

Goodův syndrom (s thymomem spojená hypogamaglobulinemie) – 2 kazuistiky

P. Králíčková¹, R. Slezák², M. Vošmik³, P. Malá³, H. Hornychová⁴, J. Brožík⁵, B. Melichar⁶

¹ Ústav klinické imunologie a alergologie Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc.

² Stomatologická klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta doc. MUDr. Radovan Slezák, CSc.

³ Klinika onkologie a radioterapie Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.

⁴ Fingerlandův ústav patologie Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D.

⁵ Radiologická klinika, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta UK v Hradci Králové, prof. MUDr. Pavel Eliáš, CSc.

⁶ Onkologická klinika, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta Olomouc, prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D.

Souhrn: Ačkoli jsou nádory thymu vzácné, zaujímají významné postavení mezi nádory postihující horní přední mediastinum. Obvykle vykazují indolentní chování, mohou však prorůstat do okolních struktur, metastazují jen raritně. Klinicky významné jsou jejich paraneoplastické projevy často se manifestující jako autoimunitní komplikace (nejčastěji myastenie či cytopenie) anebo jako kombinovaný imunodeficit. Článek popisuje 2 případy nemocných s thymomem spojené se sekundární imunodeficiencí neboli Goodovým syndromem. První případ se primárně manifestoval symptomatickým kombinovaným imunodeficitem s orálním lichen planus. Nález thymomu byl náhodný. Imunodeficit vyžadoval dlouhodobou substituční léčbu intravenózními imunoglobuliny, a to i po úspěšném chirurgickém odstranění vlastního nádoru. Druhý případ byl naopak diagnostikován na základě klinických projevů lokálního růstu nádoru. Druhotně zjištěný imunodeficit vyžadoval profylaktické podávání antibiotik.

Klíčová slova: thymom – kombinovaný imunodeficit – Goodův syndrom – lichen planus

Good's syndrome (thymoma associated hypogammaglobulinaemia) – 2 case reports

Summary: Although tumours of the thymus are rare, they are common among neoplasms of the anterior superior mediastinum. They usually exhibit indolent behavior, but do have the capacity to invade surrounding structures. Their metastatic potential is low. Paraneoplastic complications including autoimmune disorders (frequently myasthenia, cytopenia) or combined immunodeficiency are of clinical significance. Here we report two case reports of thymoma patients associated with secondary immunodeficiency known as Good's syndrome. The first case exhibited as symptomatic combined immunodeficiency with oral lichen planus. Thymoma findings was accidental. Severity of immunodeficiency required long-term intravenous immunoglobulins supplementations, even after complete surgical resection. On the other hand, the second case manifested by signs of advanced local tumour growth. Antibiotic prophylaxis was selected as immunodeficiency treatment.

Key words: thymoma – combined immunodeficiency – Good's syndrome – lichen planus

Úvod

Thymomy jsou nádory vzniklé neoplastickou transformací epiteliálních buněk thymu. Objevují se nejčastěji v horním předním mediastinu, ale mohou se vyskytnout též na krku či dalších regíonch mediastina. Jde obvykle o pomalu rostoucí nádory, které většinou netvoří vzdálené metastázy. Typicky se onemocnění objevuje až po 40. roce věku, u dětí a adolescentů se vyskytuje vzácně [1,2].

Asi u 1/2 nemocných bývá thymom zcela asymptomatický a je náhodně nalezen při vyšetřeních zobrazovacími metodami, nejčastěji výpočetní tomografií (CT). U části pacientů na sebe

nádor upozorní lokálními komplikacemi, jako jsou kašel, bolesti na hrudi, dysfagické obtíže, dyspnoe, chrapot, syndrom horní duté žíly či Hornerův syndrom (mióza, ptóza, enoftalmus) [3–5]. Poměrně často je však diagnostikován na základě projevů svého paraneoplastického působení (myasthenia gravis, hypogamaglobulinemie, tzv. Goodův syndrom, čistá aplazie červené řady atd.) [6].

Popis případu č. 1

Šedesátiletá žena s anamnézou arteriální hypertenze, hyperlipoproteinemie a ischemické choroby srdeční byla vyšetřena na stomatologické klinice pro

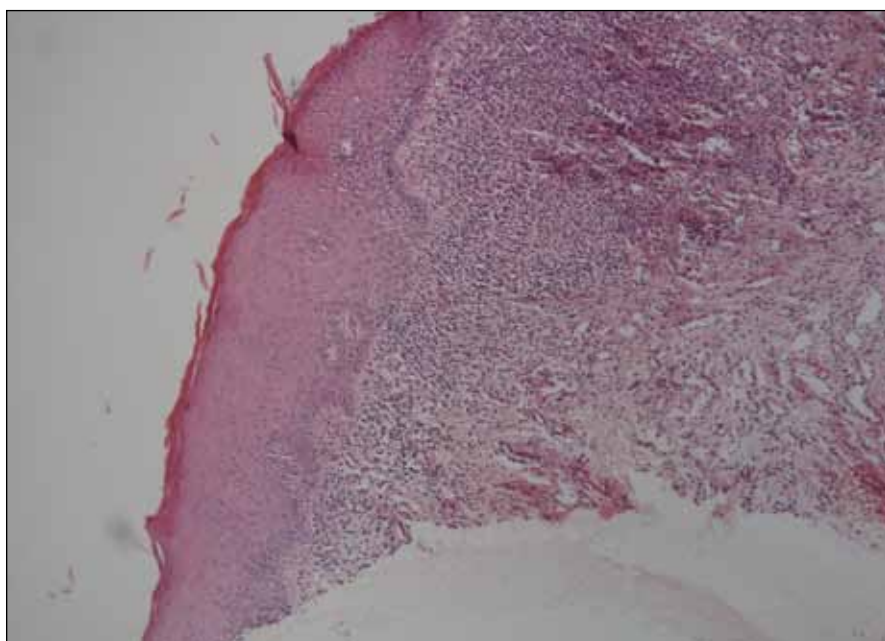
několik měsíců trvající výrazné potíže v dutině ústní ve smyslu bolestí ústní sliznice při příjmu potravy, provázených výrazným váhovým úbytkem (asi 9 kg během posledních 6 měsíců). V této době byla léčena v místě bydliště bez jakéhokoli efektu lokálně antiseptiky (chlorhexidin, genciánová violet), antiflogistiky (benzydamin) a bakteriálním lyzátem. Při vyšetření byl v dutině ústní nalezen nekompletní sanovaný chrup a zcela mírná plakem podmíněná gingivitida. Na sliznici hřbetu i spodní plochy jazyka a na buňkách sliznice byl dobře patrný erytém, různě rozsáhlé, bolestivé eroze v různém stupni hojení a jen



Obr. 1. Orální lichen planus (kazuistika 1). Pohled na pravou stranu jazyka pacientky s projevy orálního lichen planus v podobě depapilované sliznice, erytému a vícečetných erozí. Na hřbetu jazyka a na červeni dolního rtu viditelné diskrétní bělavé hyperkeratózy.

nevýrazné bělavé retikulární formace (obr. 1). Klinický nález svědčil pro diagnózu orálního lichen planus (OLP). Tato diagnóza byla verifikována histologickým vyšetřením vzorku ústní sliznice (obr. 2). Pacientka byla léčena lokálně kortikosteroidy. V pozdější době však opakovaně docházelo k atakám stomatitidy, pro něž bylo

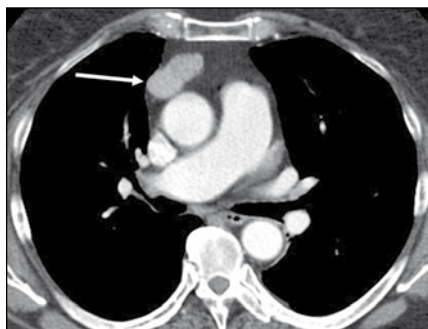
nutné podávat kortikosteroidy v depotní formě do měkkých tkání (triamcinolon, betametason) i celkově (metylprednisolon), a to v nárazových dávkách 24–32 mg/den po dobu několika týdnů, s následnou dlouhodobou udržovací terapií 8–4 mg/den. Období remisí trvalo několik týdnů až měsíců. Opakovaně byly rovněž léčeny



Obr. 2. Histologický nález kompatibilní s diagnózou orálního lichen planus (kazuistika 1).

recidivy orální kandidózy (hexetidin, chlorhexidin, itrakonazol).

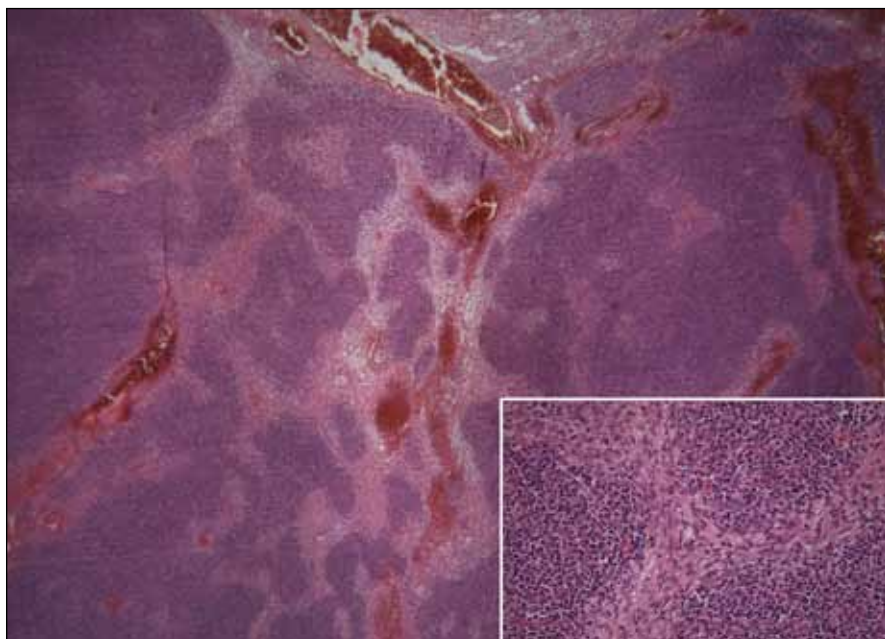
Současně se u pacientky postupně začala zvyšovat frekvence infekcí horních cest dýchacích a průdušek, a proto byla odeslána k imunologickému vyšetření. Při somatickém vyšetření byl, až na obezitu (BMI 32,3), konstatován fyziologický nález. Provedené laboratorní testy potvrdily přítomnost imunodeficitu. Byla zjištěna snížená sérová hladina imunoglobulinů ve všech třídách: IgG 2,63 g/l (norma 7,3–19,5 g/l), IgA 0,76 g/l (norma 0,80–4,80 g/l), IgM 0,24 g/l (norma 0,40–3,0 g/l). Byla zaznamenána i snížená tvorba izohemaglutininů (při krevní skupině 0 byl titr anti-A 1 : 8 a titr anti-B pouze 1 : 2). Následně doplněné očkování pomocí vakcín Pneumo23 (Sanofi Pasteur S. A, Francie) a Altanea (SEVAPHARMA, a. s., Česká republika) potvrdilo i neschopnost tvorby specifických protilátek. Při hodnocení buněčných subpopulací byl prokázán významně nízký absolutní počet B-lymfocytů $0,04 \times 10^9/l$ (norma $0,13–0,33 \times 10^9/l$) a současně pak i snížen absolutní počet $CD8^+$ T-lymfocytů $0,18 \times 10^9/l$ (norma $0,30–1,00 \times 10^9/l$). Doplněné funkční testy prokázaly sníženou odpověď T-lymfocytů na mitogen fytohemagglutinin: časná aktivace za 24 hod 30,9 % (norma 42,0–67,9 %), pozdní aktivace za 48 hod 13,2 % (norma 32,9–49,9 %). Krevní obraz vylučoval cytopenii: celkový počet leukocytů $6,1 \times 10^9/l$ (norma $3,9–9,4 \times 10^9/l$), erytrocyty $4,64 \times 10^{12}/l$ (norma $3,9–5,1 \times 10^{12}/l$), hemoglobin 127 g/l (norma 120–162 g/l), trombocyty $307 \times 10^9/l$ (norma $150–396 \times 10^9/l$). Nebyla zachycena autoimunitní reaktivita – antinukleární protilátky (ANA), autoprottilátky proti extrahovatelným nukleárním antigenům (ENA), autoprottilátky proti antigenům cytoplazmatických granulí (ANCA), protilátky proti tyreoglobulinu či tyreoperoxidáze byly všechny negativní. Následně doplněné CT hrudníku po intravenózní aplikaci kontrastní látky prokázalo pří-



Obr. 3. CT hrudníku v arteriální fázi po intravenózní aplikaci kontrastní látky: laločnatá dobře ohraničená expanze v předním mediastinu s lehce nehomogenní opacifikací po aplikaci o velikosti 40 × 27 × 20 mm (kazuistika 1).

tomnost dobře ohraničeného útvaru v horním předním mediastinu o velikosti 40 × 27 × 20 mm (obr. 3).

Pro symptomatický imunodeficit byla zahájena substituční terapie i.v. imunoglobuliny v dávce 200 mg/kg/měsíc s dobrou klinickou odezvou. S odstupem času se pacientka podrobila nekomplikovanému chirurgickému odstranění útvaru předního mediastina. Histologické vyšetření prokázalo, že se jednalo o metaplastický thymom (vyšší podíl vřetenobuněčné složky s vyšší mitotickou aktivitou, tedy s hraničním maligním potenciálem) (obr. 4), stadium I dle Masaoky.

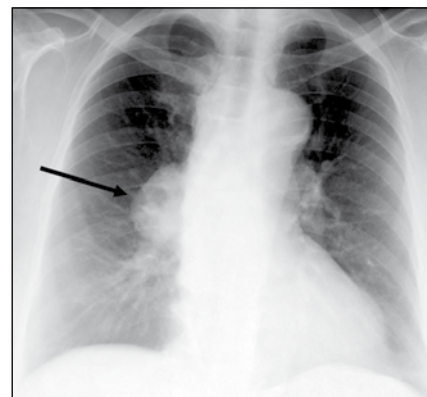


Obr. 4. Metaplastický thymom, vpravo dole detail (kazuistika 1).

Rok po provedené thymektomii je pacientka ve velmi dobré zdravotní kondici, bez četnějších infekcí. K úpravě přítomného imunodeficitu však nedošlo, naopak se v periferní krvi prohloubila lymfopenie s poklesem relativního zastoupení lymfocytů z 18 % na 5 % (norma 25–45 %), v absolutních počtech z $1,3 \times 10^9/l$ na $0,52 \times 10^9/l$ (norma $1,0\text{--}4,0 \times 10^9/l$). S tím je úzce spjat i pokles absolutního počtu $CD8^+$ T-lymfocytů z předoperačních $0,16 \times 10^9/l$ na $0,08 \times 10^9/l$ po operaci a $CD4^+$ T-lymfocytů z $0,55 \times 10^9/l$ na $0,18 \times 10^9/l$ (norma $0,5\text{--}1,5 \times 10^9/l$). Z těchto důvodů pacientka i nadále podstupuje pravidelnou substituční léčbu i.v. imunoglobuliny a je nově indikována dlouhodobá profylaxe kombinací sulfamethoxazol/trimethoprim. Stejně tak nedošlo ani k plnému zhojení orálního lichenu. Intermitentní mírné potíže spojené s exacerbacemi slizničního poškození v podobě erytému a drobných erozí vyžadují trvalé podávání udržovací dávky kortikosteroidu.

Popis případu č. 2

V druhém případě se jednalo o 78letou ženu léčenou na onkologické klinice pro thymom. V posledním roce byla opakovaně léčena antibiotiky pro in-

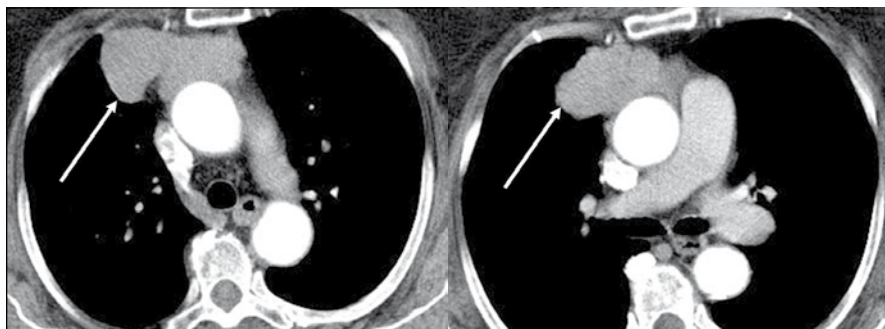


Obr. 5. RTG hrudníku: ovoidní zastínění v oblasti pravého plicního hilu o velikosti 57 × 39 mm a rozšíření horního mediastina. CT hrudníku viz obr. 6a a 6b (kazuistika 2).

fekce horních cest dýchacích a opaku- jící se infekce močových cest.

Jednalo se rovněž o obézní pacientku (BMI v úvodu 34,4) léčenou pro arteriální hypertenzi a ischemickou chorobu srdeční (arytmickou formu s paroxysmálním flutrem síní), dlouhodobě zajištěnou amiodaronem a digoxinem.

Primárně byla tato žena urgentně vyšetřena na interním oddělení pro rychle progredující námažovou dušnost. Na RTG snímku hrudníku bylo patrné ovoidní zastínění v oblasti pravého plicního hilu a rozšíření horního mediastina (obr. 5). CT hrudníku po intravenózní aplikaci kontrastní látky prokázalo objemnou laločnatou expanzi v předním mediastinu vyklenutou doprava, s těsným vztahem (a velmi pravděpodobnou invazí) k pleuře pravé plíce, přednímu perikardiálnímu recesu, ascendentní aortě a kmeni plicnice o celkové velikosti 80 × 40 × 65 mm (obr. 6a a 6b). Nemocná podstoupila chirurgický výkon s odstraněním nádorové masy za současné perikardektomie. Histologicky se jednalo o thymom typu B1 (obr. 7), stadia III dle Masaoky. Pooperačně byla doplněna adjuvantní radioterapie 50 Gy. Kontrolní CT vyšetření břicha po 2 letech neprokázalo lokální recidivu, byly však nalezeny cystické formace v oblasti pankreatu a solidní ložisko v játrech o velikosti 60 mm. Bylo vysloveno podezření na nádorovou duplicitu, či

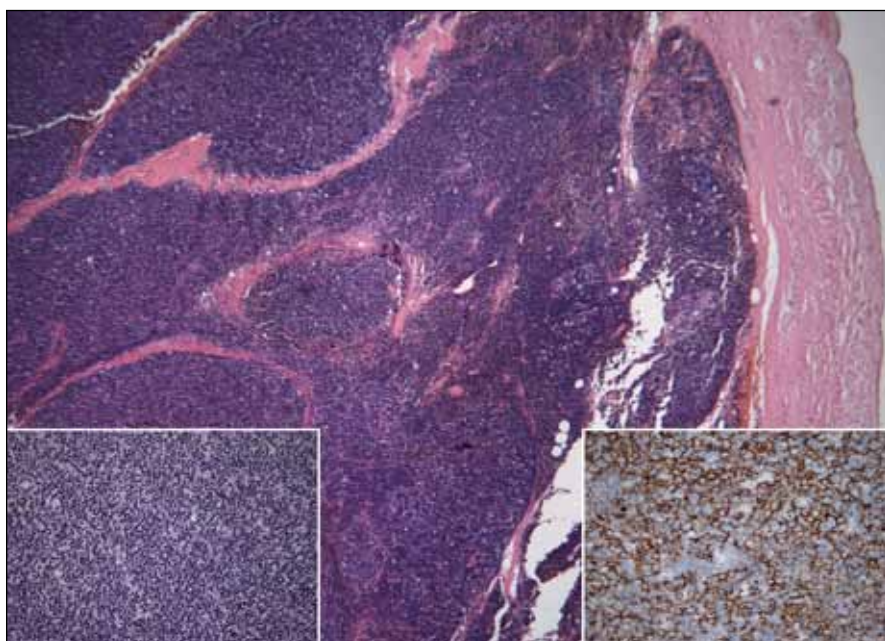


Obr. 6a, 6b. CT hrudníku: objemná laločnatá expanze v předním mediastinu vyklenující se doprava s těsným vztahem k pleuře pravé plic, přednímu perikardiálnímu recesu, ascendentní aortě a kmeni plicnice o velikosti 80 × 40 × 65 mm (kazuistika 2).

méně pravděpodobně, metastatické postižení při thymomu. V té době byl stav komplikován vznikem ileofemorální trombózy se současnou plicní embolizací. Následně bylo rozhodnuto s ohledem na věk a celkový stav nemocné od dalšího vyšetřování upustit a zahájit symptomatickou léčbu.

Pro výše zmíněné opakující se infekce byla nemocná konziliárně vyšetřena rovněž na imunologickém pracovišti. Laboratorní vyšetření prokázalo v periferní krvi významně nízký absolutní počet B-lymfocytů $0,01 \times 10^9/l$, beze změn v distribuci $CD4^+$ či $CD8^+$ T-lymfocytů, doprovázený lehkým snížením sérové hladiny imunoglobulinů ve 2 třídách (IgG 6,64 g/l a IgM 0,38 g/l).

Krevní obraz stejně jako u prvního případu nepotvrdil přítomnost cytopenie (celkové leukocyty $8,25 \times 10^9/l$, erytrocyty $4,79 \times 10^{12}/l$, hemoglobin 147 g/l, trombocyty $326 \times 10^9/l$). V normálních rozmezích byl zachován anamnestický titr specifických protilátek proti tetanickému toxoidu a pneumokokovému pouzdernému polysacharidu. Jako vedlejší nález, který neměl klinický korelát, byla zjištěna při vyšetření zvýšená hladina protilátek proti *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) ve třídě IgG 41,2 U/ml (norma 0–18 U/ml). Vyšetření ANA, ENA, ANCA, protilátek proti kardiolipinu, tyreoglobulinu a tyreoperoxidáze byla negativní.



Obr. 7. Thymom B1, vlevo dole detail struktury, vpravo dole imunohistochemický průkaz cytokeratinů směsí ukazující epiteliální nádorovou složku (kazuistika 2).

S ohledem na celkový klinický stav a symptomatickou léčbu onkologického onemocnění byla z pohledu imunologa doporučena dlouhodobá profylaktická léčba antibiotiky.

Orální lichen planus (OLP)

OLP je relativně častým postižením ústní sliznice nejasného původu, jehož výskyt v současné populaci velmi pravděpodobně rychle vzrůstá. Většinou autorů je považován za uniformní slizniční reakci objevující se v dutině ústní jako součást dermatózy lichen ruber planus, projev chronické formy graft versus host disease (GVHD), slizniční reakce na její lokální iritaci či senzibilizaci různými dentálními materiály, zejména stříbrným amalgamem (tzv. lichenoidní reakce). Může být rovněž projevem léky indukované slizniční reakce, vznikající nejspíše jako důsledek lékových interakcí na úrovni jaterního cytochromu P450 (např. tzv. Grinspanův syndrom zahrnuje orální lichen planus doprovázející diabetes mellitus a arteriální hypertenzi). Široce diskutovaný je v současné době možný imunopatologický podklad OLP. Erozivní forma lichenu patří společně s tzv. deskvamativní gingivitidou mezi terapeuticky nejobtížněji ovlivnitelné formy této chronické stomatitidy [7]. Asociace orálního lichen planus s Goodovým syndromem byla již opakovaně popsána [8–13]. Jistě se může jednat i o koincidenci obou těchto chorobných jednotek s přispěním lékových interakcí užívané medikace [14,15]. Naše nemocná v době diagnózy užívala pro arteriální hypertenzi nefedipin v kombinaci s amiloridem, tento vztah k OLP byl rovněž popsán [16]. Kombinovanou léčbu pro ischemickou chorobu srdeční pacientka užívá doposud (ramipril, metoprolol, trimetazid, isosorbit mononitras, acidum acetylsalicylicum, atorvastatin).

Diferenciální diagnóza lézí předního mediastina

Přední mediastinum je definováno jako prostor mezi sternem, perikar-

dem, ascendentní aortou a větvemi oblouku aorty. Většinu lézí v této oblasti představují lymfadenopatie, nádory ze zárodečných buněk a útvary vycházející z thymu nebo štítné žlázy. Procesy související se štítnou žlázou a lymfadenopatie obvykle lze pomocí zobrazovacích metod dobře odlišit, a nepředstavují tak větší diagnostické obtíže. Nádory thymu a tumory ze zárodečných buněk mohou mít obdobný vzhled a jejich bližší diferenciaci pomáhá znalost klinických a laboratorních nálezů, jako je např. myasthenia gravis nebo zvýšená hladina α -feto-proteinu a β podjednotky humánního choriového gonadotropinu (bHCG). Mezi méně obvyklé útvary v předním mediastinu patří adenom příštítných tělísek, lymfangiom (cystický hygrom), perikardiální cysta, aneuryzma, paragangliom, lipom, liposarkom a další mezenchymální nádory. Řada těchto útvarů může být odlišena na podkladě specifického CT nálezu. V případě pochybností je možné provést perkutánní biopsii z předního mediastinu, optimálně pod CT kontrolou. V rámci diferenciální diagnostiky může být i užitečné PET nebo PET/CT vyšetření.

Histologická klasifikace nádorů thymu

Nádorové afekce thymu jsou relativně vzácné, patří však mezi nejčtenější nádory v oblasti mediastinu. Představují kolem 20 % všech mediastinálních nádorů a více než 50 % všech nádorů předního mediastinu u dospělých [4]. Jedná se o poměrně různorodou skupinu tumorů. WHO klasifikace z roku 2004 [17] rozděluje nádorové afekce na epiteliální, lymfomy a germinální

tumory (seminom, neseminom). K paraneoplastickým příznakům popisovaným v tomto článku má vztah převážně skupina epiteliálních tumorů, které tvoří:

- thymom A (vřetenité epiteliální buňky bez lymfoidní komponenty),
- thymom B (lymfoidní komponenta jako u normální korové oblasti thymu, rozděluje se dále podle množství lymfoidní komponenty na thymomy B1 s převahou lymfoidní komponenty, thymomy B2 s vyrovnaným množstvím epiteliální i lymfoidní složky a thymomy B3 s převahující epiteliální komponentou),
- thymomy tvořené kombinací některých předcházejících variant (nejčastější z nich je AB thymom) nebo vzácné varianty jako metaplastický nebo mikronodulární thymom,
- skupina thymických karcinomů, nejčastější z nich je karcinom dlaždicobuněčný [17].

Na základě histologického obrazu mají dobrou prognózu thymomy skupiny A a B1 následované thymomem B2. Významně horší prognózu má thymom B3 a thymický karcinom [17]. Prognosticky se však větší váha přičítá spíše kompletnosti odstranění nádoru a stadiu dle Masaoky (tab. 1) než jeho histologickému subtypu [18].

Léčba thymomu

Zásadní léčebnou modalitou pro nemocné ve stadiu I–III dle Masaoky je chirurgická resekce tumoru doplněná kompletní resekci thymu za současného odstranění veškeré okolní tukové tkáně. Pokud to vyžaduje situace, je výkon navíc doplněn en block resekci

perikardu či pleury. Operace v tomto rozsahu dává potenciální možnost úplného uzdravení. V případě nedostatečných bezpečnostních okrajů či nemožnosti kompletní resekce je chirurgický výkon doplněn radioterapií. V případě stadia III při současně přítomné velké nádorové mase, která pravděpodobně adhezuje k okolním orgánům, je vhodné uvážit možnost neoadjuvantní chemoterapie. Multimodální léčba pokročilých stadií zahrnuje kombinovanou chemoterapii. V léčbě thymomu se uplatňuje i hormonální léčba, která v tomto případě spočívá v podání kortikoidů. Klíčovou úlohu zde hrají léčebné režimy obsahující cisplatinu. Z dalších cytotoxických léků jsou to doxorubicin, vinkristin, cyklofosfamid. Nověji bývá cyklofosfamid nahrazován ifosfamidem a doxorubicin etoposidem (vzhledem k možné kardiotoxicitě antracyklinů). Vzhledem k relativně vzácnému výskytu thymomu se však léčebné postupy opírají většinou o menší studie s jedním ramenem a prakticky nemáme k dispozici randomizované studie. První zkušenosti s použitím cílené léčby zatím bohužel nesplnily očekávání [1,3,4,19].

Autoimunitní komplikace spojené s thymomem

Nejčastějším paraneoplastickým projevem vyskytujícím se ve spojitosti s existencí thymomu je myasthenia gravis (MG) s frekvencí výskytu 30–50 % [20]. Pokud naopak hodnotíme procento výskytu thymomu u nemocných s MG, činí jeho podíl pouze 15 % [21]. Ve všech případech spojení MG s thymomem byla nalezena přítomnost protilátek proti acetylcholinovým recepto-

Tab. 1. Stadium thymomu – klasifikace dle Masaoky, prognóza adekvátně léčených nemocných [3].

Stadium	Popis	5leté přežití	10leté přežití
I	makroskopicky tumor s kompletním pouzdrém, mikroskopicky bez invaze pouzdra	100 %	87–100 %
II	makroskopicky invaze do tukové tkáně v okolí nebo mikroskopická invaze pouzdra	98 %	72–92 %
III	makroskopická invaze do okolních orgánů (perikard, velké cévy, plíce apod.)	61 %	57 %
IVA	diseminace na pleuru nebo v perikardiální dutině	23 %	8 %
IVB	lymfogenní nebo hematogenní metastazování		

rům [22]. U 80 % těchto nemocných byla navíc objevena sérová pozitivita protilátek proti tininu (velkému vláknitému svalovému proteinu) [23]. U části nemocných může být prokázána přítomnost sérových protilátek proti ryanodinovým receptorům na vápníkových kanálech sarkoplazmatického retikula [24].

Léčebně je v těchto případech primární metodou volby thymektomie. Ta však ve většině případů nevede k plnému vyléčení. Perioperačně je vhodné nemocného zajistit plazmaferézou či podáním imunoglobulinů s cílem minimalizovat riziko vzniku myastenické krize [25]. Z dlouhodobě podávaných léčiv jsou lékem první volby inhibitory acetylcholinesterázy. Ty je však často nutné kombinovat s imunosupresivy – kortikosteroidy, azathioprinem, cyklosporinem A, metotrexatem, mykofenolátem mofetilem, takrolimem či rituximabem [20,26]. Prognóza nemocných s MG ve spojitosti s thymomem je obecně považována za horší, avšak po provedení thymektomie se srovnává s nemocnými bez thymomu [24,27].

Nečteně bývá thymom doprovázen i dalšími neurologickými onemocněními, jimiž jsou neuromyotonie [28], limbická či kortikální encefalitida [28–30], subakutní ztráta sluchu, psychóza (ve spojení s anti-Hu protilátkami), poruchy spánku [22], Devicova choroba [31]. Akutní projevy neurologických komplikací dobře reagují na léčbu plazmaferézou.

Celé spektrum popsaných autoimunitních paraneoplazií může být však velmi široké. Z hematologických onemocnění byly popsány různé typy cytopenií s převahou čisté aplazie červené řady v 10–50 % [32]. Z dalších autoimunitních chorob byly popsány polyomyozitida, nespecifické střevní záněty, systémový lupus erythematoses, různé formy glomerulonefritid. Histologicky se v případě nefropatie převážně jedná o onemocnění minimálních změn či fokálně segmentální glomerulosklerózu [33]. Byly zaznamenány i kožní

a slizniční komplikace ve formě lichen planus [8–13], pemphigus, vitiligo, alopecie [6,22]. Publikován byl i kazuistický případ rozvoje multiorgánového postižení charakteru reakce štěpu proti hostiteli (GVHD) [34].

Imunodeficiencie spojená s thymomem (Goodův syndrom)

Goodův syndrom představuje kombinovanou (tedy buněčnou a zároveň i humorální) imunodeficienci postihující B- i T-lymfocyty. Jeho výskyt činí mezi nemocnými s thymomem asi 6–11 % [6,35].

Klinické projevy imunodeficitu

Klinicky se syndrom obvykle manifestuje mezi 4.–6. dekádu. Výskyt u mužů i žen je rovnocenný. Bývá přítomno poměrně významné zpoždění mezi počátkem klinických příznaků a diagnózou. Klinicky se manifestuje opakujícími se respiračními infekty, které jsou s ohledem na humorální imunodeficit způsobeny opouzdřenými mikroorganismy (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas* spp.) [6,35]. Díky poruše T-lymfocytárních funkcí se můžeme setkat i s infekcemi oportunními, zejména cytomegalovirovými [32,36–38] či kandidovými [39]. Byla popsána i komplikovaná postižení způsobená viry herpes simplex, herpes virus 6, varicella-zoster, herpes virus 8 (následně komplikováno vznikem Kaposiho sarkomu) [40] či parazitárním onemocněním vyvolanými *Pneumocystis carinii* [41] a babeziózou [40].

Imunologické nálezy

Imunologické nálezy bývají poměrně variabilní. S ohledem na skutečnost, že se jedná o kombinovaný imunodeficit, změny zaznamenáváme jak ve složce buněčné, tak i humorální. Nejčastěji se setkáváme s hypogamaglobulinemií. Nekonstantně bývá přítomna i chabá vakcinační odpověď a snížená tvorba přirozených protilátek – izohemaglutininů. Typické, jak tomu bylo i u obou našich pacientek, jsou velmi nízké

počty B-lymfocytů v periferní krvi. Četně se setkáváme i s abnormálním poměrem CD4⁺/CD8⁺ T-lymfocytů či se snížením podílu CD4⁺ T-lymfocytů, v některých případech provázených i funkčními odchylkami [6,35,42,43].

Patogeneze komplikací

V patogenezi vazby thymomu a hypogamaglobulinemie existuje stále mnoho nejasností. Možným vysvětlením může být abnormní cytokinová sekrece stromálními buňkami kostní dřeně, která ovlivňuje růst a vývoj thymických i B-lymfocytárních prekurzorů [44]. Druhým možným vysvětlením je vlastní paraneoplastické působení thymomu. Bylo zjištěno, že izolované T-lymfocyty nemocných s thymomem jsou in vitro schopny inhibovat produkci imunoglobulinů B-lymfocytů a růst preB-lymfocytů u zdravých jedinců [45]. V patogenezi autoimunitních komplikací se pravděpodobně uplatňuje přímá či nepřímá produkce autoprotilátek thymomem v kombinaci s poruchou vyžrávání T regulačních lymfocytů. Buňky thymomu jsou schopny produkovat protilátky proti cytokinům (anti IFN γ , anti IL-12) [46]. V této souvislosti si je vhodné uvědomit, že i po odstranění thymomu u řady nemocných nedochází k úpravě imunodeficitu (stejně jako u naší první nemocné). Ke vzniku imunodeficitu může naopak dojít i řadu let po provedené thymektomii (i přes vyloučení recidivy thymomu) [39,47]. Stejně tak se během let mohou přidat další autoimunitní komplikace. Příčinu je možné hledat v dlouhodobém přežívání autoreaktivních T-lymfocytů vzniklých v neoplastickém thymu [48].

Léčba nemocných s Goodovým syndromem

U nemocných s poruchou tvorby specifických protilátek a čtenějším výskytem infekcí je indikována substituční léčba imunoglobuliny. Při snížení počtu CD4⁺ T-lymfocytů pod 200/ μ l je na místě profylaktické podání trimetho-

primu či kombinace sulfamethoxazol/trimethoprim.

Prognóza nemocných s Goodovým syndromem

Obecně se zdá být prognóza nemocných s Goodovým syndromem horší ve srovnání s nemocnými s běžnou variabilní imunodeficiencí (CVID) či X-vázanou agamaglobulinemií. Dle studie jednoho centra za období 20letého sledování se 5 let od diagnózy dožívá pouze 70 % nemocných a po 10 letech žije pouze 33 % nemocných (ve srovnání se 100 %, resp. 95 % pacienty s CVID či X-vázanou agamaglobulinemií) [49]. Tato významná mortalita je především důsledkem infekčních, autoimunitních či hematologických komplikací. Obecně není přičítána thymomu samotnému.

Závěr

První případ ženy typického věku s nadváhou poukazuje na skutečnost, že paraneoplastické působení thymomu může předcházet vlastní diagnóze thymomu i o několik let. V našem případě byl thymom diagnostikován druhotně, až při pátrání po možných příčinách či komplikacích přítomného imunodeficitu. Imunodeficit vykazoval některé charakteristické rysy kombinovaného typu. Klinicky pacientka, kromě zvýšené frekvence infekcí horních cest dýchacích bakteriálního původu, trpěla četnou orální kandidózou, vyskytující se i bez souvislosti s předchozí léčbou antibiotiky, vyžadující kromě léčby místní i celkovou léčbu antimykotiky. Laboratorně je buněčný deficit podporován snížením podílu CD8⁺ T-lymfocytů, zachycenou sníženou sérovou hladinou specifických protilátek proti tetanickému toxoidu a nízkými výsledky aktivních testů T-lymfocytů. Naše kazuistika dále upozorňuje na možnost, že ani úspěšné odstranění thymomu nemusí vést k úpravě imunodeficitu. Orální lichen planus považujeme spíše za další paraneoplastickou komplikaci základního onemocnění.

V druhém případě se jednalo o ženu trpící taktéž obezitou. Zde byl primárně diagnostikován thymom na podkladě obtíží z lokálního růstu. Na základě poučení z prvního případu byl imunodeficit zachycen již časné od začátku klinických projevů v rámci cíleného vyšetření, které bylo v naší nemocnici u nemocných s diagnózou thymomu zavedeno. Zde však s ohledem na věk a biologický stav nemocné byla zvolena cesta profylaktického podávání antibiotik.

Uvedenými popisy případů upozorňujeme na různorodost paraneoplastických projevů u nemocných postižených thymomy. Následná péče o ně pak vyžaduje úzkou mezioborovou spolupráci nejen mezi interními obory, chirurgií a neurologií, ale i stomatologií či kožním lékařstvím.

Literatura

1. Babičková L, Skříčková J. Thymom. In: Adam Z, Vorlíček J, Vaníček J et al. Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. Praha: Grada 2004; 69–73.
2. Tomaszek S, Wigle DA, Keshavjee S et al. Thymomas: Review of current clinical practice. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 1973–1980.
3. Wright CD. Management of thymomas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 65: 109–120.
4. Rajan A, Giaccone G. Treatment of advanced thymoma and thymic carcinoma. *Curr Treat Options Oncol* 2008; 9: 277–287.
5. Slovák L, Jebavý L, Kačerovský J. Thymom v klinické praxi. *Interní medicína pro praxi* 2005; 5: 410–411.
6. Kelesidis T, Yang O. Goods syndrome remains a mystery after 55 years: A systemic review of scientific evidence. *Clin Immunol* 2010; 135: 347–363.
7. Dřížhal I, Paulusová V. Orální lichen planus – současné poznatky. *Čes Stom* 2008; 108: 35–38.
8. Kaku Y, Shimamoto N, Matsunaga H et al. Oral erosive lichen planus and alopecia areata with Good's syndrome (thymoma with hypogammaglobulinaemia). *Eur J Dermatol* 2011; 21: 124–125.
9. Hayashi A, Shiono H, Okumura M. Thymoma accompanied by lichen planus. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; 7: 347–347.
10. Bobbio A, Vescovi P, Ampollini L et al. Oral erosive lichen planus regression after thymoma resection. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 1197–1199.
11. Seneschal J, Orlandini V, Duffau P et al. Oral erosive lichen planus and Good's syndrome: just a coincidence or a direct link between two diseases. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2008; 22: 506–507.
12. Moutasim KA, Poate TW, Setterfield JF et al. A case of vulvovaginal gingival lichen planus in association with Good's syndrome. *Oral Surg*

Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2008; 105: 57–60.

13. Lolis M, Levitt J. A case of oral lichen planus with Good syndrome. *Dermatol Online J* 2006; 12: 28.

14. Bajaj DR, Khoso NA, Devrajani BR et al. Oral lichen planus: a clinical study. *J Coll Physicians Surg Pak* 2010; 20: 154–157.

15. Habbab KM, Moles DR, Porter SR. Potential oral manifestations of cardiovascular drugs. *Oral Dis* 2010; 16: 769–773.

16. Leibovici V, Zlotogorski A, Heyman A et al. Polymorphous drug eruption due to nefedipine. *Cutis* 1988; 41: 367.

17. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK et al. Pathology and genetics of tumors of the lung, pleura, Thymus and heart. In: Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK et al (eds). *World Health Organization Classification of Tumours*. Lyon: IARC Press 2004.

18. Masaoka A, Monden Y, Nakahara K et al. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981; 48: 2485–2492.

19. Ciernik IF, Meier U, Lütolf UM. Prognostic factors and outcome of incompletely resected invasive thymoma following radiation therapy. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1484–1490.

20. Skeie GO, Romi F. Paraneoplastic myasthenia gravis: immunological and clinical aspects. *Eur J Neurol* 2008; 15: 1029–1033.

21. Keesey JC. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2004; 29: 484–505.

22. Evoli A, Minicuci GM, Vitaliani R et al. Paraneoplastic diseases associated with thymoma. *J Neurol* 2007; 254: 756–762.

23. Yamamoto AM, Gajdos P, Eymard B et al. Anti-titin antibodies in myasthenia gravis: tight association with thymoma and heterogeneity of nonthymoma patients. *Arch Neurol* 2001; 58: 885–890.

24. Romi F, Skeie GO, Aarli JA et al. The severity of myasthenia gravis correlates with the serum concentration of titin and ryanodine receptor antibodies. *Arch Neurol* 2000; 57: 1596–1600.

25. Okumura M, Inoue M, Kadota Y et al. Biological implications of thymectomy for myasthenia gravis. *Surg Today* 2010; 40: 102–107.

26. Gold R, Schneider-Gold C. Current and future standards in treatment of myasthenia gravis. *Neurotherapeutics* 2008; 5: 535–541.

27. Bril V, Kojic J, Dhanani A. The long-term clinical outcome of myasthenia gravis in patients with thymoma. *Neurology* 1998; 51: 1198–1200.

28. Evoli A, Lo Monaco M, Marra R et al. Multiple paraneoplastic disease associated with thymoma. *Neuromuscul Disord* 1999; 9: 601–603.

29. Khella SL, Souyah N, Dalmau J. Thymoma, myasthenia gravis, encephalitis, and a novel anticytoplasmic neuronal antibody. *Neurology* 2007; 69: 1302–1303.

30. Hammaoud K, Kandimala G, Warnack W et al. Multifocal paraneoplastic cortical encephalitis associated with myasthenia gravis and thymoma. *Arch Neurol* 2009; 66: 1407–1409.

31. Antoine JC, Camdessanché JP, Absi L et al. Devic disease and thymoma with anti-central nervous system and antithymus antibodies. *Neurology* 2004; 62: 978–980.

- rentiation in hypogammaglobulinaemia. *Nature* 1977; 266: 57-58.
- 46.** Shiono H, Wong YL, Matthews I et al. Spontaneous production of anti-IFN- α and anti-IL-12 autoantibodies by thymoma cells from myasthenia gravis patients suggests autoimmunisation in the tumor. *Inter Immunol* 2003; 15: 903-913.
- 47.** Raschal S, Siegel JN, Huml J et al. Hypogammaglobulinaemia and anemia 18 years after thymoma resection. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 846-848.
- 48.** Vincent A, Willcox N. The role of T-cells in the initiation of autoantibody response in thymoma patients. *Pathol Res Pract* 1999; 195: 535-540.
- 49.** Hermaszewski RA, Webster AD. Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications. *Q J Med* 1993; 86: 31-42.

Přijato po recenzi: 23. 9. 2011

[illegible]