

Timusun aksidental atrofisi: 108 çocuk otopsisinde retrospektif inceleme

Sergülen DERVİŞOĞLU, Figen AKSOY, Feriha ÖZ, Zerrin ERGÜL

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Özet

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nın 6 yıllık otopsi materyali içinden yaşları ölü doğum ile 14 yaş arasında değişen 108 vakanın atrofik timusları incelenmiştir. Aksidental timus atrofinin morfolojik özellikleri gözden geçirilerek, atrofi dönemlerine göre hafif, orta ve ağır olarak gruplandırılmıştır. Bulgular, literatür bilgisi ile karşılaştırılarak, aksidental timus atrofinin sebepleri ve sonuçları tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Timus, aksidental atrofi

Summary

Accidental atrophy of the human thymus: retrospective analysis of 108 child autopsies

The atrophic thymic tissues of 108 child autopsies (Mort de Fetus- 14 years of age) were investigated. These cases were selected from the 6 years records of Cerrahpaşa Medical School, Pathology Department. The thymus tissues with accidental atrophies were classified as mild, moderate and severe according to their atrophic stages, considering their morphological characteristics. The causes and consequences of thymic atrophies were discussed comparing the findings with literature.

Key words: Thymus, accidental thymic atrophy, precocious thymic involution

Giriş

Timus, organizmanın en az anlaşılmış organlarından biridir. Yıllarca ani bebek ölümü sendromlarından sorumlu tutulan timusun, bugün immun sistem için gerekliliği tartışılmaz bir biçimde kabul edilmektedir.

Bu yüzyılın başlangıcında, malnütrisyon ve değişik hastalıklarda gözlenen kaşeksideki timus atrofisi incelenerek, timositlerin ani piknozuna bağlı, timus boyutundaki azalma, Dustin tarafından "karyoklastik şok" adı altında tariflenmiştir (14). Daha sonra pek çok araştırmacı, hastalıklarla aksidental timus atrofisi arasındaki ilişkiyi gözleyerek, timustaki fonksiyonel ve morfolojik değişikliklerin, adrenokortikotrop hormonlarla gelişen, nonspesifik önemli bir stresi izleyen alarm sendromunun bir parçası olduğunu vurgulamıştır.

Çalışmamızda otopsi materyalimizde sıklıkla

karşılaştığımız timus atrofisi incelenerek, morfolojik değişiklikler ayrıntıları ile gözden geçirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1984-1989 yıllarını kapsayan 6 yıllık otopsi materyeli taranarak, yaşları ölü doğum ile 14 yaş arasında değişen çocuk otopsi için, timuslarında atrofik değişiklikler gözlenen 108 olgu çalışma kapsamına alınmıştır.

Olgulara ait ölüm sebebi, yaş ve timus ağırlıkları otopsi protokollerinden kaydedilmiştir.

108 otopsinin, timus dokularına ait parafin blokları yeniden kesilerek kesitlere hematoksilin eozin, Masson Trichrome, Gomori'nin retikulum boyası ve PAS (Periodic Acid Schiff) uygulanmıştır.

Olgular, literatürde timus atrofisi için belirlenen morfolojik kriterler doğrultusunda incelenerek, değişikliklerin yaygınlığına göre hafif, orta ve ağır atrofi olarak gruplandırılmıştır.

Adres: Sergülen Dervişoğlu
İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Cerrahpaşa/İstanbul

Bulgular

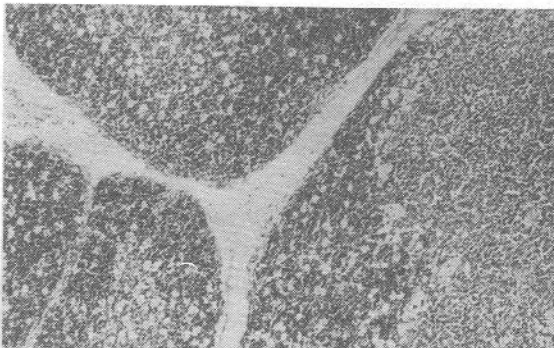
İncelenen 108 vakanın 44 (% 41)'ünde başlangıç halinde aksidental atrofi ya da hafif atrofi, 33 (% 30)'ünde orta derecede aksidental atrofi ve 31 (% 29)'ünde ise ağır derecede aksidental atrofi bulguları gözlenmiştir.

Morfolojik kriterlere göre hafif, orta ve ağır atrofide gözlenen özelliklerin dağılımı Tablo 1'de özetlenmiştir. Her üç grupta da değişikliklerin ağırlık ve yaygınlığına göre (0)'dan (++++)'ya ulaşabilen olgular mevcuttur. Hafif atrofi grubuna dahil olan olgularda en çarpıcı özellik kortikal lenfosit kaybına eşlik eden ve kortekse yıldızlı gök görünümü veren fagositozdur (Resim 1). Kortikal epitelial elemanlar, retiküler çatı genelde düzenli olup, lobüler kollaps ve bağ dokusu artışı mevcut değildir.

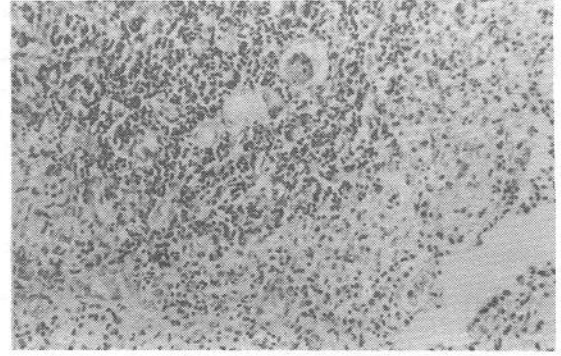
Orta atrofide ise en çarpıcı özellik korteks medulla ayırımında, normalin tersi bir imaj verecek şekilde

Tablo 1. Timus atrofisinde morfolojik özellikler

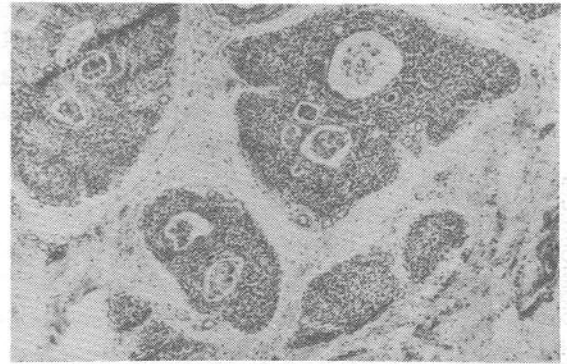
	Hafif Atrofi	Orta Atrofi	Ağır Atrofi
Korteks medulla ayırımında silinme	O/++	++/+++	++++
Lenfosit kaybı	+/++	++/+++	+++ /++++
Epitelial hücre	O/+	O/+++	++++
Retiküler çatı	O/+	O/++	+++ /++++
Bağ dokusu	O	O/+	++/+++
Fagositoz	+/++++	+/+++	O/+
Lobüler kollaps	O/+	O/++	+/++++



Resim 1. Hafif atrofi. Korteks ve kortikomedüller bileşkede yerleşmiş, timusa yıldızlı gök görünümü veren bol fagositler görülmektedir. Lobüler kollaps ve interlobüler bağ dokusu artışı yoktur. Hassal cisimcikleri düzenlidir (HEx80, Ot: 61/86).



Resim 2. Orta atrofi. Kortekste lenfosit kaybı ile görünür hale geçen, ağısı epitelial hücreler görülmektedir. Medulla, korteks ayırımı tersine dönmüştür (HEx200, Ot: 154/87).



Resim 3. Ağır atrofi. Korteks medulla ayırımı seçilememekte, lobüler kollaps belirgindir. Hassal cisimcikleri kistik degenerasyon göstermektedir. Interlobüler bağ dokusu ileri derecede artmıştır (HEx80, Ot: 43/85).

bozulma ile kortikal epitelial hücre ağıının ortaya çıkışıdır.

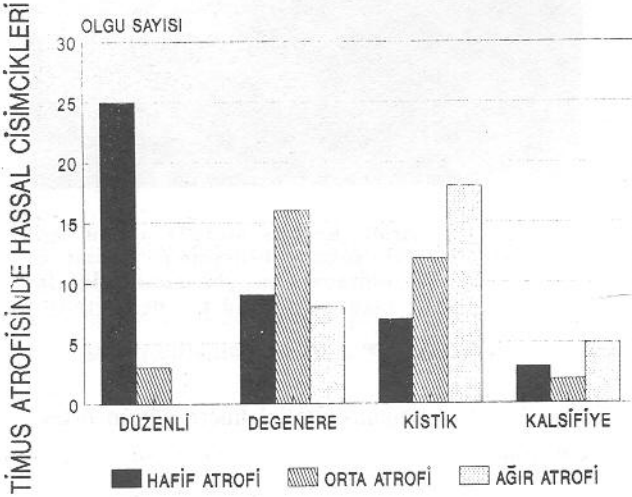
Lobüler kollaps hafif derecede olup, retiküler çatıda bazı olgularda gözlenen hafif lif artışı vardır (Resim 2).

PAS boyasında, korteks makrofajları ve kortikal epitelial hücrelerin sitoplazmalarında PAS (+) granüller mevcuttur.

Ağır atrofide korteks medulla ayırımı tamamen silik olup, bezin tamamını tutan bir lenfosit kaybı vardır. Tüm timusta, işsi epitelial hücre baskınlığı ve retikulum lif artışı ile lobüler kollapsa eşlik eden, interlobüler bağ dokusunda ileri derecede artış gözlenmiştir (Resim 3).

Tablo 2. Olguların fagositik aktivite ve retikulum lif içeriğine göre dağılımı.

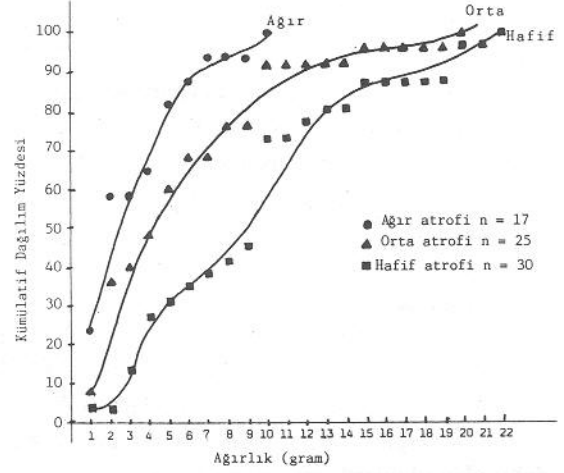
Fagositoz Derecesi	+	****				
	+	***				
	+					
	+					
	+	****	****	***		
	+	****	****	***		
	+	****	*			
	+	****	****	***		
	+	****	****	***		
	+	***	****	*	****	**
	+	****	**	*	***	
	0			****	****	***
				****	***	
				*		
	0	+	++	+++	++++	
	Retikulum lif artışı					



Grafik 1. Aksidental timus atrofisinde Hassal cisimciklerinde görülen değişikliklerin gruplara dağılımı

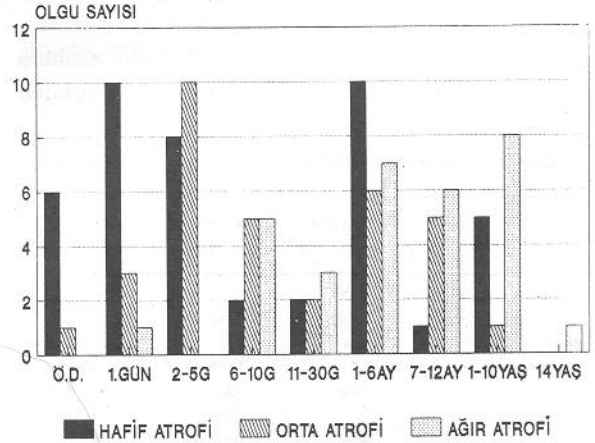
Tüm olgulardaki fagositoz ve retikulum lif artışı incelendiğinde, ikisi arasında ters bir ilişki olduğu saptanmıştır (Tablo 2).

Timus atrofisinden etkilenen Hassal cisimcikleri incelendiğinde hafif, orta ve ağır atrofideki özellikler Grafik 1'de özetlenmiştir. Buna göre, hafif atrofide genellikle düzenli olan cisimcikler, orta atrofide degenerasyon bulguları göstermekte, ağır atrofide ise çoğu kistik hale geçmektedir.



Grafik 2. Timus ağırlıkları için karşılaştırmalı kümülatif dağılım grafiği.

TİMUS ATROFİLİ OLGULARDA ÖLÜM YAŞLARI DAĞILIMI



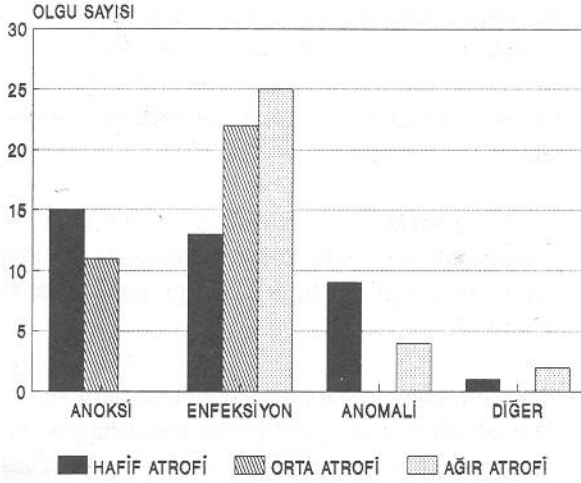
Grafik 3. Timus atrofilili otopsielerde, atrofi derecelerine göre ölüm yaşlarının dağılımı.

Otopsi raporlarından timus ağırlıkları saptanabilen 72 vakanın, hafif, orta ve ağır atrofi için karşılaştırmalı kümülatif dağılımı Grafik 2'de verilmiştir. Timus ağırlığı atrofünün ilerlemesi ile birlikte azalmaktadır.

Olguların atrofi derecelerine göre ölüm yaşı dağılımı Grafik 3'te özetlenmiştir. Ağır atrofi grubunda hiçbir ölü doğum vakası mevcut olmayıp bu vakalar daha ileri yaşlara kaymaktadır. Hafif atrofi grubunda vakaların çoğu ölü doğum ve 1 ayın içinde ölen bebeklerde toplanmaktadır.

Otopsi raporlarına göre ölüm sebepleri belirlenen

TİMUS ATROFİLİ OLGULARDA ÖLÜM SEBEPLERİ



Grafik 4. Timus atrofilili çocuk otopsislerinde belirlenen ölüm sebeplerinin, atrofi gruplarına dağılımı.

olguların atrofi gruplarına dağılımı Grafik 4'de gösterilmiştir. Burada gözlenen hafif atrofide (% 34) anoksinin birinci sebep olduğu, orta (% 67) ve ağır atrofide (% 81) enfeksiyonun öne geçtiğidir.

Tartışma

Timusun stres altında, 24-48 saat gibi kısa bir süre içinde zarara uğrayarak hızla involüsyoner değişiklikler göstermesi ve küçülmesi ilginç olup, bu durum "Aksidental Atrofi", "Aksidental İnvölüsyon", "Prekoks İnvölüsyon" ya da "Stres İnvölüsyonu" olarak adlandırılmaktadır (3,6,7,8,11,12,18). Timusun etkilenmesine yol açacak stres, herhangi bir hastalık, kortikosteroid tedavisi, ışınlanma ya da malnütrisyon gibi sebeplerle ortaya çıkabilir (10,12,13,14,17).

Timusun aksidental atrofisine özgü morfolojik değişikliklerin ayrıntılı bir biçimdeki incelenişini 1967 yılında Henry'nin yaptığı çalışmada görmekteyiz. Henry, yaşları birkaç saat ile 14 yaş arasında değişen 145 olgunun timuslarını inceleyerek, ilk göze çarpan bulgunun korteksdeki lenfosit kaybı olduğunu işaret etmiş ve bu olayı akut lenfoid depleksiyon olarak adlandırmıştır (7). Bu dönem olgularının bazılarında bu kayba paralel bir fagositik aktivite de gözlenmiştir.

Biz de erken dönem atrofi kriterlerini taşıyan, hafif atrofi grubuna aldığımız 44 vakanın hepsinde, lenfolize paralel yıldızlı gök histiyositlerinin ortaya çıkışını gözledik (Resim 1).

Dourov'un da 1974 yılında fareler üzerindeki deneysel çalışmasında, timus atrofisinde gözlediği en erken bulgu, kortikal timositlerde piknoz ve makrofajlarla gerçekleşen fagositozudur. Bu fagositoz 10 saat içinde kortekste sayıca artarak, yıldızlı gök manzarası vermektedir (3,18).

Fagositozun fazla olduğu dönemde, histiyosit sitoplazmalarında PAS (+) granüller olduğu ve bazen bu tür granüllerin kortikal epitelial hücre sitoplazmalarında da görülebileceği belirtilmektedir (3). Biz de PAS boyası uyguladığımızda, yoğunluğu değişen oranlarda, fagosit ve kortikal ağısı epitel hücre sitoplazmalarında, ince tanecikler ya da kaba granüller halinde PAS pozitiflik saptadık.

Bazı yazarlara göre, kortikal epitelial hücrel fagositoz potensi taşımaktadır (4). Bu şekilde hem fagositlerin, hem kortikal ağısı epitelial hücrelerin PAS (+) tanecikler içermesi, bu fagositoz potensinin doğruluğunu göstermektedir. Kristin Henry de bu PAS (+) hücrelerin özellikle involüsyona uğrayan timusta belirginleştiğini bildirerek, bunların özelleşmiş makrofajlar mı, değişmiş epitel hücreleri mi olduğunun tam bilinmediğini ifade etmektedir (6). Dourov, PAS (+) granülleri uzun süren, yıpratıcı bir hastalıktan sonra ölen çocukların timuslarında daha bol olarak gözlendiğini belirlemiştir (3). Bizim PAS (+) granül saptadığımız olgularımızda hastaların klinik takip süreleri bilinmemekle birlikte, otopsi raporlarındaki patolojik tanılardan hemen hepsinde, bazılarında septik şoka kadar giden, çeşitli sistemleri ilgilendiren ağır bir enfeksiyon tablosu mevcuttur.

Normalde, yoğun lenfosit içeriği nedeni ile timusun kortikal epitel ağı görülemez (1). Olgularımızı, lenfolizin başlaması ile yavaş yavaş görünür hale geçen, epitel hücre artışı açısından incelediğimizde, erken dönem atrofide olguların çoğunda (31 olgu, % 70) normal düzenin korunduğunu gözledik. Dourov'un da çalışmasında belirttiği gibi, kortikal timositlerin hemen tamamen ortadan kalkışı ile epitel ağının ortaya çıkışı, orta dönem atrofi bulgusudur. Bu durum, lenfosit içeriği açısından, kortekse göre nispeten zengin hale geçen medullanın koyu renk, korteksin epitelial hücre bolluğu ile açık renk boyanışı ile, tersine dönmüş bir korteks medulla ayırımına yol açar (3,18). Bu tür ters imaj, orta atrofi olgularının %

70'inde (23 olgu) mevcuttu (Resim 2).

Bazı yazarlara göre tersine dönmüş imaj, medulladaki lenfositlerin kortikal yerleşimlerine göre daha dirençli oluşu ile açıklanmaktadır (3,5,9). Bu fark, kortikal timositlerin immatür, medüller timositlerin ise matür oluşundan kaynaklanabilir. Steroidlerin, timositler ve lenfositler üzerindeki etkisi 80'li yıllarda incelenmiştir. Bu etkiler içinde, hücre zararı, hücre metabolizmasının inhibe edilmesi, timositlerin aktivasyonu ve yeniden dağılımı gibi mekanizmalar ileri sürülmüştür (3).

Lenfosit kaybı, hafiften ağıra atrofının derecesi ile belirginleşirken, buna bağlı epitelial hücre artışı da devam ederek, ileri dönem atrofilerde bu hücreler lobülün tamamını oluşturmaktadır (Resim 3). Orta atrofide şekilce etkilenmemiş epitel hücreleri, ağır atrofide iğsi, yer yer rudimenter görünüm almaktadır. Bu değişiklik, ağır atrofide gözlenen lobüller kollaps, çatı çökmesi ve retikulum lif artışı ile açıklanabilir. Ayrıca, ağır atrofi sonunda epitelial hücrelerin de zarara uğraması ve fibrozis bu görünümde rol oynayabilir.

Normal timusta damar duvarları septumlar ve kapsülde gözlenip parankimde rastlanmayan retikulum liflerinin miktar ve dağılımı, aksidental timus atrofilerinde değişmektedir (6,7). Retikulum lifleri, bizim vakalarımızda da olayın ilerlemesi ile artmakta ve bu artış fagositozla ters bir orantı göstermektedir (Tablo 2).

Timusun kendine özgü elemanlarından biri olan, medulla yerleşimli epitelial Hassal cisimcikleri de, ilerleyen atrofiden etkilenmekte ve degenerasyona uğramaktadır (2,6,8,10,12,18). Çatı çökmesi, lobül küçülmesi ve parankim kaybı ile, yanyana gelerek sayı ve sıklıkça artmış gibi gözükken cisimciklerin, polimorf nüveli lökositlerle işgali, Potter'e göre involüsyonun aktif döneminin işaretidir (12). Biz de olgularımızda, Hassal cisimciklerinin lökosit içeriği açısından en zengin dönemin orta atrofi dönemi olduğunu gözledik. Kistik genişlemiş, degenerasyonunu tamamlamış cisimciklerin bol olarak izlendiği ağır atrofide ise polimorflar seyrek olarak izlenmekte idi.

Timus boyut ve ağırlığı normal şartlarda bile, yaş-

tan yaşa, vakadan vakaya büyük değişiklikler göstermektedir (5,15). Ancak yine de makroskopik boyut ve ağırlık atrofi ile ilgili bir fikir vermekte, mikroskopik kriterlerle birlikte destekleyici olmaktadır.

Timus ağırlıklarının, atrofi dönemlerine göre kümülatif dağılım grafiğini incelediğimizde, hafiften ağıra gidildikçe ağırlığın azaldığı görülmektedir (Grafik 2).

Vakaların ölüm yaşlarına bakıldığında, hafif ve orta derecede atrofi grubunda ölüm yaşının daha çok yeni doğan döneminde toplandığı görülmektedir. Özellikle, hafif atrofi grubunda, ölü doğumlar da oldukça sık olarak gözlenmekte olup, burada intrauterin anoksi başlıca sebebi oluşturmaktadır. Ağır atrofi grubunda ise ölü doğum olgusu hiç mevcut olmayıp, ölüm yaşının daha ileri dönemlere kaydığı izlenmektedir (Grafik 3).

Ölüm sebepleri içinde ise (Grafik 4) hafif atrofide anoksi, orta ve ağır atrofide ise enfeksiyonun ön planda olduğu görülmektedir. Atrofinin ileri döneme geçebilmesi için etken altında kişinin uzun süre kalması gereği düşünülmüş olup, anoksideki etkiliminin "akut lenfoid deplasyon"dan öteye gitmediği saptanmıştır.

Timus doku homeostazisi için güzel bir modeldir. Çünkü fizyolojik koşullarda otonom olarak devam eden, hücre ölümü ve hücre yenilenmesi olayları, birbirini izlemektedir. Yaşa bağlı involüsyonda hem hücre çoğalması, hem hücre ölümü azaldığından denge bozulmadan kalmaktadır (16). Bu da timusun yaşam boyunca, azalarak da olsa fonksiyonunu korunduğuna işaret eder. Ancak, hızlanmış bir yaşa bağlı involüsyon olarak da yorumlanan aksidental atrofide bu denge bozulmaktadır.

Yaşa bağlı involüsyon gibi aksidental atrofının de sebebi ve immun sistem üzerindeki etkileri hala tartışmalıdır (3,7,16).

Timus involüsyonu ve atrofide zarara uğrayan hücreleri saptamak için, yeni histoenzimolojik yöntemlere gerek vardır. Pek çok tartışma timik atrofide, özellikle hücre immuniteyi ilgilendiren bir bozukluk olduğunu vurgulamaktadır. Ancak buradaki

kompleks etkileşim henüz açıklığa kavuşmamıştır (3). Bazı açılardan birbiri ile çelişse de, araştırmaların bulgularından ve literatürden çıkarılan ortak nokta, aksidental timus atrofinin büyük bir kısmı ile steroid salınımı ile kontrol altında olan, lenfosit depleyonu ve epitel zararı ile birbiri içine geçmiş, multifaktöryel, sebep ve sonuçları tartışılmaya açık, bir dizi karmaşık olaylar zinciri şeklinde geliştiği yönündedir.

Kaynaklar

1. Beschoner WE, Namnoun JD, Hess AD, Shinn CA, Santos GW: Cyclosporin A and the thymus. *Am J Pathol* 126:487, 1987.
2. Colin LB, Revell PA: Spleen, lymph nodes and immunoreactive tissues. Colin LB (Ed) "Paediatric Pathology", Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1981, s. 535-543.
3. Dourov N: Thymic atrophy and immune deficiency in malnutrition. *Curr Top Pathol* 75:125, 1986.
4. Gaudecker BV: The development of the human thymus microenvironment. *Curr Top Pathol* 75:1, 1986.
5. Griffith RC: Thymus gland, Kissane JM (Ed): "Anderson's Pathology", Vol 2, 8'inci baskı, The CV Mosby Company, St Louis, Toronto, Princeton, 1985, s.1352-1361.
6. Henry K: The thymus gland. Symmers WStC (Ed): "Systemic Pathology, Blood Lymphoreticular System, Thymus" 2'nci baskı, Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York, 1978, s.894-903.
7. Henry L: "Accidental" involution of the human thymus. *J Path Bact* 96:3347, 1968.
8. Joshi VV, Oleske KK, Saatd S, Gadol C, Connor E, Bobila R, Minnefor AB: Thymus biopsy in children with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 110:837, 1986.
9. Levine GD, Rosai J: Thymic hyperplasia and neoplasia: A Review of current concepts. *Human Pathol* 9:495, 1978.
10. Linder J: The thymus gland in secondary immunodeficiency. *Arch Pathol Lab Med* 111:1118, 1987.
11. Lynch RG: Thymus and immune deficiency, Kissane JM (Ed) "Pathology of infancy and childhood", 2'nci baskı, The CV Mosby Company, St. Louis 1975, s.903-916.
12. Potter EL, Craig JM: Thymus and glands of internal secretion. Potter EL (Ed): "Pathology of the Fetus and Infant", 3'ncü baskı, Year Book Medical Publishers Inc, Chicago, 1975, s.317-322.
13. Robbins S, Cotran SR, Cumar V: Thymus, Robbins S (Ed), "Pathologic Basis of Disease", 3'ncü baskı, WB Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Mexico City, Rio De Janeiro, Sydney, Tokyo, 1984, s.1249-1252.
14. Rosenow EC, Hurley BT: Disorders of the thymus. A Review *Arch Intern Med* 144:763, 1984.
15. Smith SM, Ossa-Gomez LJ: A quantitative histologic comparison of the thymus in 100 healthy and diseased adults. *Am J Clin Pathol* 76:657, 1981.
16. Steinmann GG: Changes in the human thymus during aging. *Curr Top Pathol* 75:43, 1986.
17. Stites DP: Disease of the thymus. Wyngaarden JB, Smith LH (Ed), "Cecil Textbook of Medicine", 17'nci baskı, WB Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Mexico City, Rio De Janeiro, Sydney, Tokyo, 1985, s.1889-1980.
18. Wigglesworth JS: Hemopoietic and lymphoreticular systems. Bennington JL (Ed), "Perinatal Pathology", Vol. 15 in the Series of Major Problems in Pathology, WB Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Mexico City, Rio De Janeiro, Sydney, Tokyo 1984, s.410-416.