

Good 综合征继发多重肺部感染 1 例并文献复习

况雪梅¹ 邬超¹ 梁文晋¹ 陶林² 尹喜³ 王玉超¹ 李晓晨⁴

¹石河子大学第一附属医院呼吸与危重症医学科,新疆石河子 832000;²石河子大学第一附属医院病理科,新疆石河子 832000;³石河子大学第一附属医院医学影像中心,新疆石河子 832000;⁴华中科技大学同济医学院附属同济医院呼吸与危重症医学科,湖北武汉 430030

关键词 Good 综合征; 新型冠状病毒; 胸腺瘤; 低丙种球蛋白血症

中图分类号 R563.1 **文献标识码** D **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20250517

胸腺瘤伴免疫缺陷病又名“Good 综合征”(Good syndrome, GS), 是一种以胸腺瘤、低丙种球蛋白血症、外周血 B 淋巴细胞减少或缺如为特点的一种原发性免疫缺陷病^[1]。1954 年, GS 由 Good 首次报道^[2], 在约 6% ~ 11% 的胸腺瘤患者中发现此病^[3]。本文报道 1 例 GS 伴复杂感染病例并复习相关文献。

患者女, 78 岁, 2024 年 4 月 9 日因“间断咳嗽、咳痰伴气喘 1 月余”就诊, 肺部 CT 提示双肺多发磨玻璃影, 前纵隔见巨大肿物, 见图 1A, 以“肺部感染”收入石河子大学第一附属医院呼吸与危重症医学科。患者 2018 年体检发现纵膈肿物, 见图 1B, 未予重视。1 年前因间断发热伴咳嗽、咳痰近 2 个月入院, 行新型冠状病毒核酸检测及肺高分辨 CT 诊断新型冠状病毒肺炎 (corona virus disease 2019, COVID-19), 予以阿兹福定抗病毒治疗后肺部病灶吸收。近 1 年来因反复咳嗽、咳痰、发热、乏力、伴间断腹泻, 多次于当地医院就诊, 抗感染治疗后可缓解。否认糖尿病等基础疾病, 否认激素等免疫抑制剂使用, 否认烟酒史。入院后实验室检查: 血常规: 白细胞计数 $5.4 \times 10^9/L$, 红细胞计数 $4.05 \times 10^9/L$, 血红蛋白 91 g/L, 中性粒细胞百分比 65%, 淋巴细胞百分比 22.9%; C 反应蛋白 59.85 mg/dL; 血沉 60 mm/h、降钙素原 0.84 ng/mL; 肿瘤标志物: 鳞状细胞癌相关抗原 1.80 ng/mL, 癌胚抗原 4.64 ng/mL, 细胞角蛋白 19 片段 5.83 ng/mL, 神经原特异性烯醇化酶 18.34 ng/mL; 巨细胞病毒 DNA: 阴性; 肝功能: 总蛋白 47.7 g/L, 球蛋白 18.2 g/L; 血清免疫球蛋白: IgG 1.7 g/L, IgA 0.26 g/L, IgM 0.04 g/L; 外周血流式细胞: CD19⁺ B 淋巴细胞 0.12%, CD₄⁺ T 淋巴细胞 224/ μ L, CD₄⁺/CD₈⁺ T 淋巴细胞 0.2, 淋巴细胞百分比、CD₃⁺ 总 T 淋巴细胞计数、CD₈⁺ T 细胞未见异常。基于患者的临床表现、实验室检查及影像学特征, 考虑肺部感染可能, 其他待排, 建议患者完善支气管镜检查, 支气管镜肺泡灌洗液行多重病原体靶向检测提示新型冠状病毒 (序列数 274597)、嗜麦芽窄食单胞菌 (序列数 4556793)、脑膜炎败血伊丽莎白菌 (序列数 1291027)、肺炎克雷伯杆菌 (序列数 55924) 等。

患者近 1 年反复出现肺部及消化道感染, 实验室检查提

示免疫功能缺陷, 合并纵膈肿物病史, 考虑纵膈肿物是否与免疫缺陷相关。为明确纵膈肿物性质, 患者完善纵膈肿物穿刺活检, 病理提示符合 A 型胸腺瘤, 不排除 AB 型胸腺瘤, 见图 2。行胸外科、病理科、影像科多学科会诊, 诊断考虑 GS 伴复杂肺部感染, 建议患者行胸腺瘤切除术, 患者及家属拒绝。给予抗感染 (奈马特维/利托纳韦 300 mg/100 mg bid, 疗程 5 d + 复方磺胺/甲恶唑片 0.8 g/0.16 g bid, 疗程半月 + 多西环素 100 mg bid, 疗程半月) 及补充免疫球蛋白 (10 g/d, 5 d) 治疗, 患者症状缓解后出院, 出院前复查血沉、降钙素原正常, 未复查多重病原体靶向检测, 出院诊断考虑 GS、COVID-19、细菌性肺炎。半月后门诊复查肺部 CT, 病变较前明显吸收, 见图 1C、D。复查血清免疫球蛋白较前升高: IgG 11.2 g/L, IgA 0.21 g/L, IgM 0.07 g/L。随访中, 患者自觉症状改善, 因经济原因未继续行免疫球蛋白静脉注射治疗, 至投稿时电话随访患者, 患者未因感染及腹泻再次入院治疗, 且未出现感染相关症状。

讨论 GS 是一种非常罕见的疾病, 全球迄今为止的 70 年间所报道的病例, 主要集中在欧洲和亚洲, 患病年龄 40 ~ 60 岁, 发病率为 1.5/100 万^[4], 无显著性别及地域性差异, 主要取决于对该疾病的认识程度。数据大多来自个案报道或小型回顾性病例研究, 使得其发病机制研究变得更加困难。有研究表明, B 淋巴细胞减少与 GS 之间的关联可能存在两种机制, 一种是来自小鼠骨髓基质细胞系的研究, 认为自身抗体和骨髓干细胞系产生某种干扰素样细胞因子影响前体 B 细胞的生长; 另一种是对胸腺瘤中副肿瘤现象的研究, 认为胸腺 T 细胞可直接抑制 B 细胞产生免疫球蛋白和前体 B 细胞的生长和分化^[3,5]。GS 主要免疫学表现为低丙种球蛋白血症, B 淋巴细胞减少或缺失, CD₄⁺/CD₈⁺ 比值异常, T 淋巴细胞减少及细胞介导的免疫功能缺陷^[5,6]。常见的合并症包括呼吸道感染、成人腹泻, 部分合并自身免疫性疾病 (纯红细胞再生障碍、恶性贫血、重症肌无力、中性粒细胞减少症、特发性血小板减少症)^[7-9]。COVID-19 患者存在固有免疫和适应性免疫应答紊乱^[10], 其免疫学表现为总 T 细胞、CD₄⁺ 和 CD₈⁺ T 细胞数量显著减少, 存在 T 细胞功能耗

基金项目: 兵团重点研发专项 (2024AB066)

通信作者: 李晓晨, E-mail: lixiaochen3n2b@163.com, 湖北省武汉市硚口区解放大道 1095 号

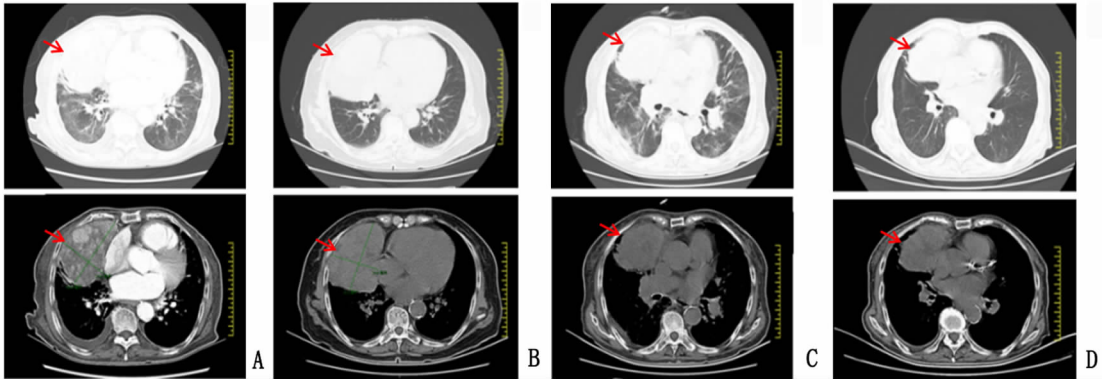


图1 肺部CT(A为2024年04月17日:右肺中叶巨大占位密度不均,见多发低密度斑片影及钙化,增强呈不均匀明显强化,9.8 cm×7.0 cm;B为2018年04月16日:右肺中叶区见较大团块状软组织密度影,内密度欠均匀,10.2 cm×7.3 cm;C为2024年04月17日:两肺散在磨玻璃影,考虑感染性病变,右肺中叶巨大占位密度不均,见多发低密度斑片影及钙化,9.8 cm×7.0 cm;D为2024年05月7日:两肺散在磨玻璃影,考虑两肺散在炎症,较前片炎症范围明显缩小、实变减轻。结合病史,前上纵隔右侧胸腺瘤,较前片变化不明显,9.8 cm×7.0 cm)

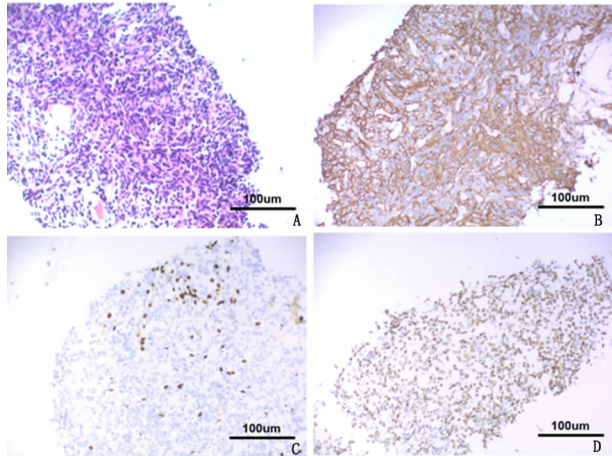


图2 纵隔肿物穿刺活检病理结果[AE1/AE3(+),EMA(+),TTF-1(+),NapsinA(-),TDT(散在阳性),Vimentin(部分+),CD117(-),CD34(-),SMA(-),Ki-67(热点区5%+)]。(A:上皮细胞及散在淋巴细胞混合;B:上皮细胞呈梭形,免疫组化见上皮细胞表达CK,提示胸腺来源;C:淋巴细胞散在分布,小于10%,符合A型胸腺瘤,由于穿刺标本,不排除AB型胸腺瘤;D:免疫组化见上皮细胞表达TTF1;HE染色×200)

竭^[11],特别是在死亡患者中,检测到T淋巴细胞水平显著降低^[8]。目前尚无研究报道GS合并COVID-19感染的发病机制。

为探讨GS与COVID-19感染之间关联,本文以“Good syndrome/综合征”“COVID-19”为关键词,检索PubMed和万方数据库相关文献,共检出32例GS合并COVID-19感染病例^[12-23],见附表1(扫描文前二维码查看附表1)。GS合并COVID-19感染常伴发细菌(流嗜嗜血杆菌、假单胞菌属、克雷伯菌属)、真菌(如念珠菌、耶氏肺孢子菌)、病毒(巨细胞病毒、带状疱疹病毒、单纯疱疹病毒等)及机会性感染(如隐球菌、曲霉菌)^[24,25]。患者多为重型或危重型,其中7例因合

并严重肺部感染死亡,见附表1(扫描文前二维码查看附表1)。本例患者在感染COVID-19后出现反复呼吸道感染及腹泻等情况,推测GS合并COVID-19感染可能加重GS的免疫失调,而免疫功能异常可能导致感染加重和反复出现,两者之间相互作用可能导致免疫功能持续损伤,引起恶性循环。

目前关于GS的诊断及治疗主要依据既往经验报道。对于胸腺瘤合并低丙种球蛋白血症(IgA、IgG、IgM均降低),外周血B淋巴细胞和T淋巴细胞存在联合免疫缺陷(T、B淋巴细胞减少,CD₄⁺/CD₈⁺比值降低),应高度怀疑GS。在治疗方面,首选胸腺瘤切除,虽不能逆转免疫异常,可避免局部压迫、浸润生长和远处转移。此外,补充免疫球蛋白(推荐剂量为20 g,5 d/月,疗程为6个月)和预防感染是主要的治疗方法。

本例患者有明确新型冠状病毒感染史,近1年反复出现呼吸道感染及腹泻,合并低蛋白血症及复杂细菌感染,因高龄,患者及家属拒绝胸腺瘤切除手术,予以静脉补充免疫球蛋白及抗感染、抗病毒治疗,疗效可。本病例提示早期识别、早期诊断对于改善预后的重要性,体现了GS合并新型冠状病毒感染免疫学及临床表现的复杂性和罕见性,有助于加深临床医生对GS的认识,早期规范诊疗。未来期待更多的研究探讨GS与感染交互作用的机制研究,期待高质量临床研究及数据支持下的临床诊疗指南的制定。

参考文献

- 1 Lee AYS, Chockalingam G. Good syndrome: immunodeficiency associated with thymoma[J]. Intern Med J, 2018, 48(7): 891-892.
- 2 Good RA, Varco RL. A clinical and experimental study of agammaglobulinemia[J]. J Lancet, 1955, 75(6): 245-271.
- 3 Kelleher P, Misbah SA. What is Good's syndrome? Immunological abnormalities in patients with thymoma[J]. J Clin Pathol, 2003, 56(1): 12-16.
- 4 Engels EA, Pfeiffer RM. Malignant thymoma in the United States; demographic patterns in incidence and associations with subsequent ma-

lignancies[J]. Int J Cancer,2003,105(4):546-555.

5 Guevara HK, Fuentes AJ, Calatayud GJ, et al. Immunodeficiency and thymoma in Good syndrome: two sides of the same coin[J]. Immunol-Lett,2021,231:11-17.

6 Tamburello A, Castelnovo L, Faggioli P, et al. Good's syndrome, a rare form of acquired immunodeficiency associated with thymomas[J]. Clin Pract,2019,4:51-54.

7 Ito Y, Kuriyama Y, Tauchi T, et al. A patient with pure red cell aplasia and Good's syndrome [J]. Haematologica,1999,84(11):104.

8 Khan S, Campbell A, Hunt C, et al. Lichen planus in a case of Good's syndrome(thymoma and immunodeficiency)[J]. Interact Cardio Vasc Thorac Surg,2009,9(2):345-346.

9 Hashizume T. Good's syndrome and pernicious anemia[J]. Inter Med, 2002,41(11):1062-1064.

10 宋开心. 武汉地区老年新型冠状病毒肺炎临床特征及危险因素分析[J]. 内科急危重症杂志,2025,31(1):36-39.

11 Diao B, Wang C, Tan Y, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)[J]. Front Immunol,2020,11:827.

12 Pozzi MR, Baronio M, Janetti MB, et al. Fatal SARS-CoV-2 infection in a male patient with Good's syndrome [J]. Clin Immunol, 2021, 223:108644.

13 London J, Boutboul D, Lacombe K, et al. Severe COVID-19 in patients with B cell alymphocytosis and response to convalescent plasma therapy[J]. J Clin Immunol,2021,41(2):356-361.

14 Duarte M, Faria L, Patronillo C, et al. A case of severe COVID-19 in a patient with Good's syndrome[J]. Eur J Case Rep Intern Med,2021,8(10):002976.

15 Cos Esquius ML, LópezMontesinos I, Gimeno Martinez R, et al. Severe COVID-19 pneumonia in good syndrome with a favorable outcome [J]. Clin Immunol,2022,235:108789.

16 Lindahl H, Smith CIE, Bergman P. COVID-19 in a patient with Good's syndrome and in 13 patients with common variable immunodeficiency [J]. Clin Immunol Commun,2021,11:20-24.

17 López AL, Torre MG, Paolini MV, et al. COVID-19 in adults with antibody deficiencies[J]. Medicina(B Aires),2021,81(3):478-481.

18 Berzenji L, Yogeswaran SK, Snoeckx A, et al. Good's syndrome and COVID-19: case report and literature review[J]. Mediastinum,2023,7:5.

19 Maldonado-Domínguez ED, O' FarrillRomanillos PM. Patient with Good's syndrome and COVID-19. Report of a clinical case[J]. Rev Med Inst Mex Seguro Soc,2022,60(4):474-479.

20 May I, Akunuri S. COVID-19 and Good's syndrome after thymectomy [J]. Cureus,2024,16(9):e70274.

21 Tabarsi P, Hemmatian M, Moradi M. Long COVID-19 leading to Good's syndrome diagnosis: A clinical case-report and literature review [J]. Clin Case Rep,2024,12:e8962.

22 Pietroluongo E, Peddio A, Placido PD, et al. COVID-19 in patients with thymic epithelial tumors with or without Good's syndrome: a single-center retrospective study[J]. BMC Cancer,2024,24:748.

23 杨露露, 黄丽婷, 任思颖, 等. Good 综合征合并新型冠状病毒感染 4 例并文献复习[J]. 中华结核和呼吸杂志,2024,47(5):430-436.

24 Min C-K, Cheon S, Ha N-Y, et al. Comparative and kinetic analysis of viral shedding and immunological responses in MERS patients representing a broad spectrum of disease severity[J]. Sci Rep,2016,6:253-259.

25 Zhu WY, Xie T, Xu MR, et al. Migratory pulmonary infiltrates in a B-cell-depleted COVID-19 patient [J]. Infect Drug Resist,2023,16:7205-7208.

(2024-11-30 收稿 2025-07-07 修回)

医学名词规范使用的注意事项

1. 严格运用全国科学技术名词审定委员会审定公布的名词,不应一义多词或一词多义。
2. 未经审定公布的词语,可选用中国医学科学院医学情报研究所最新版《中文医学主题词表(CMeSH)》、《医学主题词注释字顺表》及中医古籍出版社的《中国中医药学主题词表》中的主题词。
3. 尚无统一译名的名词术语,于文内第 1 次出现时注明原词或注释。
4. 中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和中国药典委员会编写的《中国药品通用名称》为准,不得使用商品名。
5. 中药药典未收录者附注拉丁文。
6. 冠以外国人名的体征、病名等人名后不加“氏”或“s”,如帕金森病;若为单字名,则保留“氏”字,如福氏杆菌、尼氏染色(Nissl's staining)。
7. 名词术语一般应用全称,若全称较长且反复使用,可用缩略语或简称,第 1 次出现时写出全称,并加括号写出简称,后文用简称。已通用的中文简称可用于文题,但在文内仍应写出全称,并注简称。
8. 中国地名以最新公布的行政区划名称为准,外国地名的译名以新华社公开使用的译名为准。
9. 复合名词用半字线连接,如下丘脑-垂体-肾上腺轴。
10. 英文名词除专有名词(国名、地名、姓氏、协作组、公司、会议等)首字母大写外,其余均小写。德文名词首字母大写。

附表 1 GS 合并 COVID-19 感染病例																
作者	年份	国家	年龄	性 别	IgA (g/L)	IgG (g/L)	IgM (g/L)	T 细胞：		B 细胞： CD19 ⁺	主要症状	感染 部位	病原体（除外新型 冠状病毒）	合并症	临床分型	预后
								CD3 ⁺ （细 胞/微升	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值							
								或%）								
Pozzi MR 等 ^[12]	2020	意大利	51	男	0.5	<3	<0.25	0.908	—	0.01	发热、肌痛、乏力， 呼吸困难	肺部/ 胃肠道	—	胃肠道感染	危重型	死亡
London J 等 ^[13]	2020	法国	41	女	0.27	3.79	0.18	1571	—	0	呼吸困难、发热、头 痛、腹泻、腹痛，味 觉、嗅觉丧失	肺部/ 胃肠道	—	腹泻、肛门马 蹄形脓肿和 瘰管	危重型	好转
											发热，咳嗽，呼吸困 难，肌痛，头痛、嗅 觉丧失	肺部	—	血脂异常、骨 质疏松	危重型	好转
											发热、咳嗽和头痛， 低氧血症	肺部	—	纯红细胞再 生障碍	危重型	好转
Lindahl H 等 ^[16]	2021	瑞典	67	女	0.27	—	11.3	—	—	—	发热、乏力，呼吸困 难	肺部/ 尿路	大肠杆菌、单纯疱 疹病毒、口腔念珠 菌	功能性血小 板缺陷、骨质 疏松	重型	好转
López AL 等 ^[17]	2021	阿根廷	55	男	—	—	—	—	—	—	发热，呼吸困难	肺部	产碳青霉烯类克雷 伯菌	炎、慢性腹 泻、营养不良	危重型	死亡
Berzenji L 等 ^[18]	2022	比利时	53	男	0.12	2.45	—	778	0.49	<6	发热，咳嗽，嗅觉、 味觉丧失，呼吸困 难，乏力	肺 部 / 口 腔 / 皮肤	—	扁平苔藓、丘 疹性红斑	重型	好转
Maldonado-Domí nguez ED 等 ^[19]	2022	墨西哥	51	男	0.18	9.95	<5	623.4	—	—	发热、肌痛、关节痛， 嗅觉、味觉丧失，呼 吸困难	肺部	铜绿假单胞菌、表 皮葡萄球菌	扁平苔藓	危重型	死亡
May I 等 ^[20]	2024	英国	30	男	—	—	—	—	—	—	—	肺部	—	—	-	好转
Tabarsi P 等 ^[21]	2024	伊朗	63	男	—	—	—	—	—	—	发热、咳嗽、咳痰， 呼吸急促	肺部/ 皮肤	巨细胞病毒、耐药 克雷伯菌、大肠杆 菌	扁平苔藓、丘 疹性红红斑、 重症肌无力	重型	好转（几月 后死亡）
Pietroluongo E 等 ^[22]	2024	意大利	共 18 人	男/ 女	0.54	4.15	0.17	—	—	0.01	—	肺部	—	—	—	好转，2 人 死亡（2 周 后，四周 后）
杨露露等 ^[23]	2024	中国	51	男	0	0.1	0.01	640	0.34	0	咳嗽、咳痰、发热	肺部	白色念株菌、人类 疱疹病毒、铜绿假 单胞菌	—	重型	好转
	2024	中国	51	男	0.17	2.3	0.07	611	0.62	0	发热、咳嗽、气促	肺部	人类疱疹病毒、巨 细胞病毒、溶血嗜 血杆菌、鲍曼不动 杆菌	—	危重型	死亡
	2024	中国	57	男	0.07	0.7	0.01	303	0.37	0	咳嗽、咳痰、气促	肺部	—	—	—	好转
	2024	中国	70	男	0.67	3.9	0.18	481	0.34	0	咳嗽、咳痰、气促	肺部	—	—	重型	好转

注：未提供用“-”表示