por linfocitos T y fenómenos de autoinmunidad.<sup>5</sup> La mayoría de los timomas se presentan como una masa mediastinal, sin embargo, rara vez ocurren dentro del parénquima pulmonar.<sup>6</sup>

Existe en la literatura el reporte de cuatro pacientes con síndrome de Good e infección por SARS-CoV-2 con desenlaces variables,<sup>6,7,8,9</sup> motivo por el cual presentamos el caso de un paciente y su desenlace.

## Caso clínico

Paciente masculino de 51 años con antecedente de resección de timoma en el 2013 y diagnóstico de síndrome

de Good ese mismo año, en tratamiento con IgIV (inmunoglobulina humana intravenosa) a dosis de sustitución (50 gramos) cada 21 días y profilaxis con trimetoprim/sulfametoxazol por linfopenia profunda a expensas de linfocitos T CD4 (cuadro I).

Dentro de sus comorbilidades se identificaron: rinosinusitis crónica, bronquiectasias, hipotiroidismo subclínico, pitiriasis versicolor y enfermedad articular degenerativa.

Inició su cuadro el 6 de octubre del 2020, con fiebre de 38 °C, mialgias, artralgias, anosmia y disgeusia. Recibió tratamiento ambulatorio con azitromicina e ibuprofeno. Se obtuvo prueba PCR (reacción en cadena de la polimerasa) positiva para SARS-CoV-2. La radiografía de tórax inicial (figura 1) mostró infiltrados bilaterales, sin embargo, al no presentar datos de falla respiratoria aguda se decidió su egreso domiciliario.

**Figura 1** Evolución radiográfica pulmonar



Radiografía inicial con patrón en vidrio deslustrado en tercio medio de pulmón derecho de probable etiología infecciosa y elevación de hemidiafragma izquierdo

**Cuadro I** Exámenes de laboratorio del paciente

	15/07/20 (basal)	14/10/20	30/10/20
Leucocitos (células/mm <sup>3</sup> )	3630	1250	14 070
Plaquetas (células/mm <sup>3</sup> )	137 000	107 000	155 000
Neutrófilos (células/mm <sup>3</sup> )	2430	680	13 600
Linfocitos (células/mm <sup>3</sup> )	600	200	120
IgA (mg/dL)	18		11
IgG (mg/dL)	995		811
IgM (mg/dL)	< 5		5
Linfocitos TCD3 (células/mm <sup>3</sup> )	623.4		
Linfocitos TCD4 (células/mm <sup>3</sup> )	144		
Linfocitos TCD8 (células/mm <sup>3</sup> )	440.2		
Fibrinógeno (mg/dL)		569	991
Dímero D (mg/dL)		0.51	2.60
Procalcitonina (ng/mL)		0.06	14.40
Proteína C reactiva (mg/dL)		3.18	

Once días después del inicio de los síntomas presentó disnea progresiva asociada a dolor torácico, tos productiva con hemoptoicos, astenia, náusea y dolor abdominal, con saturación registrada por pulsioximetría del 70% al aire ambiente. Acudió por segunda ocasión a valoración donde se solicitó nuevo estudio de imagen que mostraba progresión del proceso neumónico (figura 2), por lo que fue hospitalizado.

**Figura 2** Evolución radiográfica pulmonar



Radiografía del 18 de octubre del 2020 que muestra neumonía multisegmentaria con progresión de las áreas de consolidación

Al cuarto día de hospitalización el paciente cursó con incremento en el esfuerzo respiratorio por lo que se cambió el aporte de oxígeno a través de mascarilla reservorio a 15 litros por minuto, con lo que mantuvo saturación del 88%. Se indicó posición prono intermitente, la cual no fue bien tolerada. Por parte del servicio de Alergia e Inmunología Clínica se indicó administración de dosis de IgIV calculada a 1 mg/kg.

A las 24 horas se incrementó la dificultad respiratoria con registro de PaFI (relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) de 70 mmHg a pesar de mascarilla reservorio, por lo que se decidió manejo avanzado de la vía aérea con pase a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y nueva radiografía de tórax (figura 3).

**Figura 3** Evolución radiográfica pulmonar



Radiografía del 22 de octubre del 2020 aún con áreas de consolidación

A las 72 horas de su ingreso a UCI presentó hipotensión, por lo que se decidió inicio de vasopresor tipo norepinefrina.

Se obtuvo reporte de cultivo de secreción bronquial con crecimiento de *P. aeruginosa* sensible a amikacina y meropenem (cuadro II) por lo que se realizó ajuste en el tratamiento antibiótico. Se solicitó nueva radiografía de control (figura 4).

**Cuadro II** Cultivos

Cultivo	22/10/20	23/10/2020	28/10/2020
Urocultivo	Sin desarrollo		
Secreción traqueal		<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Hemocultivo	<i>S. epidermidis</i>		Sin desarrollo

**Figura 4** Evolución radiográfica pulmonar



Radiografía del 29 de octubre del 2020 que muestra proceso infeccioso pulmonar atípico la cual evidencia progresión de la consolidación en comparación con estudio previo, derrame pleural bilateral de predominio izquierdo, angioacceso y cánula endotraqueal en adecuada situación

El día 31 de octubre, en su día 14 de hospitalización, el paciente presentó paro cardiorrespiratorio que no respondió a maniobras de reanimación.

## Discusión

Presentamos el caso de un paciente con síndrome de Good e infección por SARS-CoV-2 que tuvo un desenlace fatal.

Las inmunodeficiencias primarias, ahora llamadas errores innatos de la inmunidad, son un grupo de enfermedades heterogéneas caracterizadas por la combinación de varias anomalías del sistema inmunológico, causadas por mutaciones monogénicas de la línea germinal que resulta en pérdida o ganancia de función de una proteína.<sup>10</sup>

El síndrome de Good es una inmunodeficiencia de inicio

en la edad adulta, poco común, que se presenta asociada con un timoma.<sup>11</sup> Las características inmunológicas de este síndrome incluyen hipogammaglobulinemia, reducción de las células B periféricas, linfopenia CD4+ y alteración de la relación CD4/CD8.<sup>11</sup>

La edad media de diagnóstico es de 59 años y el reconocimiento del timoma precede a la inmunodeficiencia en casi el 42% de los pacientes.<sup>12</sup>

La causa y patogénesis son desconocidas, sin embargo, existe alguna evidencia de que el defecto básico puede suceder en la médula ósea por arresto de linfocitos pre-B y maduración alterada de los precursores eritroides y mieloides.<sup>13</sup>

Las infecciones bacterianas son las más frecuentes (80%) seguidas de las infecciones virales que se presentan en el 23% de los pacientes y las infecciones fúngicas en el 26%.<sup>10</sup> También son comunes los procesos infecciosos sugestivos de un defecto en la inmunidad celular, como candidiasis mucocutánea, enfermedad por citomegalovirus, aspergilosis o infección diseminada por *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>8</sup>

Existen manifestaciones autoinmunes descritas en asociación con el timoma e incluyen aplasia pura de glóbulos rojos (34.8%), miastenia gravis (15.7%) y liquen plano oral (12.4%).<sup>12</sup>

Existe en la literatura el reporte de otros tres pacientes con síndrome de Good e infección por SARS-CoV-2 (cuadro III).

El síndrome de Good forma parte del grupo 9 de la clasificación de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas (IUIS), la cual divide a los errores innatos de la inmunidad en 10 grupos. A este grupo de enfermedades se les conoce como fenocopias, porque no existe un defecto genético identificado como responsable de esta entidad, y se ha hipotetizado que son producto de la formación de anticuerpos dirigidos contra una parte del sistema inmune.<sup>13,14</sup>

Esta entidad se comporta como una inmunodeficiencia combinada, ya que se caracteriza por hipogammaglobulinemia, pero también linfopenia a expensas de los linfocitos T CD4, así como defecto cualitativo en la inmunidad celular. Estas dos características son importantes para comprender su mayor susceptibilidad a infecciones por agentes virales tales como el SARS-CoV-2.

En la literatura se han reportado cuatro casos más de síndrome de Good y COVID-19 (cuadro III), la evolución de los pacientes fue favorable excepto en el caso reportado por Pozzi *et al.*, ya que el desenlace fue fatal, como en el caso de nuestro paciente.<sup>6</sup>

**Cuadro III** Casos reportados en la literatura de COVID-19 en pacientes con síndrome de Good

Autor	País	Año	Sexo	Descripción del caso
Pozzi <i>et al.</i> <sup>6</sup>	Italia	2020	Masculino	Paciente de 51 años, con progresión rápida de la enfermedad en 48 horas. Fue hospitalizado bajo protocolo de pronación y oxígeno suplementario a alto flujo que no fue bien tolerado, por lo que requirió ventilación mecánica e ingreso a UCI. Falleció después de 13 días hospitalizado
London <i>et al.</i> <sup>7</sup>	Francia	2020	Femenino	Paciente de 41 años, hospitalizada por disnea, fiebre, diarrea, cefalea, dolor abdominal, ageusia y anosmia. Se documentó masa mediastinal en tomografía de tórax llevándose a cabo biopsia con diagnóstico de timoma. Se documentó hipogammaglobulinemia severa, así como ausencia de linfocitos B, por lo que se realizó el diagnóstico de síndrome de Good. La paciente fue candidata a plasma de paciente convaleciente en los días 71 y 72 (200 mL de plasma). La fiebre y la disnea se resolvieron en 4 días. Fue egresada y programada para timectomía e inicio de IGIV en dosis de reemplazo
Lindahl <i>et al.</i> <sup>8</sup>	Suecia	2021	Femenino	Paciente de 67 años, hospitalizada por fatiga, fiebre y disnea. Presentó síntomas del tracto urinario y una radiografía de tórax reveló infiltrados peribronquiales difusos que sugerían una infección bacteriana secundaria en el tracto respiratorio inferior. Requirió oxígeno suplementario, pero no ventilación mecánica, con tratamiento con remdesivir por 5 días y evolución favorable
Duarte <sup>9</sup>	Portugal	2021	Femenino	Paciente de 70 años, que presentó tos, disnea, fiebre y mialgias. Fue hospitalizada por deterioro respiratorio. Se documentó, mediante tomografía de tórax, neumonía con patrón de vidrio despolido. Se le inició tratamiento con oxígeno suplementario con mascarilla de alto flujo y remdesivir por 5 días con buena evolución

En el caso reportado por Lindahl *et al.*, la paciente de 67 años recibió tratamiento con remdesivir y tuvo una evolución satisfactoria, incluso, inicialmente, no se habían encontrado datos en la radiografía de neumonía por SARS-CoV-2.<sup>8</sup>

Duarte *et al.* reportaron otro caso de una mujer de 70 años, sin diagnóstico previo de Síndrome de Good, la cual fue tratada con remdesivir por 5 días con buena evolución, y que, posterior a su egreso, se llegó a la conclusión de que tenía síndrome de Good, dados los antecedentes de hipogammaglobulinemia y timoma.<sup>9</sup>

El cuarto caso reportado, de London *et al.*, también se trataba de una mujer de 41 años, sin diagnóstico previo de síndrome de Good, la cual presentaba evolución tórpida por lo que se le administró plasma de convalecientes, con lo cual evolucionó de forma favorable y fue egresada.<sup>7</sup>

En nuestro paciente la evolución no fue favorable probablemente debido a varios factores, uno de los cuales fue la linfopenia profunda a expensas de linfocitos T CD4, previa a la infección por SARS-CoV-2, así como la sobreinfección secundaria por agentes oportunistas, pese al uso de profilaxis, ya que en pacientes con IDP o EII, y COVID-19 se ha encontrado que estos pueden sobreinfectarse por agentes fúngicos, como *Aspergillus* y *Mucor spp.*, y en pacientes con inmunodeficiencia combinada el riesgo es mayor.

Asimismo, pudo contribuir al desenlace la falta de acceso a otras terapias como antivirales como el remdesivir, o incluso la terapia anti IL-6, como el tocilizumab, pese a que aún hay controversias del beneficio de dichas terapias en pacientes con infección por SARS-CoV-2.<sup>9,15</sup>

También es de resaltar que el desenlace en pacientes con EII y COVID-19 ha sido diferente, y se debe a que depende del tipo de defecto en el sistema inmune que los pacientes presenten. Se ha observado que los pacientes con defectos

en anticuerpos con ausencia total, como se presenta en la agammaglobulinemia, tienen una evolución favorable en la mayoría de los casos, y se ha hipotetizado que posiblemente se deba al defecto en la proteína BTK (tirosina cinasa de Bruton), ya que podría resultar un factor protector debido a que disminuye la tormenta de citocinas observada en la COVID-19 severa, basado en el papel de la BTK en la activación de macrófagos y la producción de IL-6, por lo que incluso uno de los blancos terapéuticos en estudio ha sido el uso de inhibidores de la BTK, como el ibrutinib.<sup>15</sup>

## Conclusiones

La evolución de pacientes con COVID-19 e IDP es variable, ya que depende del tipo de defecto en el sistema inmune que estos presenten.

La alteración en la inmunidad celular, sobre todo la linfopenia a expensas de CD4, puede estar asociada a un peor pronóstico al verse comprometida la respuesta antiviral, por lo que debemos tener una estrecha vigilancia en los pacientes con errores innatos de la inmunidad con defectos celulares.

Asimismo, los pacientes con defectos en la inmunidad innata, que representa una primera línea de defensa contra infecciones por virus como SARS-CoV-2, deben ser considerados como grupo con alto riesgo de complicaciones, ya que se han detectado este tipo de defectos en pacientes que fallecieron por COVID-19, incluso en aquellos pacientes jóvenes sin comorbilidades que tuvieron un desenlace fatal.

**Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

## Referencias

- Shields AM, Burns SO, Savic S, Richter AG; UK PIN COVID-19 Consortium. COVID-19 in patients with primary and secondary immunodeficiency: The United Kingdom experience. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(3):870-75. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.12.620.
- Kelesidis T, Yang O. Good's syndrome remains a mystery after 55 years: a systematic review of the scientific evidence. *Clin Immunol.* 2010;135(3):347-63. DOI: 10.1016/j.clim.2010.01.006.
- Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. *J Clin Immunol.* 2020;40(1):66-81. DOI: 10.1007/s10875-020-00758-x.
- Malphettes M, Gérard L, Galicier L, Bouthoul D, Asli B, Szalat R, et al. Good syndrome: an adult-onset immunodeficiency remarkable for its high incidence of invasive infections and autoimmune complications. *Clin Infect Dis.* 2015;61(2): e13-e19. DOI: 10.1093/cid/civ269.
- Ryman NG, Burrow L, Bowen C, Carrington C, Dawson A, Harrison NK. Good's syndrome with primary intrapulmonary thymoma. *J R Soc Med.* 2005;98(3):119-20. DOI: 10.1258/jrsm.98.3.119.
- Pozzi M, Baronio M, Bianchi Janetti MB, Gazzarelli L, Moratto D, Chiarini M, et al. Fatal SARS-CoV-2 infection in a male patient with Good's syndrome. *Clin Immunol.* 2021;223:108644. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108644.
- London J, Bouthoul D, Lacombe K, Pirenne F, Heym B,

- Zeller V, et al. Severe COVID-19 in patients with B cell lymphocytosis and response to convalescent plasma therapy. *J Clin Immunol.* 2021;41(2): 356-61. DOI: 10.1007/s10875-020-00904-5.
8. Lindahl H, Smith CIE, Bergman P. COVID-19 in a patient with Good's syndrome and in 13 patients with common variable immunodeficiency. *Clinical Immunology Communications.* 2021;1(2021):20-24. DOI: 10.1016/j.clicom.2021.08.003.
  9. Valásquez-Ortiz MG, O'Farrill-Romanillos PM, Berrón-Ruiz L. Conceptos generales de las inmunodeficiencias humorales. *Rev Alerg Mex.* 2020;67(2):142-64. DOI: 10.29262/ram.v67i2.763.
  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. *Clin Immunol.* 2016;171(2016):12-17. DOI: 10.1016/j.clim.2016.07.025.
  11. Pu C, Sukhal S, Fakhran S. Humoral immunity in bronchiectasis: finding Good's syndrome. *Case Rep Pulmonol.* 2015; 2015:531731. DOI: 10.1155/2015/531731.
  12. Kelleher P, Misbah SA. What is Good's syndrome? immunological abnormalities in patients with thymoma. *J Clin Pathol.* 2003; 56(1): 12-16. DOI: 10.1136/jcp.56.1.12.
  13. Lai Y, Tan T. Atypical presentation of Good syndrome: acute hepatitis from hepatitis B virus reactivation. *Asia Pac Allergy.* 2020;10(4):e37. DOI: 10.5415/apallergy.2020.10.e37.
  14. Duarte M, Faria L, Patronillo C, da Costa-Fernandes S, Seara V. A case of severe COVID-19 in a patient with Good's syndrome. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2021;8(10):002976. DOI: 10.12890/2021\_002976.
  15. Ponsford MJ, Shillitoe BMJ, Humphreys IR, Gennery A, Jolles S. COVID-19 and X-linked agammaglobulinemia(XLA)—insights from a monogenic antibody deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2021;21(6):525-34. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000792.