

# Good-szindróma: egy ritka, szokatlan immunhiányos állapot

Múzes Györgyi dr. ■ Sipos Ferenc dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest

Az *Orvosi Hetilap* alapítója, Markusovszky Lajos halálának 130. évében a Szerkesztőség felkérésére készített tanulmány.

A Good-szindróma igen ritka és szokatlan immunhiányos állapot, melyre a thymoma és a hypogammaglobulinaemia társulása jellegzetes. A közel 70 éve leírt, alapvetően rossz prognózisú betegségben szenvedők különösen fogékonyak visszatérő invazív bakteriális és opportunista fertőzésekre, emellett autoimmun és malignus megbetegedések is gyakrabban manifesztálódnak. Elsősorban középkorúakat érint. A legjellemzőbb immunológiai eltérésként a hypogammaglobulinaemia és a csökkent/hiányzó B-sejt-szám említhető. Napjainkban a betegséget szerzett kombinált (T, B) immunhiányos állapotként, fenokópiaként osztályozzák. A komplex immunkompromittált kórállapot klinikailag rendkívül heterogén fenotípusos megjelenésre vezethet, így felismerése valódi kihívás. A thymoma többnyire benignus, és általában véletlenszerűen kerül felfedésre. Mivel a thymus kulcsszerepet játszik az immunrendszer fejlődésében, thymoma esetén a megváltozott szöveti struktúra és mikrokörnyezet egyaránt hajlamosíthat immundeficienciát és autoimmunitás kialakulására. A betegség kialakulásának oka máig tisztázatlan. Feltételezik, hogy főként epigenetikai faktorok és szerzett genetikai tényezők együttesen tehetők felelőssé a kórkép megjelenéséért. A Good-szindrómának jelenleg nincs specifikus kezelése. A thymectomia mellett alapvető az infekciók gyógyszeres kontrollja, esetleg szekunder prevenciója és a rendszeres immunoglobulin-pótlás. *Orv Hetil.* 2023; 164(22): 859–863.

**Kulcsszavak:** Good-szindróma, thymoma, immunhiány, fertőzések, autoimmunitás, malignitás

## Good syndrome: a rare, unusual immunodeficiency condition

Good syndrome is an infrequent and unique clinical entity of associated thymoma and immunodeficiency, first described almost 70 years ago. It is characterized by increased susceptibility to recurrent invasive bacterial and opportunistic infections as well as autoimmune and malignant diseases with an ominous prognosis. The affected patients are mainly middle-aged persons. The most consistent immunological abnormalities are hypogammaglobulinemia and reduced/absent B cells. More recently it was classified as an acquired combined (T, B) immunodeficiency and labelled as a phenocopy. This complex immunocompromised condition can lead to heterogeneous clinical phenotypes, making the diagnosis rather challenging. The thymoma is mainly benign, and an incidental finding. Since the thymus plays a critical role in the development of the immune system, the altered tissue structure and microenvironment in thymoma can both predispose to manifestation of immunodeficiency and autoimmunity. The etiopathogenesis of the disease is still unclear, but it is assumed that epigenetic and acquired genetic factors can be highly responsible for its evolution. Currently there is no specific therapy for Good syndrome. In addition to thymectomy, control of infections, possibly secondary prevention, and regular immunoglobulin replacement are recommended.

**Keywords:** Good syndrome, thymoma, immunodeficiency, infections, autoimmunity, malignancy

Múzes Gy, Sipos F. [Good syndrome: a rare, unusual immunodeficiency condition]. *Orv Hetil.* 2023; 164(22): 859–863.

(Beérkezett: 2023. március 16.; elfogadva: 2023. április 3.)

### Rövidítések

AIDS = (acquired immunodeficiency syndrome) szerzett immunhiányos tünetegyüttes; AIRE = autoimmun regulátor; BAFF-R = (B cell-activating factor receptor) a B-sejt-aktiváló

faktor receptora; CD = (cluster of differentiation) differenciációs klaszter; CMV = cytomegalovirus; CT = (computed tomography) komputertomográfia; CVID = (common variable immunodeficiency) gyakori variábilis immundefektus; GTF2I =

(general transcription factor III) általános transzkripció faktor-III; HHV = humán herpesvirus; HIV = (human immunodeficiency virus) emberi immunhiányt előidéző vírus; HRAS = a Ras protoonkogén-család eleme; HSV = herpes simplex vírus; IFN = interferon; Ig = immunglobulin; IUIS = (International Union of Immunological Societies) Immunológiai Társaságok Nemzetközi Egyesülete; IVIG = intravénás immunglobulin; MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) nyálkahártyához társult lymphoid szövet; MRI = (magnetic resonance imaging) mágnesesrezonancia-képalkotás; NK = (natural killer) természetes ölősejt; NRAS = neuroblastoma RAS onkogén; PRCA = (pure red cell aplasia) tiszta vörösvértest-aplasia; RAS = a Ras protoonkogén-család eleme; RNS = ribonukleinsav; TACI = (transmembrane activator and calcium-modulator cyclophilin ligand interactor) transzmembrán aktivátor, kalciummodulátor és ciklofilin-ligandum kölcsönhatása; TCR = (T-cell receptor) T-sejt-receptor; TdT = terminális dezoxinukleotid-transzferáz; T-LGL = (T-cell large granular lymphocyte) T-sejtes nagy szemcsés lymphocyt; TNFR = (tumor necrosis factor receptor) tumornekrozisfaktor-receptor; TP53 = tumorprotein-53; VZV = varicella-zoster vírus

A Good-szindróma főként középkorú felnőttekben előforduló ritka immunhiányos állapot, melyet alapvetően thymoma, hypogammaglobulinaemia és visszatérő bakteriális-, vírus- és gombafertőzés triászja jellemez. Bár a kórképet *Robert Good* 1954-ben írta le, a betegséggel kapcsolatos ismereteink máig korlátozottak, hiszen ritkagsága miatt elsősorban egyedi, illetve kisszámú retrospektív esettanulmány áll rendelkezésre [1]. Egyike a legszokatlanabb, kevésbé vizsgált immundeficiens kórformáknak.

## Klinikai kép és kóreredet

A klinikai kép meglehetősen változatos, a spektrum a különböző fertőzésektől az egyidejű autoimmun betegségekig, malignus kórformáig terjedhet. Egyéb, ún. thymomához társult kórállapotok tovább nehezíthetik a korrekt kórismézést. A klinikai fenotípus heterogenitása miatt, valamint egyértelmű diagnosztikus kritériumok hiányában felismerése sokszor komoly kihívást jelent, akár évekkel késleltetve azt. Prognózisa vélhetően rosszabb az egyéb felnőttkori immunhiányokhoz viszonyítva [2]. Az alacsonyabb Ig-szint(ek) mellett az érett B-sejtek csökkent száma/hiánya a betegség további jellegzetessége [3]. A Good-szindrómát kezdetben elsődleges antitesthiány-állapotként, a variábilis immundefektus (CVID) thymomával társuló variánsaként tartották számon. Ugyanakkor az opportunisták fertőzések hátterében igazolt markáns T-sejt-eltérések inkább kombinált immundefektusra utalnak, illetve a gyakori autoimmun és myelodysplasia jellegű klinikai tünetek is lényegesen komplexebb immunpatológiai hátteret valószínűsítenek.

## Gyakoriság

A 40–70 éves korosztályban előforduló, igen ritka betegség; a világon eddig <400 a közölt esetek száma, főként Európából és Ázsiából [4]. Prevalenciáját 1/700 000-re becsülik [5]. Mindkét nemet nagyjából azonosan érinti. Családon belüli halmozott előfordulásáról nincs adat.

Napjainkig a Good-szindrómáról mindössze két nagyobb, átfogó szakirodalmi tanulmány látott napvilágot: az első az 1956 és 2009 között ismertetett 152 beteg, míg a második a 2010 és 2020 között leírt 162 beteg klinikai adatait foglalja össze [4, 6].

## Thymoma

A thymoma bár ritka (0,13–0,15/10 000/év), lassan növekvő, a 3. garattasak endodermális béléséből származó epithelialis tumor, felnőttekben mégis a leggyakoribb elülső mediastinalis térfoglaló folyamat [7, 8]. Előfordulása gyermekekben extrém ritkaság. A thymoma kialakulását napjainkban főként a thymomaspecifikus növekedési faktort reguláló transzkripció faktor, a GTF2I, illetve kisebb mértékben a *HRAS*, *NRAS* és *TP53* gének mutációival hozzák összefüggésbe [9, 10]. A tumor a betegek közel felében tünetmentes, és véletlenszerűen kerül felfedésre, ám – méretétől függően – kb. 50%-ban dyspnoéa (olykor stridorra), mellkasi fájdalomra, elhúzódozó köhögésre, nyelési zavarra, ritkán nervus phrenicus bénulásra, vena cava superior szindrómára vezető nyomási tünet formájában is manifesztálódhat [2].

Közismert a thymoma társulási hajlama egyéb kórképekkel; a parathymicus/paraneoplasias betegségek döntően autoimmun természetűek: 30–50%-ban myasthenia gravis, kb. 3–5%-ban szerzett hypogammaglobulinaemia („pure B cell aplasia” = Good-szindróma), kb. 4%-ban szerzett „pure red cell aplasia” (PRCA) észlelhető, ám számos más autoimmun kórforma, így például lichen planus, pemphigus, szisztémás lupus erythematosus, rheumás arthritis, gyulladásos myopathia, aplasticus anaemia, anaemia perniciososa, Basedow-kór, autoimmun encephalitis, neuromyotonia stb. előfordulásáról is vannak adatok [11].

A thymus kulcsszerepet játszik az immunrendszer fejlődésében és a (centrális) tolerancia fenntartásában: szerkezeti integritása kritikus a progenitor T-sejtek normáliséréséhez, differenciálódásához, valamint pozitív és negatív szelekciójukhoz. A megváltozott szöveti struktúra és mikrokörnyezet egyértelműen kedvez a saját tolerancia áttörésének, ezáltal autoimmun kórképek kialakulásának. A lehetséges mechanizmusok közül az ún. „éretlen T-sejt 'escape' teória” értelmében a thymomaeredetű éretlen thymocyták a kritikus medullaris szelekció elkerülésével mint autoreaktív T-sejtek kerülnek a keringésbe. A „genetikai elmélet” szerint thymomában a corticalis thymocyták nagy arányban proliferálnak, ami a TCR-gén-átrendeződés folyamatának mutációk általi előnytelen változását okozhatja. (Speciális formája az *AIRE*-gén

defektusára, így a negatív szelekció súlyos zavarára vezethető vissza.) Az ún. „celluláris és humoralis deregulációs teória” alapján thymomában az adaptív immunrendszer elemei összehangoltan járulnak hozzá a saját felismerés zavarához [12, 13].

Good-szindrómában a (főként benignus) thymoma felismerése inkább megelőzi, de követheti is az immunhiánnyal összefüggő infekcióra jellegzetes tüneteket, illetve azok párhuzamosan is jelentkezhettek [4, 6]. Szövettanilag a tumor típusa általában a WHO-osztályozás szerint „AB” (kb. 50%, kevert forma orsó alakú hámsejtekkel és éretlen TdT+ T-sejtekkel) vagy „A” (kb. 38%, orsó alakú hámsejtekkel), és többnyire nem mutat inváziós hajlamot (azaz a Masaoka–Koga-besorolás szerint I. stádiumú) [4, 6].

Ún. parathymicus autoimmun betegségek a Good-szindrómás betegek akár 80%-ában felléphetnek. A legjellemzőbb a myasthenia gravis, a PRCA, illetve az orális lichen planus előfordulása, ám még legalább 16 különböző kórképet is közöltek [4–6]. Kialakulásukban anti-Th17-citokin-antitestek, valamint a tumoros mikro környezetben képződő aberráns Treg-sejtek szerepe is felvethető [14].

Paraneoplasziás/tumoros megnyilvánulások Good-szindrómában kb. 10%-ban jelennek meg, például emlő-, méhnyak-, tüdő-, nasopharyngealis, pajzsmirigy-carcinoma, hypernephroma, Kaposi-sarcoma, illetve lymphoma (MALT-, T-LGL) formájában [4, 15].

## Hypogammaglobulinaemia

A Good-szindrómára a thymoma mellett a hypogammaglobulinaemia jellemző, mely az IgG/A/M osztályokat és az IgG-alsóosztályokat egyaránt érintheti. A betegekben obligát eltérés a kritikusan kevés (esetleg hiányzó) perifériás CD19+/CD20+ B-sejt-szám, emellett CD4+ T-lymphopenia, nagyobb CD8+ T-sejt-szám, inverz CD4+/CD8+ sejtarány is igazolható. Esetenként a CD16/CD56 NK-sejt-szám is kevesebb, illetve károsodik a T-sejtek mitogénekre adott proliferációs válasza [3, 14, 16]. A csökkent CD4+ T-sejt-szám miatt indokolt a betegek HIV-szűrése, bár AIDS-ben a lymphopenia lényegesen kifejezettebb, a  $\gamma$ -globulin-szint pedig inkább megemelkedik [2, 14]. Good-szindrómában tehát a CD4+ T-sejtek súlyos funkcionális rendellenessége is feltételezhető [15].

A komplex celluláris (B, T) eltérések magyarázatául számos teória született: így felmerül, hogy speciális CD8+ T-sejt-klónok gátolják a pro-B-sejtek proliferációját, esetleg aberráns plazmasejtek fejlődése, valamint a csontvelői stromasejtek által termelt citokinek (mint az I-es típusú IFN-szerű limitin) szintén blokkolhatják a B-sejt előalakjainak differenciálódását [14, 17, 18]. A T-sejtek tekintetében a megváltozott thymus-mikro környezetben a T-lymphocytá-előalakok érési rendellenességét feltételezik, ami elsősorban a CD247 csökkent expressziójában nyilvánul meg [16, 19]. Emellett a

T-sejt-hiány kialakulásában az anticitokin-antitestek jelentősége is felmerült [14, 20].

Bár egyértelmű, betegségkókozó génvariáns Good-szindrómában eddig nem igazolódott, három betegben a *TACI* és *BAFF-R* génekben mutációt észleltek [21, 22]. (Ami elképzelhető, hiszen a TNFR-szuperfamilia egyes molekulái kritikus jelentőségűek a B-sejtek fejlődésében, mutációiknak Good-szindrómában viszont vélhetően inkább csak betegségmódosító szerepük van [15].) Egyesek a B-sejt-hiány, az NK-sejt-hiány és a thymus-hyperplasia hátterében az Ikaros transzkripció faktor génmutációját is gyanítják.

A B-sejtek differenciálódási és antitesttermelési zavara a veleszületett primer immunhiányos állapotok legnagyobb csoportját képviseli. A Good-szindrómát kezdetben (B-lymphocytá-perspektívából) humoralis deficienciaként értékelték, az X-kromoszómához kötött agammaglobulinaemia és a CVID közé sorolva, önálló entitásként [23–25]. A későbbiekben mint CVID-variáns említették, ám azt végül megcáfolták [5, 25]. Ugyanakkor Good-szindrómában az immunhiánnyal összefüggésben nemcsak bakteriális, de opportunisták is fellépnek. Az opportunisták fertőzések viszont a celluláris, T-sejtes immunitás zavarát jelzik, így a Good-szindróma kombinált immundeficienciának felel meg [25].

Mai tudásunk szerint a Good-szindróma szerzett/másodlagos kombinált (T/B) immunhiányos állapot; valószínűleg nem veleszületett (mono- vagy poligénes) genetikai mutáció(k) következménye, bár e tekintetben ismereteink/nézeteink változhatnak. Kialakulásában elsősorban külső és belső tényezők 'trigger' szerepét tekintik meghatározónak [25]. Szinte kizárólagos felnőttkori előfordulása rávilágít az életkor mint potenciális rizikótényező jelentőségére, azaz a defektus bizonyára transzlációs és/vagy epigenetikai szintű. Aktuális IUIS-osztályozása szerint az ún. primer immunhiányos fenokópiák csoportjába sorolják, anticitokin-autoantitestek hangsúlyozott patogenetikai jelentőségével [26].

## Infekciók

Good-szindrómában a visszatérő infekciók rendkívül gyakoriak (95%), a betegek különösen fogékonyak invazív baktérium (kb. 80–90%) és opportunisták patogének (kb. 25%) kiváltotta fertőzésekre [4–6]. Lokalizáció tekintetében főleg a felső és alsó légutak (sinusitis, bronchitis, pneumonia, bronchiectasia), a gyomor-bél rendszer, a húgyutak (urocystitis), a bőr és a lágy szövetek (furunculosis, abscessus), illetve a nyálkahártya, a szem gyulladási folyamatai, esetenként septicaemia említhető. Előtérben állnak az ún. tokos baktériumok (*Haemophilus influenzae*, *Klebsiella* spp., *Streptococcus pneumoniae* és *Pseudomonas* spp.) által kiváltott fertőzések.

Az opportunisták kórokozók között vírusok (HSV, VZV, CMV, HHV8) és gombák (*Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus*, *Candida*) egyaránt előfordulhatnak, klini-

kailag például CMV-retinitis/pneumonia/encephalitis/colitis, herpes zoster, *P. jirovecii* pneumonia, pulmonalis aspergillosis, mucocutan/oropharyngealis candidiasis, candida oesophagitis formájában. A gyakori (kb. 50%) idült diarrhoea hátterében *Salmonella* spp., *Campylobacter jejuni*, de *Giardia lamblia* is állhat [4, 6]. Az infekciók típusa és az immunválasz defektusa alapján egy legutóbbi, 2021-es tanulmányban többszörös correspondencia- és hierarchikus clusterelemzéssel három Good-szindróma-alcsoport (cluster) lehetséges elkülönüléséről is közöltek adatokat [4].

## Kezelés és prognózis

Ahogy egyelőre a diagnózis megfogalmazásához sem áll rendelkezésre validált protokoll, hasonló a terápiáról is elmondható: a Good-szindrómának jelenleg nincs specifikus kezelése. Alapvető az egyes infekciók minél hatékonyabb gyógyszeres kontrollja, lehetőleg kórokozó-specifikus antibiotikumokkal, illetve esetenként bizonyos fertőzések másodlagos prevenciója (például a *P. jirovecii* és a HSV esetében). A részben humoralis immundeficiencia, a hypogammaglobulinaemia korrekciója rendszeres iv. immunglobulin (IVIg)-pótlás révén valósítható meg [4, 6, 15]. A potenciális (főként tokos) patogének ellen vakcináció is javasolt, ám a T-sejtes zavar miatt kerülni kell az élő kórokozót tartalmazó oltást.

Sebészi beavatkozás, thymectomia mindenképpen indokolt, annak ellenére, hogy az immunhiányos állapotot és az ismétlődő infekciókat nem befolyásolja, viszont a szimultán autoimmun megnyilvánulásokra kedvező lehet [27]. A thymoma (többnyire benignus) szövettani típusa lényegében közömbös a társuló kórformák tekintetében. A ritka thymuscarcinoma természetesen adjuváns radio- és/vagy kemoterápiát is indokoltá tesz. Autoimmun kórképek társulásakor nélkülözhetetlen a megfelelő immunosuppresszív kezelés.

A Good-szindróma kimenetelét, az átlagos túlélést döntően a visszatérő invazív bakteriális és opportunisták típusa, lokalizációja és súlyossága határozza meg, de önmagában a betegek idősebb életkora, illetve a gyakori társuló autoimmun kórképek, esetenként malignus betegségek szintén előnytelenül befolyásolják [15]. Hasonlóképpen az immunosuppresszív kezelés lehetséges kedvezőtlen hatásai is ronthatják az életkilátásokat. A Good-szindróma az egyéb felnőttkori immunhiányos állapotokhoz (például COVID) képest rosszabb prognózissúnak vélt betegség [2]. Az egyes tanulmányoktól függően az 5 éves túlélési ráta 70–82%, míg a 10 éves 33–54–68–84% [4, 5, 15, 28]. Az átlagos mortalitás (kedvezőtlen) adatai is eltérő mértékűek a különböző elemzésekben: 41–44–57% [6, 15, 29], ám egy 2021-es átfogó tanulmányban már csak 15% volt [4].

Fatális kimenetelre többnyire a különösen súlyos, befolyásolhatatlan opportunisták fertőzéses szövődmények vezetnek.

## Megbeszélés

A thymoma esetek kb. 3–5%-ában fellépő Good-szindrómát ma szerzett felnőttkori kombinált immunhiányos állapotnak tekintjük; a betegek kórtörténete általában jelentőség nélküli. Ennek alapján feltételezhető, hogy epigenetikai faktorok és/vagy szerzett genetikai tényezők (például anticitokin-antitestek, illetve spontán vagy indukált domináns szomatikus mutációk) együttesen tehetők felelőssé a kórkép kialakulásáért [25]. (Egyelőre megerősíteni, de kizárni sem lehet egyes Good-szindróma-esetek lehetséges monogénes hátterét.)

Good-szindrómában a visszatérő fertőzésekre hajlamosító kombinált immundefektus és a kb. 80%-ban párhuzamosan tapasztalható autoimmunitás arra utal, hogy a T-sejtek kevésbé válaszképesek kórokozó-eredetű antigénekre, viszont bizonyos saját antigénekkal szemben kifejezetten reaktívak [30]. Az autoimmun betegségek közül különösen jellemző a myasthenia gravis, a PRCA, illetve az oralis lichen planus előfordulása (de még kb. 16 egyéb kórforma előfordulásáról is közöltek eseteket) [4–6].

A thymomával társuló komplex immunkompromittált kór állapot klinikailag szokatlanul heterogén fenotípusos megjelenésre vezethet, így a Good-szindróma diagnózisa többnyire igazi kihívás: a kezdeti klinikai tünetektől a korrekt kórismézésig akár 1–5 év is eltelhet [2, 4, 6]. A képalkotók közül a mellkasröntgen a thymoma felfedésében sokszor elégtelen (kb. 25%-ban a daganat nem kerül felismerésre), így gyanú/szűrés esetén egyértelműen CT/MRI tanácsolt [8]. Alapvetés, hogy thymoma igazolásakor mindig gondolni kell párhuzamosan fennálló immunhiányos állapot, netán autoimmun kórkép lehetőségére, ám a fordítottja is igaz: felnőttkorúakban a tisztázatlan immundeficiens esetek és az autoimmun betegek thymomairányú szűrése is indokolt.

A Good-szindróma immunológiai laboratóriumi diagnosztikájához mindeddig nem fogalmazódott meg megfelelő algoritmus. A számos különféle (speciális) *in vitro* teszt közül mégis lényegi az egyes Ig-osztályok és IgG-alsosztályok kvantitatív mérése, a T- és B-lymphocyták és -szubpopulációk, illetve az NK-sejtek azonosítása, a T-sejtek blastos transzformációs készségének meghatározása, illetve bizonyos esetekben a klinikum alapján szóba jövő autoantitestek kimutatása. A kórkép lefolyása során is tanácsos a betegeket időszakosan (ismételten) vizsgálni az immunparaméterek lehetséges változása, illetve netán (újabb) autoimmun megbetegedés, valamint malignus folyamatok tekintetében. Összességében azonban még mindig hiányos, illetve kevésbé reprodukálható a Good-szindróma megfelelő immunológiai jellemzése.

A jövőt illetően célszerű lenne szűrni a diagnosztizált betegeket valamennyi ismert, immunhiányhoz kapcsolódó genetikai hibára, hiszen így megvalósulhatna a lehetséges allélok körének szűkítése. A feltételezett, dominánsan transzlációs és/vagy epigenetikai szintű zavarokra tekintettel teljesexom-szekvenálás, kvantitatív fehérje-

expresszió-vizsgálat, valamint mikroduplicációk és microrodeletiók igazolására is szolgáló, összehasonlító genomikus hibridizációs 'microarray' eljárások szintén indokoltak lehetnek. A kutatások szempontjából különösen érdekes az eltávolított thymus. Multiomikai megközelítéssel, célzott panel- vagy teljesexom-szekvenálással szomatikus mutációkra derülhet fény, a thymomasejtek RNS-szekvenálásával pedig a transzkriptomot is megismerhetjük. (Hasonló technikák alkalmazása egyébként csontvelőmintáknál is informatív lehet.)

Ismereteink remélt bővülése képezheti majd alapját a Good-szindróma korrekt, időben történő felismerésének és az indokolt (esetleg már specifikus) kezelési alternatívák mielőbbi bevezetésének.

Összefoglaló közleményünk apropójául egy, a közel-múltban általunk diagnosztizált Good-szindrómás beteg esete szolgált [31].

*Anyagi támogatás:* A szerzők nem részesültek anyagi támogatásban.

*Szerzői munkamegosztás:* M. Gy.: Irodalomkutatás, a kézirat megírása. S. F.: Irodalomkutatás, a kézirat előkészítése. A cikk végleges változatát a szerzők elolvasták és jóváhagyták.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] Good RA. Agammaglobulinemia – a provocative experiment of nature. *Bull Univ Minn Hosp Min Med Found.* 1954; 26: 1–19.
- [2] Kelleher P, Misbah SA. What is Good's syndrome? Immunological abnormalities in patients with thymoma. *J Clin Pathol.* 2003; 56: 12–16.
- [3] Montella L, Masci AM, Merkabaoui G, et al. B-cell lymphopenia and hypogammaglobulinemia in thymoma patients. *Ann Hematol.* 2003; 82: 343–347.
- [4] Shi Y, Wang C. When the Good syndrome goes bad: a systematic literature review. *Front Immunol.* 2021; 12: 679556.
- [5] Malphettes M, Gérard L, Galicier L, et al. Good syndrome: an adult-onset immunodeficiency remarkable for its high incidence of invasive infections and autoimmune complications. *Clin Infect Dis.* 2015; 61: e13–e19.
- [6] Kelesidis T, Yang O. Good's syndrome remains a mystery after 55 years: a systematic review of the scientific evidence. *Clin Immunol.* 2010; 135: 347–363.
- [7] Engels EA, Pfeiffer RM. Malignant thymoma in the United States: demographic patterns in incidence and associations with subsequent malignancies. *Int J Cancer* 2003; 105: 546–551.
- [8] Juanpere S, Cañete N, Ortuño P, et al. A diagnostic approach to the mediastinal masses. *Insights Imaging* 2013; 4: 29–52.
- [9] Petrini I, Meltzer PS, Kim IK, et al. A specific missense mutation in GTF2I occurs at high frequency in thymic epithelial tumors. *Nat Genet.* 2014; 46: 844–849.
- [10] Radovich M, Pickering CR, Felau I, et al. The integrated genomic landscape of thymic epithelial tumors. *Cancer Cell* 2018; 33: 244–258.e10.
- [11] Bernard C, Frih H, Pasquet F, et al. Thymoma associated with autoimmune diseases: 85 cases and literature review. *Autoimmun Rev.* 2016; 15: 82–92.
- [12] Shelly S, Agmon-Levin N, Altman A, et al. Thymoma and autoimmunity. *Cell Mol Immunol.* 2011; 8: 199–202.
- [13] Cheng M, Anderson MS. Thymic tolerance as a key brake on autoimmunity. *Nat Immunol.* 2018; 19: 659–664.
- [14] Guevara-Hoyer K, Fuentes-Antrás J, Calatayud Gastardi J, et al. Immunodeficiency and thymoma in Good syndrome: two sides of the same coin. *Immunol Lett.* 2021; 231: 11–17.
- [15] Jansen A, van Deuren M, Miller J, et al. Prognosis of Good syndrome: mortality and morbidity of thymoma associated immunodeficiency in perspective. *Clin Immunol.* 2016; 171: 12–17.
- [16] Vitiello L, Masci AM, Montella L, et al. Thymoma-associated immunodeficiency: a syndrome characterized by severe alterations in NK, T and B-cells and progressive increase in naïve CD8+ T cells. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2010; 23: 307–316.
- [17] Masci AM, Palmieri G, Vitiello L, et al. Clonal expansion of CD8+ BV8 T lymphocytes in bone marrow characterizes thymoma-associated B lymphopenia. *Blood* 2003; 101: 3106–3108.
- [18] Oritani K, Medina KL, Tomiyama Y, et al. Limitin: an interferon-like cytokine that preferentially influences B-lymphocyte precursors. *Nat Med.* 2000; 6: 659–666.
- [19] Christopoulos P, Dopfer EP, Malkovsky M, et al. A novel thymoma-associated immunodeficiency with increased naïve T cells and reduced CD247 expression. *J Immunol.* 2015; 194: 3045–3053.
- [20] Burbelo PD, Browne SK, Sampaio EP, et al. Anti-cytokine autoantibodies are associated with opportunistic infection in patients with thymic neoplasia. *Blood* 2010; 116: 4848–4858.
- [21] Margraf RL, Coonrod EM, Durtschi JD, et al. TACI mutation p.Lys154Ter identified in Good syndrome. *Clin Immunol.* 2013; 146: 10–12.
- [22] Lougaris V, Vitali M, Baronio M, et al. BAFF-R mutations in Good's syndrome. *Clin Immunol.* 2014; 153: 91–93.
- [23] Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. *Clin Exp Immunol.* 1999; 118 (Suppl 1): 1–28.
- [24] Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005; 94(5 Suppl 1): S1–S63. Erratum: *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006; 96: 504.
- [25] Kabir A, Alizadehfard R, Tsoukas CM. Good's syndrome: time to move on from reviewing the past. *Front Immunol.* 2022; 12: 815710.
- [26] Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, et al. The 2022 update of IUIS phenotypical classification for human inborn errors of immunity. *J Clin Immunol.* 2022; 42: 1508–1520.
- [27] Zaman M, Huissoon A, Buckland M, et al. Clinical and laboratory features of seventy-eight UK patients with Good's syndrome (thymoma and hypogammaglobulinaemia). *Clin Exp Immunol.* 2019; 195: 132–138.
- [28] Hermaszewski RA, Webster AD. Primary hypogammaglobulinaemia: a survey of clinical manifestations and complications. *Q J Med.* 1993; 86: 31–42.
- [29] Tarr PE, Sneller MC, Mechanic LJ, et al. Infections in patients with immunodeficiency with thymoma (Good syndrome). Report of 5 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 123–133.
- [30] Martínez B, Browne SK. Good syndrome, bad problem. *Front Oncol.* 2014; 4: 307.
- [31] Múzes G, Sipos F. An unexpected diagnosis: Good's syndrome. *Allergy* 2023; 78(S111): 528–528.

(Múzes Györgyi dr.,

Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088

e-mail: muzes.gyorgyi@med.semmelweis-univ.hu)