

SYNDROME DE GOOD ET INFECTIONS RESPIRATOIRES MULTIFOCALES.

BAOUGH L⁽¹⁾, MEKIDÈCHE D⁽¹⁾, KHELIOUEN A⁽¹⁾, BELLAL A.R⁽¹⁾, NEKHLA A⁽³⁾, GHAFFOR M⁽²⁾, BOUBRIT M⁽⁵⁾, ASSELAH F⁽⁴⁾, ZIDOUNI N⁽¹⁾.

1)Service de Pneumologie Matiben, CHU Béni-Messous, Alger.

2)Service d'Immunologie, CHU Béni-Messous, Alger.

3)Service de Chirurgie Thoracique, CHU Mustapha, Alger.

4)Laboratoire d'Anatomo-pathologie CHU Mustapha Alger.

5)Service de Radiologie, CHU Béni-Messous, Alger.

RESUME:

Le syndrome de GOOD est caractérisé par l'association d'un thymome à une hypogammaglobulinémie, une lymphopénie B circulante et parfois d'une lymphopénie T CD4 circulante avec un rapport CD4/CD8 inversé s'accompagnant d'infections et de maladies auto immunes. Il s'agit d'un homme âgé de 60 ans qui présentait des infections respiratoires hautes et basses récidivantes et sévères ainsi qu'une candidose cutanéomuqueuse associées à un syndrome de GOOD. L'amélioration des infections est observée après un traitement général et local. Le déficit immunitaire combiné, retrouvé chez ce patient, persiste après exérèse du thymome. La découverte d'un thymome et d'infections ORL et broncho-pulmonaires récidivantes implique la recherche d'un déficit de l'immunité humorale et/ou cellulaire.

Mots clés: Syndrome de Good, Thymome, Infections respiratoires, Déficit immunitaire.

ABSTRACT: GOOD SYNDROME AND SEVERE ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS.

GOOD syndrome is characterized by the association of thymoma with hypogammaglobulinemia, lymphopenia and circulating B cells inconsistently of circulating CD4 T lymphopenia with a reversed CD4/CD8 ratio associated with infection and autoimmune disease Observation: a man 60 years who presented with upper and lower respiratory infections and recurrent severe mucocutaneous candidiasis, associated with GOOD syndrome. The improvement of infection was seen after general and local treatment. Combined immunodeficiency found in this patient remains after resection of thymoma. The discovery of a thymoma and E.N.T (Ears,Nose,Throat) infections and recurrent bronchopulmonary need to identify the involvement of systematic deficiency of humoral and/or cellular immunity.

Key words: Good-thymoma syndrome, Acute respiratory infections, immunodeficiency.

INTRODUCTION

Le syndrome de Good est une affection rare définie par l'association d'un thymome, de dilatations de bronches, d'infections broncho-pulmonaires et ORL sévères et récidivantes et d'un déficit immunitaire d'apparition tardive. Il se manifeste entre la 4^e et la 5^e décennie. Une hypogammaglobulinémie est présente chez 7 à 13% des patients atteints de thymome. L'atteinte du thymus est décrite chez 6 à 11% des patients porteurs du syndrome de GOOD [1]. Décrit pour la 1^{re} fois il y a plus de 50 ans par Good R.[2], le comité des experts de l'OMS/ l'Union Internationale des sociétés d'Immunologie classe actuellement cette entité comme un déficit immunitaire combiné humoral et cellulaire [3].

Les caractéristiques cliniques du syndrome de GOOD incluent une susceptibilité accrue aux infections bactériennes ainsi qu'aux infections opportunistes virales et fongiques [4].

Dans cet article, nous décrivons le cas d'un patient atteint du syndrome de GOOD, à la lumière des anomalies immunologiques observées.

OBSERVATION

Mr N.M âgé de 60 ans, fonctionnaire à la retraite, non fumeur, aux antécédents d'otite chronique bilatérale depuis l'âge de 45 ans et infections bronchiques à répétition depuis deux ans est hospitalisé pour exploration et prise en charge d'une masse médiastinale antéro-inférieure droite. L'examen clinique retrouve un état général altéré avec une fièvre à 38°5 C, un syndrome d'épanchement pleural liquidien bilatéral et différentes atteintes infectieuses.

- Lésions pleuro pulmonaires à type de pleurésie purulente bilatérale à *Klebsiella pneumoniae*;
- Multiples foyers de bronchectasies surinfectées à *Pseudomonas aeruginosa*;
- Poussées de surinfection d'otite bilatérale chronique compliquée d'une paralysie faciale périphérique gauche avec adénite réactionnelle sous-mandibulaire droite;
- Lésions cutanéomuqueuses à type de mycose cutanée au niveau de l'abdomen et des deux avant bras et une candidose buccale.

1.Examens complémentaires

a.Radiographie du thorax de face et profil

Il existe une opacité arrondie du lobe moyen droit avec épanchement pleural liquidien bilatéral (figure 1).

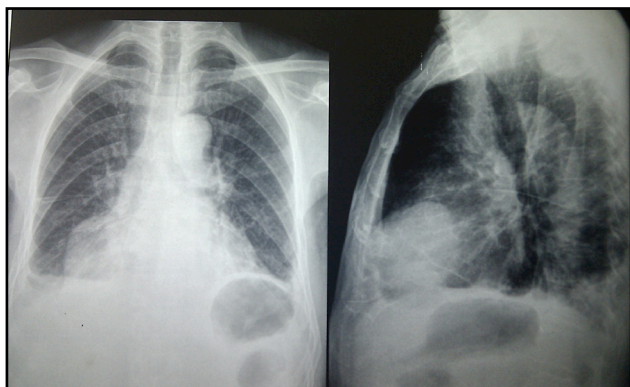


Figure 1. Radiographie standard du thorax.

b.Tomodensitométrie thoracique

Elle met en évidence une masse encapsulée de 65×53×43 mm de grand axe située dans la loge thymique avec visualisation du feuillet thymique latéral décollé (figure 2) ; des bronchectasies bilatérales avec épanchement pleural liquidien bilatéral et péricardique (figure 3).

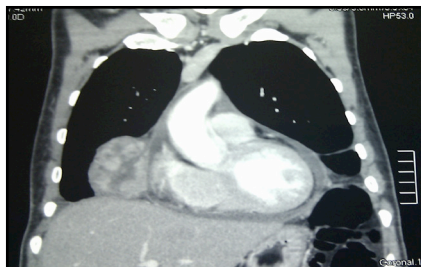


Figure 2. TDM: Masse encapsulée paracardique siégeant dans la loge thymique.

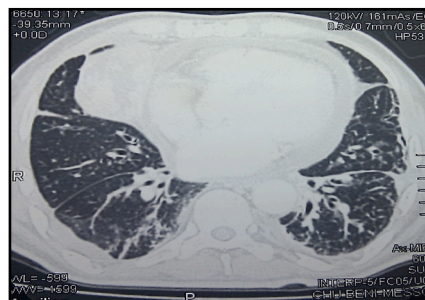


Figure 3. TDM: Bronchectasies bilatérales avec épanchement pleural bilatéral et péricardique.

c.Endoscopie bronchique

Elle montre une muqueuse d'aspect inflammatoire diffuse, étendue avec obstruction de la bronche apicale du lobe inférieur droit par compression extrinsèque et présence de sécrétions purulentes abondantes provenant de l'arbre bronchique gauche. La fibro-aspiration bronchique avec prélèvement protégé retrouve un *Pseudomonas aeruginosa*.

d.Echocardiographie cardiaque

Elle confirme l'existence d'un épanchement péricardique de moyenne abondance sans compression des cavités droites.

e.Electromyogramme

L'électromyogramme est normal.

f.Biologie

Il existe une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles avec anémie microcytaire hypochrome. La CRP (C-Réactive Protein) augmentée. Avec une microcytose isolée du frottis sanguin, sur le plan immunologique le taux effondré des immunoglobulines sériques IgG: 0.876g/l, IgA<0.244g/l, IgM<0.175g/l (tableau I).

Tableau I. Dosage des immunoglobulines sériques.

	Résultats (g/l)	Normes (g/l)
IgG	0.827	7-16
IgA	<0.244	0.7-4
IgM	<0.175	0.4-2.3

L'étude des sous populations lymphocytaires du sang périphérique par cytométrie de flux a montré une profonde lymphopénie B avec une diminution des lymphocytes TCD4+, un rapport CD4/CD8 inversé et une anergie cutanée [IDR à la tuberculine négative] (tableau II). Les sérologies virales (HVB, HVC, VIH) et la recherche d'anticorps anti-nucléaires (AAN) par immunofluorescence indirecte sur Hep-2 sont négatives.

cytaire avec présence d'espace clair péri vasculaire. Un reliquat thymique est retrouvé en périphérie du nodule. L'immunohistochimie confirme la nature épithéliale des cellules sur l'expression des cytokératines (CK19: positivité cytoplasmique diffuse et homogène; AE1 AE3: positivité membranaire diffuse et homogène) et la nature T immature CD1a+ de la population lymphocytaire.

Tableau II. Immunophénotypage des sous populations lymphocytaires du sang périphérique par cytométrie en flux, avant et 6 mois après thymectomie.

	% Normes		Cellules/mm ³		Cellules/mm ³ Normes
	Avant	Après	Avant	Après	
Leucocytes	/	/	11400	8800	4600-7100
Lymphocytes	26	42	2964	396	1600-2400
CD3+	80	80	2371	2957	1100-1700
CD3+CD4+	30	21	890	776	1000-1800
CD3+CD8+	40	4	1186	1737	500-900
CD4/CD8	0.75	0.45	/	/	/
CD19+	01	0	30	0	200-400
CD3-CD56+	17	10	504	370	200-400

L'exploration fonctionnelle respiratoire par pléthysmographie a objectivé un syndrome ventilatoire restrictif modéré: CVF=2,511 (théorique: 3,46l), VEMS: 2,091 (théorique: 2,751), VEMS/CVF: 109%. Les résistances des voies aériennes sont légèrement augmentées. La gazométrie est normale.

2. Traitement

-Bi-antibiothérapie adaptée selon l'antibiogramme des germes isolés: Ciprofloxacine et Gentamycine, administrée durant 06 semaines. Un traitement local des deux foyers a été associé: ponctions et lavages de la cavité pleurale et lavage et drainage de l'otite.

-Traitement antifongique (fluticasone) de la mycose cutanée et buccale.

-Cures d'immunoglobuline humaine normale (96% d'IgG, et quelques fragments d'IgA, d'IgM) en perfusion lente à intervalles réguliers tous les 21 jours (0,5gr/kg/jour soit 25gr/jour).

3. Evolution

Après 8 jours de traitement, le malade est apyrétique présentant un bon état général; les symptômes respiratoires ont régressé. Après trois semaines, les images de suppurations des bronchectasies ont disparu et résolution de l'épanchement. La numération et formule sanguine s'est normalisée. Au terme de cette évolution l'exérèse de la masse médiastinale est proposée. L'étude anatomopathologique porte sur une pièce de thymectomie encapsulée de consistance ferme mesurant 6x4x3cm.

L'examen microscopique objective (figures 5a et 5b), une prolifération de nature épithéliale, encapsulée, d'architecture nodulaire associant deux contingents séparés ou intriqués: le premier contingent prédominant (70%), de type A pauvre en lymphocytes. Il est fait de cellules épithéliales allongées ovoïdes ou fusiformes fibroblastique-like à cytoplasme éosinophile. Le noyau est ovalaire à chromatine dispersée, le nucléole est peu visible. Le deuxième contingent de type B like, riche en lymphocytes, est fait de petites cellules épithéliales, polygonales, à noyau rond ovale ou fusiforme munie d'une chromatine dispersée et d'un nucléole peu visible. La composante lymphocytaire est en nombre variable. La vascularisation est de type hémangiopéri-

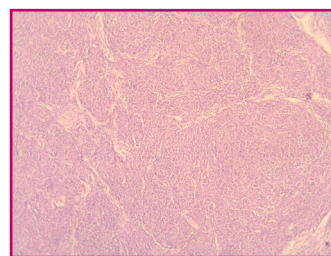


Figure 5a. Thymome AB: Zone A pauvre en lymphocytes.

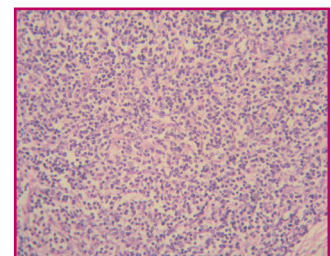


Figure 5b. Thymome AB: Zone B riche en cellules épithéliales polygonales; nucléole peu visible.

Il s'agit d'un thymome de type AB de stade 1 de la classification de Masaoka [5].

Après résection thymique, les examens immunologiques ont permis de noter la persistance du déficit immunitaire: le dosage des immunoglobulines sériques, 4 mois après la thymectomie, a montré une hypogammaglobulinémie (tableau III).

Tableau III. Dosage des immunoglobulines sériques après résection thymique.

	Résultats (g/l)	Normes (g/l)
IgG	9,29	7-11,6
IgA	0,26	0,79-1
IgM	0,06	0,46-2,05

L'étude des sous populations lymphocytaires du sang périphérique a révélé les mêmes anomalies retrouvées dans le bilan initial: lymphopénie TCD4+, inversion du rapport CD4/CD8 et absence de cellules CD19+/CD20+/CD22+ (tableau IV).

DISCUSSION

Le syndrome de GOOD, rapporté pour la 1^{re} fois en 1954 par Robert Good [2], est classé comme entité distincte par l'OMS et l'Union Internationale des sociétés d'Immunologie [3]. Le syndrome de GOOD se définit par l'association d'un thy-

Tableau IV. Etude des sous populations lymphocytaires du sang périphérique après résection thymique.

	%	% Normes	Eléments/mm ³	Normes Eléments/mm ³
Leucocytes	/	/	8800	4600-7100
Lymphocytes	42	28-39	3696	1600-2400
CD3+	80	67-76	2957	1100-1700
CD3+CD4+	21	38-46	776	1000-1800
CD3+CD8+	47	31-40	1737	500-900
CD4/CD8	0.45	1.2-1.5		
CD19+	0	11-16	0	200-400
CD3-CD56+	10	10-19	370	200-400

me, de dilatations de bronches, d'infections de la sphère ORL et broncho-pulmonaires [5]. Ces infections sont sévères et récidivantes. Les troubles de l'immunité humorale sont constamment retrouvés tandis que l'atteinte de l'immunité cellulaire est inconstante.

Contrairement à la majorité des autres déficits immunitaires primitifs, cette maladie se manifeste entre la 4^e et la 5^e décennie et touche les individus des deux sexes [1].

Le tableau clinique du syndrome de GOOD semble être complet dans l'observation rapportée. Il s'agissait d'infections respiratoires à germes encapsulés et d'infections opportunistes ; à type d'otites à pneumocoque, de dilatations de bronches compliquées d'une pleurésie purulente à *Pseudomonas aeruginosa* et une candidose cutanéomuqueuse.

Les cas rapportés ailleurs concernent surtout des malades porteurs d'infections à germes encapsulés [4,6].

Des cas de tuberculose associés à un syndrome de GOOD ont été publiés [7] dans les pays où la situation épidémiologique est semblable à celle de l'Algérie. Cette association n'a pas été retrouvée chez ce malade. Les images radiologiques n'étaient pas évocatrices. La bactériologie à la recherche de bacilles tuberculeux était négative en microcopie et en culture.

Sur le plan immunologique, le syndrome de GOOD est défini par une hypogammaglobulinémie, taux bas ou absence de cellules B, une lymphopénie T CD4+, un rapport CD4/CD8 inversé et une réponse proliférative de cellules T aux mitogènes réduite [1].

Les anomalies immunologiques retrouvées dans le syndrome de GOOD touchent à la fois l'immunité cellulaire et l'immunité humorale, ce qui correspond aux critères d'un déficit immunitaire combiné [1]. Ainsi, et contrairement à l'agammaglobulinémie liée à X (XLA) et au déficit immunitaire commun variable (CVID), des infections opportunistes associées aux désordres de l'immunité cellulaire y sont souvent observées [1]. Le déficit immunitaire peut précéder ou faire suite au diagnostic de thymome [4,8].

Chez ce patient, les diagnostics de thymome et d'hypogammaglobulinémie étaient posés simultanément. Le profil des sous populations lymphocytaires du sang périphérique a permis d'objectiver un nombre réduit de cellules CD19+(1%). Le taux de lymphocytes T était bas ainsi que le rapport CD4/CD8. Ces désordres sont à l'origine de la susceptibilité aux infections bactériennes et opportunistes.

Dans ce cas, l'exérèse chirurgicale du thymome n'a pas influé sur l'évolution du déficit immunitaire.

En effet après thymectomie, le bilan immunologique de contrôle a permis d'objectiver la persistance des anomalies immunolo-

giques. Ces anomalies étaient une hypogammaglobulinémie profonde, une lymphopénie TCD4+, une inversion du rapport CD4/CD8 et une absence de cellules CD19+/CD20+/CD22+. Ces anomalies concordent avec les données rapportées ailleurs [1].

RÉFÉRENCES

- Kelleher P, Misbah SA.** What is GOOD's syndrome? Immunological abnormalities in patients with thymoma. *J Clin Pathol.* 2003; 56:12-6.
- Good RA.** A gammaglobulinemia: a provocative experiment of nature. *Bull Uni Minnesota Hosp Minn Med Foundation.* 1954; 26: 1-19.
- International Union of Immunological Societies (IUIS).** Primary immunodeficiency diseases: report of an IUIS scientific committee. *Clin Exp Immunol.* 1999; 118 (Suppl 1): 1-28.
- Fieschi C. et al.** Hypogammaglobulinémies primitives découvertes à l'âge adulte. *Presse Med.* 2006; 35: 887-94.
- Anthoine D, François MC.** Thymome et dysfonctionnement immunitaire: à propos d'un cas de syndrome de GOOD. *Médecine et Hygiène.* 1986; 44: 3465-3470.
- Tarr PE, Sneller MC, Mechanic J.** Infections in patients with immunodeficiency with thymoma (GOOD syndrome). Report of 5 cases and review of the literature. *Medicine.* 2001; 80: 123-33.
- Masaoka A, Monden Y, Nakahara K et al.** Follow-up study of thymoma with special reference to their clinical stages. *Cancer.* 1981; 48: 2485-92.
- Saint-Georges F, Diot P, Fontaine V, Bremont P, Degenne M, Lemarié E.** Thymome et dilatation des bronches. *Rev Pneumol Clin.* 1997; 53: 154-156.
- Fox M, Lynch D, Make B.** Thymoma with hypogammaglobulinemia (GOOD's syndrome)-an unusual cause of bronchiectasis. *A J R.* 1992; 158: 1229-1230.
- Andriamamantena D, Rapp C.** Tuberculose disséminée et syndrome de GOOD : deux complications exceptionnelles associées au thymome. *Médecine des Maladies Infectieuses.* 2009; 39: s28-s29.