



## Síndrome de Good e Miastenia Gravis: existe uma associação?

Good's Syndrome and Myasthenia Gravis: is there an association?

Síndrome de Good y Miastenia Grave: ¿existe una asociación?

Paola Bicudo Marcondes<sup>1</sup>, Isabella Fonseca Agatti Godoy<sup>1</sup>, Gustavo Carvalho Costa<sup>2</sup>, Mariella Vieira Pereira Leão<sup>1-3</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Investigar uma possível associação entre a Miastenia Gravis (MG) e a Síndrome de Good (SG), visto que alguns pacientes podem manifestá-los simultaneamente e ambos têm envolvimento com o sistema imunológico. **Revisão bibliográfica:** Os artigos selecionados destacam o papel central do timo tanto na competência quanto no controle imunológico, sugerindo que a conexão entre SG e MG está principalmente relacionada às alterações tímicas presentes na SG, que contribuem para uma desregulação imunológica, levando à produção de anticorpos anti-receptor de acetilcolina (anti-AchR), característicos da MG. Essas alterações no timo são associadas a uma resposta imunológica inadequada, onde células T e B podem interagir de forma anômala, favorecendo a autoimunidade. Além disso, a presença de timomas, frequentemente observados em pacientes com MG, evidenciam a importância desse órgão na gênese da doença. Dessa forma, estudos sobre a interação entre o sistema imunológico e o timo oferecem novas perspectivas para o entendimento da associação entre SG e MG. **Considerações finais:** A literatura sugere uma associação entre a MG e a SG. Assim, a SG deve ser considerada em pacientes com o diagnóstico de MG e vice-versa.

**Palavras-chave:** Síndrome de Good, Hipogamaglobulinemia, Timoma, Miastenia gravis, Neuroimunologia.

### ABSTRACT

**Objective:** To investigate a possible association between Myasthenia Gravis (MG) and Good's Syndrome (GS), since some patients can present them simultaneously and both are involved with the immune system. **Bibliographic review:** The selected articles highlight the central role of the thymus in both immune competence and control, suggesting that the connection between GS and MG is mainly related to thymic changes present in GS, which contribute to immunological dysregulation, leading to the production of antibodies anti-acetylcholine receptor (anti-AchR), characteristic of MG. These changes in the thymus are associated with an inadequate immune response, where T and B cells can interact anomalously, favoring autoimmunity. Furthermore, the presence of thymomas, frequently observed in patients with MG, highlights the importance of this organ in the genesis of the disease. Therefore, studies on the interaction between the immune system and the thymus offer new perspectives for understanding the association between GS and MG. **Final considerations:** The literature suggests an association between MG and GS. Therefore, GS should be considered in patients diagnosed with MG and vice versa.

**Keywords:** Good's syndrome, Hypogammaglobulinemia, Thymoma, Myasthenia gravis, Neuroimmunology.

<sup>1</sup> Universidade de Taubaté (UNITAU). Taubaté – SP.

<sup>2</sup> Hospital Municipal Dr José de Carvalho Florence. São José dos Campos – SP.

<sup>3</sup> Faculdade de Ciências Médicas de São José dos Campos- Humanitas. São José dos Campos – SP.

## RESUMEN

**Objetivo:** Investigar una posible asociación entre Miastenia Gravis (MG) y Síndrome de Good (GS), ya que algunos pacientes pueden presentarlos simultáneamente y ambos están involucrados con el sistema inmunológico. **Revisión bibliográfica:** los artículos seleccionados destacan el papel central del timo tanto en la competencia como en el control inmunológico, lo que sugiere que la conexión entre GS y MG está relacionada principalmente con cambios tímicos presentes en GS, que contribuyen a la desregulación inmunológica, lo que conduce a la producción de anticuerpos. receptor anti-acetilcolina (anti-AchR), característico de la MG. Estos cambios en el timo están asociados con una respuesta inmune inadecuada, donde las células T y B pueden interactuar de manera anómala, favoreciendo la autoinmunidad. Además, la presencia de timomas, frecuentemente observada en pacientes con MG, resalta la importancia de este órgano en la génesis de la enfermedad. Por tanto, los estudios sobre la interacción entre el sistema inmunológico y el timo ofrecen nuevas perspectivas para comprender la asociación entre GS y MG. **Consideraciones finales:** La literatura sugiere una asociación entre MG y GS. Por tanto, se debe considerar la GS en pacientes diagnosticados de MG y viceversa.

**Palabras clave:** Síndrome de Good, Hipogammaglobulinemia, Timoma, Miastenia gravis, Neuroinmunología.

## INTRODUÇÃO

O timo é um órgão linfóide primário cuja função primordial é a maturação dos linfócitos T. Seu desenvolvimento mais acentuado ocorre na infância até o período da puberdade, quando começa a sofrer involução progressivamente e torna-se atrofiado na velhice. É um órgão segmentado em duas principais regiões: córtex e medula, composto por células epiteliais queratinizadas (Corpúsculos de Hassall), células mióides, timócitos (linfócitos tímicos) e linfócitos B (CRUZ V R DA, 2016).

Os tumores no timo (timomas) são classificados em quatro tipos quanto à histologia, além do carcinoma tímico. Os timomas tipo A são compostos principalmente por células epiteliais em paliçada e ovais; o tipo AB, mais conhecido como misto, é constituído por componentes epitelial e linfocítico; já o tipo B1 é formado por células epiteliais com infiltrado linfocítico abundante; enquanto o tipo B2 é majoritariamente linfocítico; o tipo B3, por sua vez, também conhecido como bem diferenciado, possui células epiteliais poligonais com pouca atipia. Por fim, o timoma tipo C é conhecido como carcinoma tímico e pode ser composto por uma variedade de elementos que não se assemelham aos tecidos tímicos de origem (elevado grau de atipia, células indiferenciadas) (CRUZ V R DA, 2016).

A associação entre timoma e hipogamaglobulinemia foi analisada e observada pela primeira vez em um paciente adulto no ano de 1954 pelo Doutor Robert Good e, em sua homenagem, foi nomeada Síndrome de Good (SG). Embora não haja um critério diagnóstico formal para essa doença, ela é classificada como uma enfermidade distinta pelo comitê de especialistas da OMS e da União Internacional de Sociedades Imunológicas (IUIS). A SG é uma rara combinação entre imunodeficiências de células B e T em adultos, cujas características clínicas resultam no aumento da susceptibilidade a infecções bacterianas causadas por microrganismos encapsulados, a infecções virais oportunistas e a infecções fúngicas. O tratamento para tal síndrome se baseia na ressecção do timoma e na reposição de imunoglobulinas para manter os níveis adequados de IgG (KELLEHER P e MISBAH SA, 2003).

Defeitos no timo podem desempenhar um papel significativo na gênese de auto-anticorpos, como os anticorpos contra os receptores nicotínicos da placa motora, que caracterizam a MG. Esta enfermidade é, portanto, uma doença neurológica autoimune que afeta a porção pós-sináptica da junção neuromuscular (JNM) e resulta em fraqueza da musculatura esquelética. As reações com anticorpos também podem ativar o sistema complemento, e como consequência, levar à lesão da membrana muscular e dos canais de sódio, com significativo comprometimento da transmissão neuromuscular (KAULING ALC, et al., 2011).

Considerando que tanto a SG quanto a MG se caracterizam por alterações imunológicas, o presente trabalho investigou a possível associação fisiopatológica entre ambas. Assim, a ampliação do conhecimento a respeito dos mecanismos que relacionam essas disfunções poderá contribuir para diagnósticos mais precoces e tratamentos mais efetivos.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### Timo e Timoma

O mediastino é uma região na cavidade torácica que comporta estruturas importantes como linfonodos, nervos, grandes vasos e órgãos como coração e esôfago. Pode ser dividido, com finalidade de melhorar a descrição, em porção anterior, média e posterior. Na parte posterior são encontrados o esôfago, a aorta descendente, o ducto torácico, os linfonodos e os gânglios espinais. A parte média contém o coração, os grandes vasos, os linfonodos, a traqueia e os nervos frênico e vago. A parte anterior, por sua vez, abriga o timo, os linfonodos e pode conter, também, extensões da tireoide e da paratireoide (DRAKE RL, et al., 2015).

O papel do timo na resposta imune está relacionado à seleção de uma variedade de clones de linfócitos T, distintos em suas cadeias de  $\alpha$  e  $\beta$  ou  $\gamma$  e  $\delta$  dos receptores de linfócitos T (TCR), expressos na superfície de cada tímócito e fundamentais para reconhecerem especificamente diferentes agentes invasores. Além disso, é necessário selecionar a afinidade das moléculas para que não ocorra reação contra o que é próprio do organismo, o que desencadearia uma doença autoimune. Desse modo, espera-se que os linfócitos T ideais reconheçam o próprio Complexo Principal de Histocompatibilidade de Classe I (MHC I) ou MHC II e que tenham especificidade para elementos não próprios (LIMA et al., 2007).

Tumores tímicos são raros, apesar de serem os tumores do mediastino anterior mais comuns em adultos. Apesar de invasão local e disseminação intratorácica poderem ocorrer, raramente os timomas realizam metástase para linfonodos ou para órgãos distantes (WATANABE, M., et al 2023). Embora os tumores menores sejam tipicamente assintomáticos e identificados acidentalmente no exame de imagem (a menos que estejam associados à MG), os tumores grandes podem se apresentar com desconforto torácico, tosse e/ou dispneia e com ou sem sintomas miastênicos. Cerca de um terço dos timomas são diagnosticados como um achado acidental (LIOU Z., et. al 2022).

O timoma e o carcinoma tímico (CT) compartilham a mesma origem anatomopatológica epitelial, porém possuem características que os distinguem. O timoma não apresenta atipia celular evidente, de modo que mantém as características histológicas do timo e podem apresentar intenso infiltrado linfocítico não neoplásico. Enquanto o CT possui atipia celular, não mantém as características específicas do tecido tímico e equivale a aproximadamente 5% das neoplasias epiteliais do timo. Além disso, o CT, apresenta comportamento infiltrativo e pode ser considerado um carcinoma neuroendócrino bem diferenciado (GONZÁLEZ, et al., 2012).

CRUZ VR, et al. (2016), estudando o perfil de 12 pacientes com diagnóstico de timoma e carcinoma tímico no estado de Pernambuco, verificaram que todos eram maiores de 18 anos de idade 58,33% eram do sexo feminino, com mediana de idade de 59 anos (1º quartil 40, 3º quartil 68). Dos pacientes estudados, 75% foram a óbito e, desses, 22,22% possuíam data de diagnóstico coincidindo com a data de óbito. (CRUZ VR, et al., 2016).

O estadiamento e tipo histológico do tumor, segundo a classificação da OMS, são os fatores mais importantes para o prognóstico do timoma. A ressecção cirúrgica completa do timo representa um ponto essencial para a sobrevivência do paciente. Caso não seja possível realizar a cirurgia, pode-se optar por quimioterapia adjuvante ou paliativa, tendo em vista a elevada sensibilidade do tumor a essa opção terapêutica. Ademais, fatores como presença de modificações tumorais associadas a genes e expressão de diferentes receptores celulares do timoma podem ser importantes para identificar características de cada paciente quanto à responsividade a tratamentos mais específicos, a fim de otimizá-lo e, assim, melhorar o prognóstico (LALLE M, et al, 2008).

A modalidade padrão para diagnóstico de timoma é a tomografia computadorizada de tórax com contraste intravenoso. Os timomas aparecem como massas redondas ou ovais nos estágios iniciais, mas com formato irregular, com calcificações ocorrendo nos estágios posteriores. A aspiração por agulha fina, biópsia por agulha grossa ou biópsia aberta são usadas para obter o diagnóstico tecidual (DETTERBECK F C, et al, 2013).

Excetuando os tumores de estágio IA segundo Masaoka, a ressecção total combinada com radioterapia é o tratamento indicado para todos os timomas (PÊGO-FERNANDES, P. M. et al., 2001). Existem algumas abordagens para realização da timectomia, como a esternotomia completa ou parcial, transcervical e toracoscopia (PAL A, et al, 2020).

### **Síndrome de Good**

A SG é uma combinação entre timoma e imunodeficiência. As doenças de imunodeficiências acontecem quando um ou mais componentes do sistema imune possuem defeitos. Podem ser divididas em primárias (congenitas) e em secundárias (LANFERINE L., et al., 2016).

O primeiro caso ocorre devido a mutações hereditárias nos genes que regulam a expressão de componentes imunes, o que resulta no prejuízo de desenvolvimento de células imunes, de suas funções ou de ambos. Desse modo, o quadro clínico dessa doença é altamente variável, apesar de infecção recorrente e superinfecção serem achados frequentes nos pacientes infantis, proliferação anormal de linfócitos, autoimunidade e cânceres também ocorrem em alguns casos. (LANFERINE L., et al., 2016).

A hipogamaglobulinemia, definida por níveis séricos baixos de anticorpos, é uma alteração do sistema imunológico encontrada em síndromes de imunodeficiência humoral que se reflete em uma maior susceptibilidade a infecções, especialmente bacterianas, podendo também estar associada a doenças inflamatórias autoimunes e neoplasias (NETO P, et al, 2000). Uma vez estabelecido o diagnóstico de uma hipogamaglobulinemia, nos casos em que ocorram baixos níveis da imunoglobulina IgG, queda do estado geral do paciente, infecções de repetição ou com elevada gravidade, devem ser repostas imunoglobulinas intravenosas (IGIV) não apenas para normalizar os níveis de IgG, mas para regular a imunidade de um modo mais amplo (BRUGNOLLI RM, et al., 2019).

A associação entre deficiência de anticorpos e timoma, que caracteriza a SG, pode ser explicada por pelo menos dois possíveis mecanismos patogênicos. O primeiro deles é que as citocinas, possivelmente secretadas pelas células do estroma da medula óssea, possam influenciar o crescimento e a diferenciação dos precursores de timócitos e de linfócitos B. Além disso, estudos em murinos demonstraram que os sobrenadantes de linhagem celular estromal tímica podiam promover o crescimento de uma linhagem de células pré-B, o que sugere que o timo tem potencial de influenciar o crescimento e a maturação destas células (KELLEHER P., et al., 2003).

Uma segunda explicação viria de fenômenos paraneoplásicos no timoma, como a aplasia pura de células vermelhas, devido à inibição direta ou indireta da eritropoiese por células T ou autoanticorpos. Células T isoladas de pacientes com timoma podem inibir a produção de imunoglobulina por células B e o crescimento de células pré-B em controles saudáveis (MONTEIRO R, et al., 2020).

A imunodeficiência apresentada pelos pacientes com SG pode levar a uma maior susceptibilidade a infecções secundárias, de tal modo que pacientes com esta síndrome são muito suscetíveis a infecções respiratórias e oportunistas, que podem colocar sua vida em risco (LEE, S. M. et al., 2008). Zhang relatou a partir de suas pesquisas em 2021 um caso de paciente com timoma que, após a timectomia, cursou com uma série de infecções oportunistas graves, como meningite por *Ureaplasma urealyticum*, uma bactéria da microbiota normal. A partir disso, suspeitou-se de imunodeficiência, os exames confirmaram a hipogamaglobulinemia e o diagnóstico de SG foi realizado (LIOU Z, et. al 2022).

Além da susceptibilidade a infecções, a timopoiese, ativa dentro dos timomas, proporciona um ambiente suscetível ao desenvolvimento de doenças autoimunes, pois resulta na produção de células T CD4 e CD8 policlonais, com potencial de reagirem contra antígenos próprios. O timoma pode estar relacionado a diferentes doenças autoimunes, como: aplasia eritrocitária autoimune, lúpus eritematoso sistêmico (LES), polimiosite e Miastenia Gravis (MG) (BERNARD, C. et al, 2016).

### **Miastenia Gravis**

A MG é uma doença da junção neuromuscular com sintomas de fraqueza e de fadigabilidade fácil da musculatura ocular isolada ou associada a outros músculos de forma generalizada. Existem as formas

congênita familiar ou esporádica, neonatal, congênita e autoimune adquirida. A etiopatogênese é diferente nas formas neonatal e congênita. As adquiridas têm caráter autoimune, com produção de autoanticorpos anti- receptores de acetilcolina (anti-AChR) que bloqueiam os receptores de acetilcolina (AChR) na placa motora pós-sináptica, comprometendo sua função, que consiste em iniciar a série de reações que irão resultar na contração muscular (CUNHA FMB, et al., 1999).

A prevalência mundial da MG, apesar de uma condição rara, é calculada em 20 por 100.000 indivíduos. Entretanto, há pesquisas que apontam uma crescente nesses números, nos últimos anos (CHAVES KDH, et al., 2021). A doença pode ocorrer em qualquer faixa de idade, do nascimento aos 80 anos, tendo maior comprometimento aos 26 anos nas mulheres e 31 anos nos homens. Nos vários estudos, as mulheres são mais acometidas do que os homens até quarta década de vida, variando de 2 a 4:1 (CUNHA FMB, et al., 1999).

Com base na origem da patogenia classifica-se a doença em dois grupos: MG não timomatososa e timomatososa. Na primeira situação há ainda três tipos básicos: neonatal, congênita e autoimune adquirida. Quando a MG ocorre associada a um timoma, é classificada como uma doença paraneoplásica. O timoma com MG representa cerca de 15% de todos os casos de MG, sendo os anticorpos anti-AChR a principal causa de fraqueza muscular nestes casos (ROMI FREDRIK, 2011).

Quanto ao diagnóstico da doença autoimune em questão, está descrito na literatura que ele pode ser feito por meio do Teste de Estimulação Repetitiva (TER) (TSAI AFS, et al., 2021). Além de ser comumente diagnosticada com base na análise do paciente, e exames físicos específicos para verificar o funcionamento neuromuscular. Entretanto, pacientes que possuem queixas de astenia focal em grupos musculares específicos, como a musculatura respiratória, o diagnóstico é mais complexo. Assim, de modo geral, o diagnóstico padrão ouro para tal patologia, isto é, o teste mais sensível e representativo, é a existência de auto-anticorpos contra os receptores de acetilcolina, os chamados AChR (ARMENGOL ARM, et al., 2020).

Somado a isso, apresentações importantes que caracterizam o quadro clínico inicial de MG são: ptose palpebral e diplopia. É importante ressaltar que pode existir somente a manifestação ocular, o que configura a MG Ocular, na qual os músculos extraoculares, orbicular dos olhos e levantador da pálpebra são os mais afetados (KIM H e OH SY, 2021).

Sendo uma doença crônica, o tratamento da MG é voltado para minimizar sintomas e melhorar a qualidade de vida do paciente. A escolha da terapêutica adequada se baseia nas características da doença, intensidade dos sintomas e resposta do paciente aos tratamentos. O tempo de tratamento é impreciso já que os sintomas são muitas vezes oscilantes (PETRI AG, et al., 2020).

Um dos fármacos mais utilizados na MG, principalmente para o tratamento sintomático, são os Inibidores da Acetilcolinesterase (AChE). Estes fármacos impedem a hidrólise da ACh na fenda sináptica, aumentando a disponibilidade e o tempo do neurotransmissor na junção neuromuscular. A neostigmina, o brometo de piridostigmina e o ambenônio são exemplos de fármacos inibidores da AChE (GILHUS NE, 2016).

A imunossupressão também é uma opção terapêutica. Entre os fármacos mais utilizados como imunossupressores estão a classe dos glicocorticosteróides, como o prednisolona, a azatioprina e o micofenolato de mofetila (NETO VA, et al., 2020).

Quanto ao tratamento da MG, a timectomia tem sido utilizada como opção terapêutica, com resultados de remissão completa ou parcial dos sintomas, em casos que não foi necessária a prescrição de medicamentos anticolinesterásicos posteriormente à cirurgia (ALMEIDA, F. H. S. et al.).

A Crise Miastênica (CM), é a complicação mais grave da MG, devido ao acometimento dos músculos da respiração. O rápido enfraquecimento muscular orofaríngeo, intercostal e diafragmático pode levar o paciente a uma insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica (SANTOS APJP, et al., 2021). Podem ser fatores precipitantes da CM infecções, medicamentos, gravidez e distúrbios hidroeletrólíticos (ROQUE MHG, et al., 2021).

Em pacientes mais graves, como na MG grave e na Crise Miastênica (CM), é interessante o uso de

outras terapias associadas aos fármacos para o tratamento da MG. A Imunoglobulina Humana Intravenosa (IGIV) é uma opção de escolha para o tratamento, pois interfere no sistema imune deficiente. Além disso, pode se recorrer à plasmaférese, que atua mais rapidamente em comparação a IGIV e produz uma resposta clínica semelhante. Essas medidas para o tratamento dependem de fatores individuais do paciente e da disponibilidade e da técnica do serviço (MARCUSE F, et al., 2020).

A patogênese da MG anti-AChR deve-se a ação de anticorpos contra receptores da acetilcolina na JNM, porém a forma como se inicia a produção de anticorpos é desconhecida. Existe a teoria de que o timo tenha influência na produção desses anticorpos, já que cerca de 75% dos pacientes com esta condição apresentam irregularidades no timo (CABRAL CSS, et al., 2018).

### **Relação entre SG e MG**

Em 1960, Andrew J. G. Simpson, com bases clínicas, apresentou uma teoria autoimune e de agressão da placa motora para a MG. Essa hipótese foi fortalecida por estudos laboratoriais que identificaram os anticorpos contra músculo estriado. Tais anticorpos assumiram importante papel no diagnóstico de timomas, considerando sua alta prevalência nesses casos. A partir disso, tentou-se identificar um possível antígeno para a doença ou produzir um modelo experimental em cobaias, para comprovar a relação entre MG e timoma (PASCUZZI RM, 1994)

Histologicamente, os timomas são células neoplásicas epiteliais circundadas por células T em maturação. As células epiteliais são capazes de expressar epítomos de reação cruzada com proteínas do músculo esquelético, como receptor de acetilcolina (AChR), titina e receptor de rianodina (RyR). Os epítomos semelhantes a músculos são apresentados às células T juntamente com moléculas co-estimuladoras. Células T auto reativas específicas para AChR e titina são encontradas tanto em timomas quanto em soros de pacientes com timoma e MG. Células epiteliais de timoma apresentam peptídeos AChR para linhagens de células T em pacientes com timoma MG, facilitando a imunização intratímica (MESQUITA J, et al., 2010).

As diferentes teorias que explicam o desenvolvimento de autoimunidade baseiam-se na falha das seleções positiva e negativa de células T no timo. Uma primeira hipótese, conhecida como "teoria da fuga", implica que os linfócitos imaturos do timoma escapam da passagem através da medula tímica onde a autotolerância é induzida. Uma segunda hipótese, denominada teoria genética, envolve mutações genéticas nas células neoplásicas em proliferação, prejudicando rapidamente o desenvolvimento normal dos linfócitos T e gerando linfócitos autorreativos. A última teoria implica a existência de um defeito na seleção negativa por um defeito na expressão do fator regulador de autoimunidade envolvida na apresentação de autoantígenos de tecidos periféricos (incluindo a subunidade receptora de acetilcolina) pelas células epiteliais tímicas. Portanto, ausência ou redução de células mióides tímicas causa a redução na expressão de moléculas do MHC de classe II e contribuem para ocorrência de doenças autoimunes durante timomas (MESQUITA J, et al, 2010).

Diante do exposto, sabe-se que, desde o início do século XXI, existe uma relação entre a MG e o timo. No entanto, apenas em 1939 foi documentado o primeiro caso de uma paciente com MG e portadora de um timoma que foi completamente curada após a realização da timectomia. Dois anos após o ocorrido, relatou-se a eficácia da timectomia em pacientes não portadores de neoplasias do timo, mas com sintomas miastênicos. (BLALOCK A., et al, 1939).

Embora não tenha sido elucidado o mecanismo pelo qual a timectomia promove a melhora clínica, não restam dúvidas quanto à importância do timo na etiopatogenia da MG (ALMEIDA, F. H. S., et al, 2000). Dessa forma, a associação do timoma com a MG é bem conhecida, bem como a relação entre o timoma e deficiências imunológicas, no caso da SG, por exemplo (ALTOMARE G, et al, 1996).

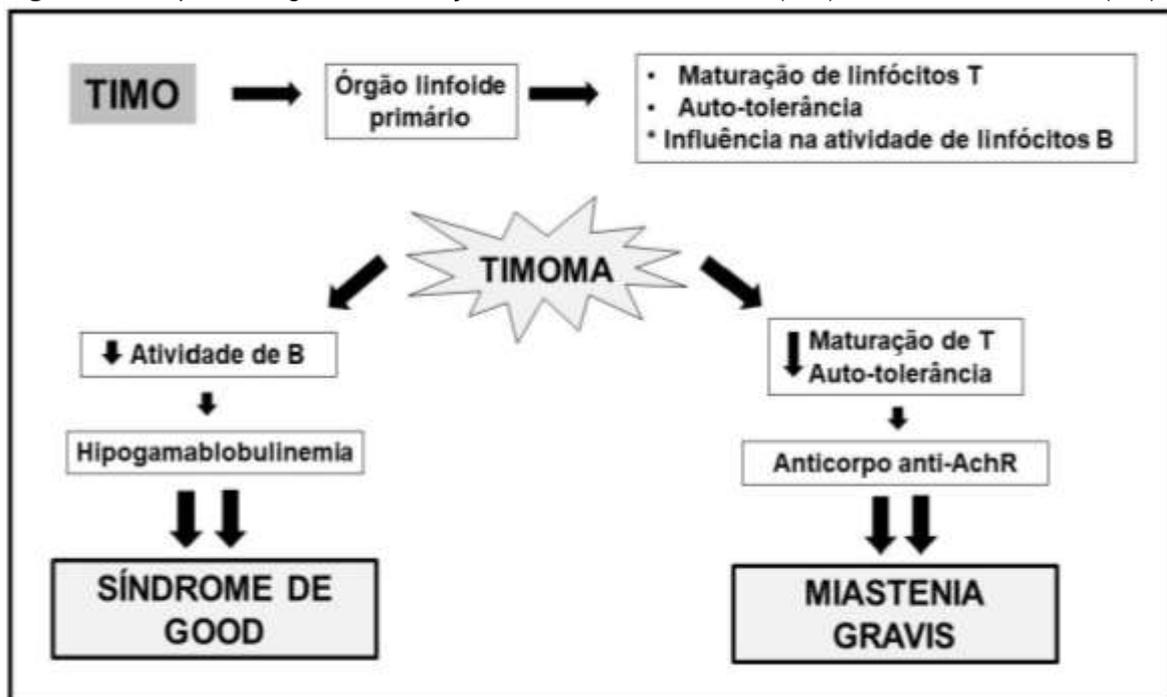
Em relação às deficiências imunológicas, embora a infecção recorrente seja uma característica importante de pacientes com essa condição, a frequência de doenças autoimunes também pode ser maior nesses pacientes. Por exemplo, a autoimunidade é uma complicação recorrente da Imunodeficiência Variável Comum, um distúrbio primário de imunodeficiência de células B, caracterizada por notável hipogamaglobulinemia. Cerca de 20-30% dos pacientes com essa imunodeficiência primária apresentam doenças autoimunes, podendo até se desenvolver antes da hipogamaglobulinemia (SONG J, et al., 2018).

Boileau J, et al. (2011), investigaram possíveis correlações entre subpopulações de linfócitos periféricos e a autoimunidade em pacientes adultos com imunodeficiência combinada e citopenia autoimune, e verificaram que tanto uma subpopulação específica de células B quanto uma ajuda de células T são necessários para uma quebra da tolerância das células B para auto antígenos de membrana celular.

As doenças autoimunes podem ser prevenidas mediante a seleção positiva e negativa e a geração de células T reguladoras (Tregs), mecanismos que envolvem o timo. Segundo Marx A, et al. (2021) as doenças autoimunes poligênicas podem cursar com disfunções tímicas sutis e resultar em agravo dos sinais genéticos, hormonais e ambientais. Assim, de acordo com o mesmo autor, a MG pode ser resultado de um timo neoplásico, inflamado ou desordenado (MARX A. et al., 2021).

Embora tenha sido descrita pela primeira vez há quase 70 anos, a SG ainda é um mistério no âmbito da medicina. Essa síndrome tem distribuição mundial e a taxa de mortalidade pode ser acima de 40%, por infecções, doenças autoimunes e complicações hematológicas (KELESIDIS et al; 2010). Apesar da associação entre SG e MG ter sido relatada por alguns autores, Blalock et al., (1939), Viets et al., (1953), Pacuzzi et al., (1994), Almeida et al., (2000), Mesquita Júnior et al., (2010), Boileau et al (2011) e Song et al., (2018) , após a análise dos possíveis mecanismos envolvidos na patogenia de ambas, sugere-se que o timoma seja mais determinante para o desenvolvimento da MG do que a própria SG, já que, apesar da hipogamaglobulinemia poder predispor à autoimunidade, não foi relacionada em nenhum estudo à produção de anticorpos anti-AChR (**Figura 1**).

**Figura 1** – Esquema sugerindo a relação entre Miastenia Gravis (MG) e Síndrome de Good (SG).



Fonte: Marcondes PB, et al., 2025.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar do real papel do timo no desenvolvimento da MG ainda não estar totalmente esclarecido, os resultados da timectomia realizada em pacientes miastênicos são bastante encorajadores, e, atualmente, alguns grupos optam pelo tratamento cirúrgico antes mesmo de iniciar terapêutica clínica. Assim, a SG deve ser considerada em pacientes com deficiência inexplicável de anticorpos ou que manifestem doenças autoimunes, como a MG. O reconhecimento precoce de qualquer uma dessas condições e o conhecimento da possível sobreposição delas pode contribuir para um tratamento mais efetivo e para prevenção da mortalidade.

**REFERÊNCIAS**

1. ALMEIDA FHS, et al. Miastenia gravis análise de 90 casos tratados com timectomia myasthenia gravis. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 2000; 15: 53–56.
2. BERNARD C, et al. Timoma associado a doenças autoimunes: 85 casos e revisão de literatura. *Revisões sobre autoimunidade*, 2015; 15(1): 82-92.
3. BEDIM VB, et al. Imunodeficiência comum variável: relato de caso e revisão da literatura. *HU Revista*, 2016; 42: 1.
4. BLALOCK A, et al. Myasthenia gravis and tumors of the thymic region: report of a case in which the tumor was removed. *Annals of Surgery*, 1939; 110(4): 544-61.
5. BOILEAU J, et al. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: Correlation with lymphocyte phenotype in the French DEFI study. *Journal of Autoimmunity*, 2011; 36(1): 25–32
6. CABALLERO-ÁVILA M, et al. Rituximab in myasthenia gravis: efficacy, associated infections and risk of induced hypogammaglobulinemia. *Neuromuscular disorders: NMD*, 2022; 32(8): 664–671.
7. CUNHA FMB, et al. Miastenia grave: avaliação clínica de 153 pacientes. *Arquivos de Neuro- psiquiatria*, 1999; 57(2B): 457–464.
8. CRUZ VR, et al. Aspectos epidemiológicos e clínicos de pacientes com diagnóstico de timoma e carcinoma tímico no estado de Pernambuco, *Repositório Científico do IMIP*, 2016.
9. DAVIS RD Jr, et al. Primary cysts and neoplasms of the mediastinum: recent changes in clinical presentation, methods of diagnosis, management, and results. *Annals of Thoracic Surgery*, 1987; 44(3): 229-37.
10. DETTERBECK FC. Clinical value of the WHO classification system of thymoma. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2006; 81(6): 2328–2334.
11. DETTERBECK FC e ZEESHAN A. Thymoma: current diagnosis and treatment. *Chinese Medical Journal*, 2012.
12. GONZÁLEZ R, et al. Neoplasias epiteliales del timo: timoma y carcinoma tímico: Caracterización, tratamiento y variables asociadas a supervivencia. *Revista chilena de cirugía*, 2012; 64(6): 535-545.
13. ISHIZUCHI K, et al. Immunodeficiency in patients with thymoma-associated myasthenia gravis. *Journal of neuroimmunology*, 2022; 371(577950): 577950.
14. KAULING ALC, et al. Miastenia Gravis: Relato de Dois Casos e Revisão da Literatura. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 2011.
15. KELESIDIS T e YANG O. Good's syndrome remains a mystery after 55 years: A systematic review of the scientific evidence, *Clinical Immunology*, 2010; 135: 3.
16. KELLEHER P e MISBAH SA. What is Good's syndrome? Immunological abnormalities in patients with thymoma. *Journal of clinical pathology*, 2003; 56(1): 12–16.
17. KURIHARA N, et al. Thymic carcinoma with myasthenia gravis: Two case reports, 2016, 27.
18. LANFERINE L, et al. Imunodeficiência comum variável: relato de caso e revisão da literatura.
19. LEE S, et al. A case of granulomatous lung disease in a patient with Good's syndrome. 2008.
20. LIMA FA, et al. O papel do timo no desenvolvimento do sistema imune\*. *Pediatria (São Paulo)*, 2007; 29(1): 33-42.
21. LOPES A, et al. A propósito de um caso de imunodeficiência comum variável – Revisão das hipogamaglobulinemias, 2006; 12.
22. LUZ A R, et al. Miastenia Gravis: uma análise crítica dos métodos diagnósticos e condutas terapêuticas. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 2022; 15(9): e11066.
23. MARX A, et al. Thymoma and paraneoplastic myasthenia gravis. *Autoimmunity*, 2010; 43(5-6): 413–427.
24. MARX A, et al. Thymus and autoimmunity. *Springer*, 2021; 2(2): 3.
25. MESQUITA J, et al. Sistema imunitário - parte II: fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. *Revista brasileira de reumatologia*, 2010; 50(5): 552–580.
26. MONTEIRO RA, et al. Síndrome de Good: associação entre timoma, hipogamaglobulinemia, aplasia pura da série vermelha e parvovírus B19 – um estudo de caso. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 2020; 40: e2289.
27. NETO P, et al. Hipogamaglobulinemia como fator de risco para infecção por *Cryptococcus neoformans*:

- a propósito de dois casos. *Rev Soc Bras Med Trop.*, 2000; 33(6): 603-8.
28. PASCUZZI RM. The history of myasthenia gravis, 1994; 12(2): 231-242.
  29. PÊGO FPM, et al. Timoma: discussão sobre tratamento e prognóstico. *Jornal de Pneumologia*, 2001; 27(6): 289–294.
  30. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS scientific committee. International Union of Immunological Societies. *Clin Exp Immunol* 1999;118(suppl1):1–28
  31. ROMI F. Thymoma in Myasthenia Gravis: From Diagnosis to Treatment, Department of Neurology, Haukeland University Hospital, 5021 Bergen, Norway, 2011; 474512.
  32. RUFFINI E, et al. Thymoma: inter-relationships among World Health Organization histology, Masaoka staging and myasthenia gravis and their independent prognostic significance: a single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011; 40(1): 146-53.
  33. SONG J, et al. Common Variable Immunodeficiency and Liver Involvement. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 2017; 55(3): 340–351.
  34. JAMILLOUX Y, et al. Thymomes et maladies auto-immunes [Thymoma and autoimmune diseases], 2018.
  35. ZHANG T, et al. Case report of *Ureaplasma urealyticum* meningitis in a patient with thymoma and hypogammaglobulinaemia. *BMC infectious diseases*, 2021; 21(1): 1142