Timusun Herediter İmmün Yetmezlik Sendromlarındaki Yeri ve Lenfoid Dokunun Histopatolojik Özellikleri

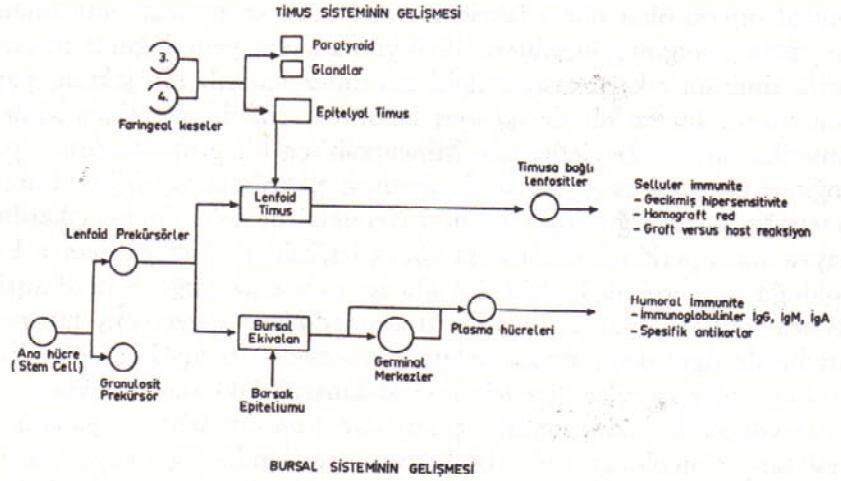
Dr. Keriman Tınaztepe*

1952 yılında Bruton[1] tarafından konjenital agammaglobulunemianın tarifinden bu yana immünoloji dalı büyük gelişmeler göstermiştir. Yeni çeşitli immünolojik hastalıklar bulunmuş bu arada timusun vücut bağışıklığındaki yeride ortaya çıkarılmıştır. 1956 da Glick ve arkadaşları civcivlerde kloaka önünde bulunan ve gastrointestinal sistemin küçük bir lenfoid organı olan bursa fabriciusu çıkararak agammagloblunemianın meydana geldiğini gösterdiler.[2] 1960 yılına kadar yeni doğmuş hayvanlarda timusun çıkarılmasıyla ilgili denemler başarılı bir şekilde yapılamamıştır. Bu tarihlerde iki ayrı laboratuvarda İngiltere'den Miller,[3] Amerika Birleşik Devletlerinde Mineapolis'ten bir grup araştırıcı[4] yeni doğmuş tavşanlarda ve farelerde timusun çıkarılmasını takiben immün yeteneğin bozulduğunu gösterdiler. Neonatal devirde timusu çıkarılmış hayvanların periferik kanlarında küçük lenfositlerin hemen hemen kayboldüğü ve periferik lenfoid dokuda ise sayıca azaldığı gösterilmiştir.[5] Ayrıca bu hayvanların allograftları atamadıkları ve gecikmiş hipersensitivite ile ilgili diğer reaksiyonları göteremedikleri açıklanmıştır. Yani bu hayvanlar kısa bir süre içinde hastalanarak kilo alamamakta ve ölmekteydiler. Bundan sonraki çalışmalar timusun lenfosit yapımı ile ilgili bir yerimi olduğu, yoksa bir hormon aracılığı ile diğer kaynaklardan gelen lenfositlerin farklılaşmasınamı tesir ettiği konularına yönelmiştir. Osoba[6] thymosin adı verilen bir faktörün mecudiyetini gösteren çalışmalar yapmış ve mesela timektomi yapılmış hayvanlarda milipor kaplar (hücrelerin geçmesini önleyen fakat salgıları geçiren) içine konmuş timus parçacıklarının reemplantasyonunun immünolojik fonksiyonunu

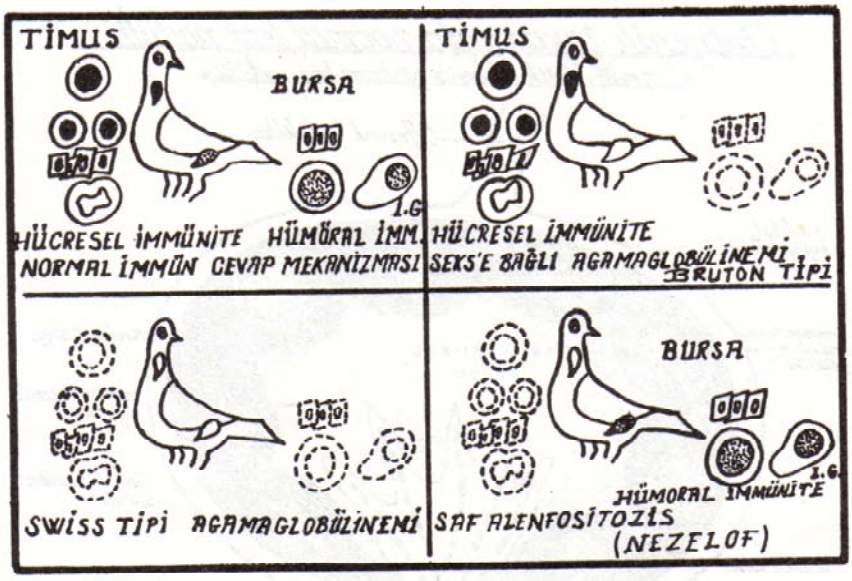
* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Pediatri Profesörü ve Pediatrik Patolojist.

geri getirdiğini göstermiştir. Timusun fonksiyonuna değin bu öncü ve temel çalışmaları teyid eden, tamamlayan ve açıklığa kavuşturan pek çok araştırmalar birbirini takib etmiştir. Bu gün artık insanlarda da çeşitli hayvan türlerinde olduğu gibi immünolojik sistemin iki yönlü olduğu anlaşılmış bulunmaktadır.[7] Bunlardan birincisi küçük lenfositleri ilgilendiren ve timusun aracılığına ihtiyaç gösteren sistemdir ki hücresel immünite adını almıştır. Gecikmiş hipersansitivite reaksiyonları, dokuların reddi ve greft versus host reaksiyonları ile ilgili olaylar bu sistemin kontrolu altındadır. Hümoral immünite olarak adlandırılan ikinci sistem ise büyük lenfositleri ve plazma hücrelerini ilgilendirmekte ve söz konusu hücrelerin farklılaşması civcivlerde bursa fabricius aracılığı ile insanlarda ise sindirim kanalı lenfoid dokusu (Tonsil, peyer plakları, apendiks) aracılığı ile yapılmaktadır. (Her ne kadar kuşlardaki bursa fabricius yerini tutan lenfoid dokunun insanlardaki tam karşılığı gösterilmemişse de barsaklardaki peyer plaklarının bu görevi yaptığı söz konusudur.) Bu ikinci sistemin immün mekanizmadaki fonksiyonları arasında immünogloblünlerin yapımı yani spesifik antikorların imal edilmeleri en başta gelmektedir. (Tablo I) Bu düşünce şekline göre her iki sistemi birden tutan hastalıklarda teorik olarak defektin ana hücreleri (stem cell'i)

TABLO I



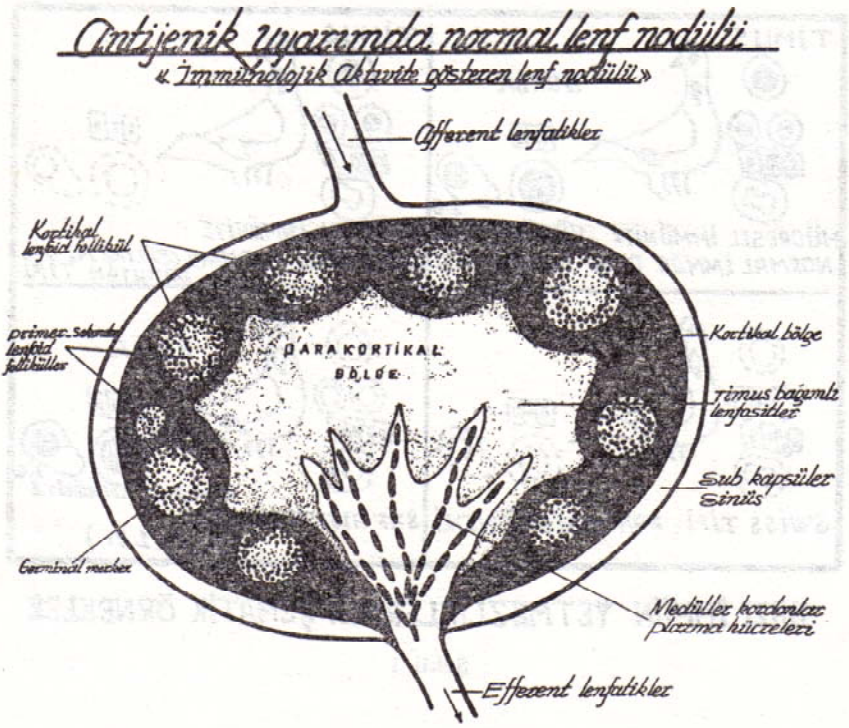
tuttuğu, yani lenfoid doku ana hücrelerinin henüz timus veya barsak lenfoid dokusu yoluyla farklılaşmadan afetzede olduğu düşünülmektedir. Bu sistemleri tek olarak tutan hastalıklar yanında her iki sistemin müşterek defekti ile çeşitli immün yetmezlik antiteleri tarif edilmiştir.[8, 9] Timus displazisi, civcivlerde kuluçka devrinde timusun ve bursa fabricius'un birlikte çıkarılması ile meydana gelen antitenin klinikteki herediter şekline tekabül eder. (Şekil 1).



BAZI İMMÜN YETMEZLİKLERDEN ŞEMATİK ÖRNEKLER

Şekil 1

Timus displazisi vakalarındaki santral ve periferik lenfoid dokunun histopatolojik özelliklerine geçmeden önce normal timus ve lenf nodülünden kısaca bahsetmek istiyorum. Hücresel immün yeteneği gösterebilecek hücrelerin veya immünoglobülün salgılayabilecek hücrelerin diferansiye olduğu lenfoid doku bölgelerine santral lenfoid organ adı verilir.[10] Bazıları buna primer lenfoid organda demektedir. Periferdeki belirgin immün cevabın gerçekleştirdiği lenfoid doku bölgelerine de periferik lenfoid doku denir. Periferik lenfoid dokuyu lenf nodulleri dalak, gastrointestinal sistem ve solunum yollarındaki lenfosit toplulukları oluşturur. Burada 2 tip lenfosit bulunurki bunlardan biri uzun ömürlü "(2 sene süreli veya belkide hayat boyu) ve timusa bağımlı olan yukarda bahsettiğimiz küçük lenfositler, diğeri ise büyük lenfositlerle plazma hücreleridir. Bu sonuncunun subselluler morfolojik özellikleri ise belirgin sitoplasmik ribozom, endoplazmik retikülüm göstermeleridir. Şekil 2 de bir lenf nodülünde timusa bağımlı olmayan lenfositlerin özel yerleşim bölgeleri şematize edilmiştir. Korteks altındaki parakortikal bölge'de timusa bağımlı lenfositler yerleşir. Korteksteki lenfoid folliküller'in sayısı ve hacmi ise lenf nodülünün aktivitesini yansıtır. Lenfoid folliküller ve plaz ma hücreleri ile yabancı antijenlere karşı özgül immünolojik cevap sağlanır.



Şekil 2

Epitelial timus 3. ve 4. farengeal kesenin ventral kısmından teşekkül eder ve intra uterin hayatın 7. ve 10. haftalarında boyundan aşağı doğru inerek mediastinumun ön ve üst kısmında yer alır. 8. haftaya doğru Hassal korpüskülleri belirir. Hemen bunu takiben bazılarının timosit diye adlandırdığı küçük lenfositler görülür. Mikroskobik muayenede normal timus lobüllerden meydana gelmiştir. Her bir lobül dışta korteks içte medülla kısmını ihtiva eder. Kortekste kesif bir şekilde küçük lenfositler bulunur. Medullada soluk sitoplazmalı uzun veya oval nukleuslu retiküler hücreler, seyrek bir şekilde serpilmiş lenfositler, makrofajlar karakteristik Hassal korpüskülleri bulunur. Santral lenfoid doku olan timus lenf nodülünden farklı periferik sinus, meduller sinus ve germinal merkez göstermez. Timus bezindeki lenfositlerin orijini konusunda fikir birliği mevcut değildir. Bilindiği gibi gerek insanlarda ve gerekse hayvan türlerinde timus bezi en yüksek mitotik aktivitenin görüldüğü yerdir. Söz konusu hücrelerin timusta ne maksatla bu kadar fazla bölünme göster diği bilinmemekle beraber bunların aslında timus orijinli olmadıkları fakat başka yerlerden bu beze geldikleri süratle bölünüp immünolojik yetenek kazandıklarını gösteren belirtiler vardır. Dukor[11] ve arkadaşları

gene Ford ve Micklemin[12] çalışmaları bunların kemik iliğinden geldiğini göstermektedir. Bu lenfositler mütakiben timustan ayrılıp lenf bezlerin subkortikal bölgelerinde yerleşmektedir.

Timusun, immünolojik yeteneğin gelişmesindeki merkezi fonksiyonu konjenital ve herediter timus yetersizliklerinde ciddi bir şekilde bozulmuştur. Bunlar iyi tanımlanmış hastalık antiteleri olup herediter timus displazileri adı altında toplanır.[8, 13] Timus displazilerinin gerek heredite ve gerekse bazı klinik özelliklerine göre çeşitli klinik formları tarif edilmiştir. (Tablo II) Hümoral ve hücresel immün yetmezliğin beraber bulunduğu bu hastalarda gelişme geriliği ishal ve sık tekrarlayan ağır seyreden virus mantar ve bakteri infeksiyonları müşterek klinik bulgulardır. Bu çocuklarda virülansı düşük piyojenik mikro organizmalarla hayatın ilk bir kaç ayında öldürücü ciddi enfeksiyonlar gelişir. Az bir kısmında enfeksiyonlar biraz gecikebilir. Vakalar psödömonas, kandidiyasiz, kızamık gibi veya diğer düşük virülanslı patojenlerin meydana getirdiği enfeksiyonlarla kaybedilirler. Kızamık infeksiyonu tipik deri döküntüsü yapmaz ve teşhisi güçleşir. Dev hücreli pnömoni teşekkül eder. Sık sık otitis media menenjit ve septisemi görülür. Kandida ile meydana gelen mukokutanöz enfeksiyonlar sıktır ve bu hastalığın belirtisi olarak alınabilir. Bu bebeklerin büyük bir kısmı iatrojenik olarak mesela çiçek aşısı[14] veya BCG[15] aşılaması veya doku uyuşmazlığı bulunan canlı lenfosit ihtiva eden kan transfuzyonunu takiben ölürler. Lenfopenisi olan herhangi bir hastada hücresel immün yetmezlik ekarte edilinceye kadar taze kan tranfüzyonu yapılan durumlarda fatal graft-versus-host reaksiyonu gelişir.[16, 17] Transfüzyonun 7. veya 10. gününde yüksek ateş morbiliform döküntü hepatosplenomegali, ishal anemi ve neticede pansi-

TABLO II

Timusun Gelişme Bozukluğuna Bağlı Immün Yetmezlik Sendromları

I. Herediter Timus Displazileri

1. Retiküler disgenezis (lenfopenik alökositozis)
2. Swiss tipi agammaglobolünemi (otozomal ressesif lenfopenik agammagloblünemi)
3. Timik alenfoplazi (Sekse bağlı ressesif agammagloblünemi)
4. Nezelof Sendromu (Lenfopeni ve normal gammagloblünemi veya disgammaglobblünemi)
5. Herediter ataxia telangiectasia
6. Wiskott-Aldrich Sendromu
7. Kısa ekstremiteli cücelik (diskondroplazi gösteren)

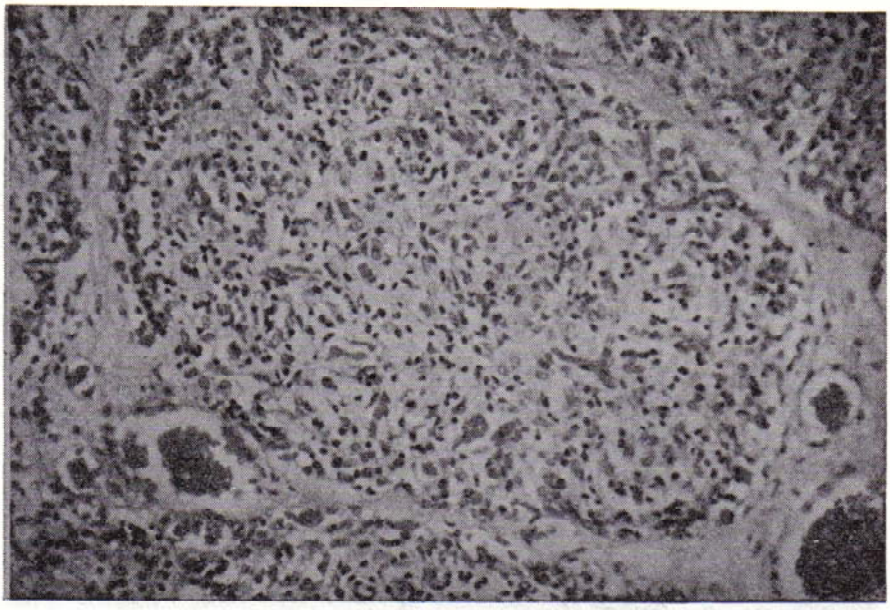
II. Timusun Konjenital Aplazia'sı

1. Di-George Sendromu (III. ve IV. farengeal kese sendromu)
2. Parsial Di-George sendromu

topeni ve ölüm görülür. Tanı bakımından bu hastalar çalışıldığı zaman hümoral ve hücresel immün yetmezliklerin kombine şeklindeki bulguları verirler. Immün globulinler çok düşük veya yoktur. (Ancak Nezefof sendromu gösterenlerde normal bulunabilir.) Antikor yapımı yoktur. Gecikmiş hipersansivite reaksiyonları negatifdir. Allojenik donörden yapılan deri greftlerini reddedemezler. Bu hastalığın patogenezi hem Bruton tipi agammaglobulinemiden hemde Di George Sendromundan farklıdır. En kuvvetli görüş immünoblast ana hücre düzeyindeki bir eksikliktir. Bunu bu hastalarda başarı ile gerçekleştirilen immünolojik rekonstitüsyon sonuçlarıda göstermiştir.[18]

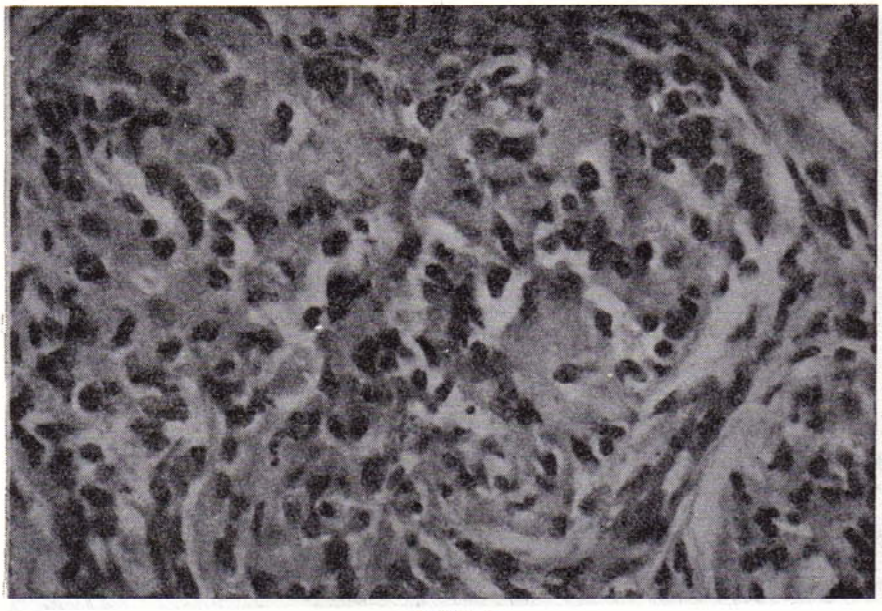
Patolojik muayenede[19-21] timus normalde beklenen yerleşimin daha üstünde bulunur. İleri derecede küçüktür. Genellikle 2 gm. ın altındadır. Kortex ve medülla ayrımı yoktur. Hassal korpüskülleri ya tamamen yoktur veya çok nadiren ve abortif şekillerine rastlanabilir. Küçük lenfositler seyrektir. Esas yapıyı epitelyal veya sinsitiyal hücrelerin meydana getirdiği asiner ve alveoler bir yapı teşkil eder. Lobuller küçüktür. Bu timustlarda PAS pozitif granüller ihtiva eden geniş stoplazmalı histiosit tipi hücrelerde görülmüştür. Bu hücrelerin timusdaki lenfositlerin gelişmesi için iyi bir ortam mı meydana getirdiği ve PAS pozitif inklüzyonların hümoral bir yolla veya komşuluk yolu ile lenfopoesisi tenbihmi ettiği tartışma konusu olmuştur. Periferik lenfoid dokudaki patolojik değişikliklere gelince genel olarak lenf nodlarında germinal merkezler bulunmaz ve parafolliküler bölge sadece stromadan ibarettir. Barsak lenfoid dokusu azalmış, dalaktada follikül teşekkülü olamamıştır. Bununla beraber gerek literatürde yapılan çalışmalar ve gerekse kişisel tecrübemizle her zaman periferik lenfoid doku değişikliğinin yukarda bahsettiğimiz şekilde olmadığı söylenebilir. Dolayısıyla dalakta germinal merkez ve follikül olan veya peyer plakları ve plazma hücrelerinin bulunduğu vakalarda vardır. (Şekil 3-11).

Memleketimizden timus displazileri bildirilmiştir.[22, 23] Tablo III de Hacettepe Çocuk Hastahanesinde 6 yıllık sürede (1968-1973 yıllarında) post-mortem muayene sonucu tanı almış 22 vak'anın genel klinik ve patolojik bulguları görülmektedir. Hastanemize, bilhassa hasta bebeklerin geldiği ve memleketimizde akraba evlenmelerinin sıklığı nedeniyle post-mortem çalışmamızda % 5 nisbeti gibi yüksekçe bir rakam bulunmuştur. İngiltere'den Berry'nin yapmış olduğu çalışmada ise timus displazilerinin post-mortem nisbeti ise % 2 olarak bildirilmiştir.[20] Memleketimizde de bu vakaların erken yaşta hayatta iken teşhis edilip immünolojik rekonstitusyonunun gerçekleştirilmesini ummaktayız.



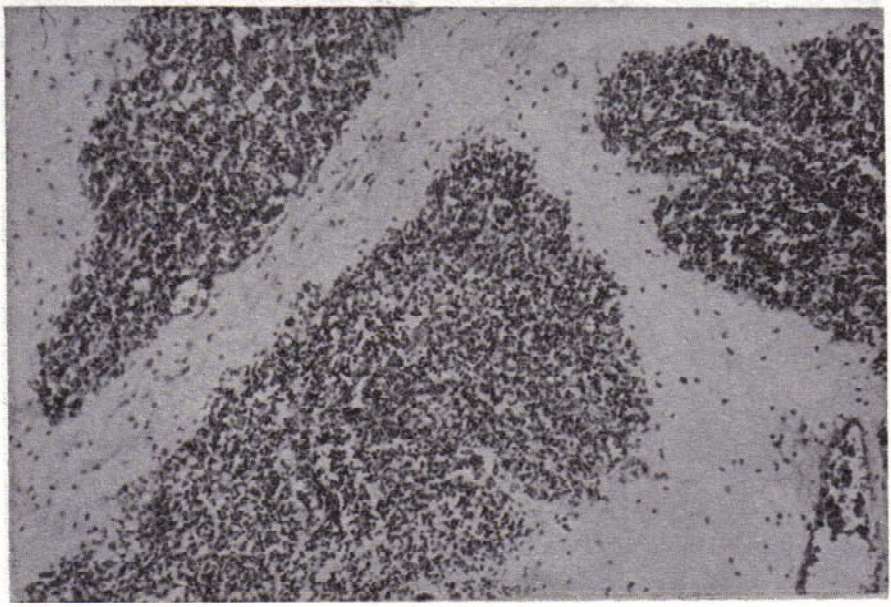
Şekil 3

Timus Displazisi: (Swiss tipi agamaglobulinemia'da)Korteks ve medulla ayırımı kaybolmuş bir lobülde Hassal korpüsküllcri görülmüyor. Tek tük lenfositler yıldızlı gece (Van Gogh Timusu) görünümü vermektedir. (Hematoxylen-eosin X130)



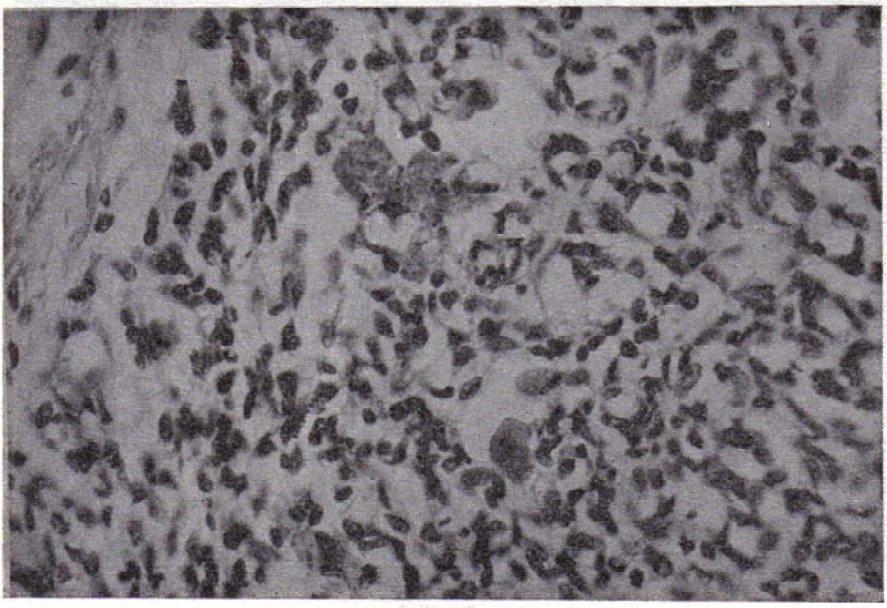
Şekil 4

Timus Displazisi (Timik alenfoplazi): Büyük büyütmede timus lobülünde, lenfositler yok, epitelyal iğsi hücreler görülüyor. (Hematoxylen-eosin X480)



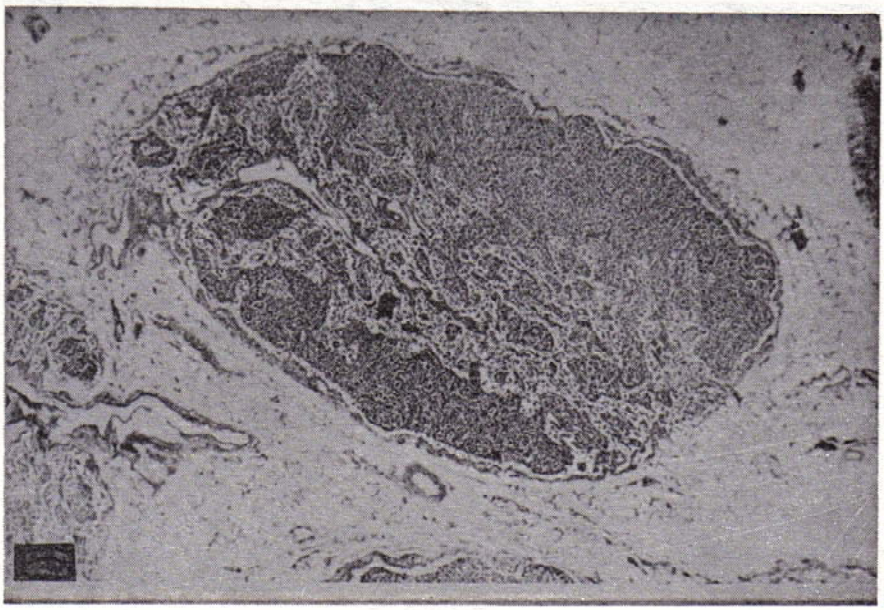
Şekil 5

Timus Displazisi (Nezelof Sendromu): Lobüllerde korteks ve medulla ayırımı kaybolmuş, Hassal korpüskülleri yok, lobüller arası bağ dokusu genç görünümde. (Hematoxylen- eosin X100)



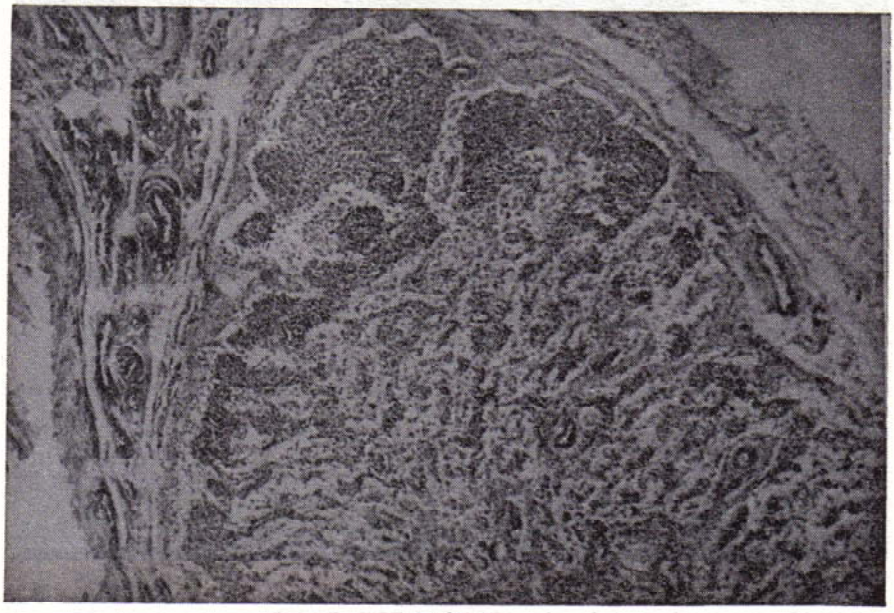
Şekil 6

Timus Displazisi: İğsi nükleuslu epitelyal hücreler arasında serpili geniş sitoplazmalı PAS pozitif granüllü hücreler. (PAS X250)



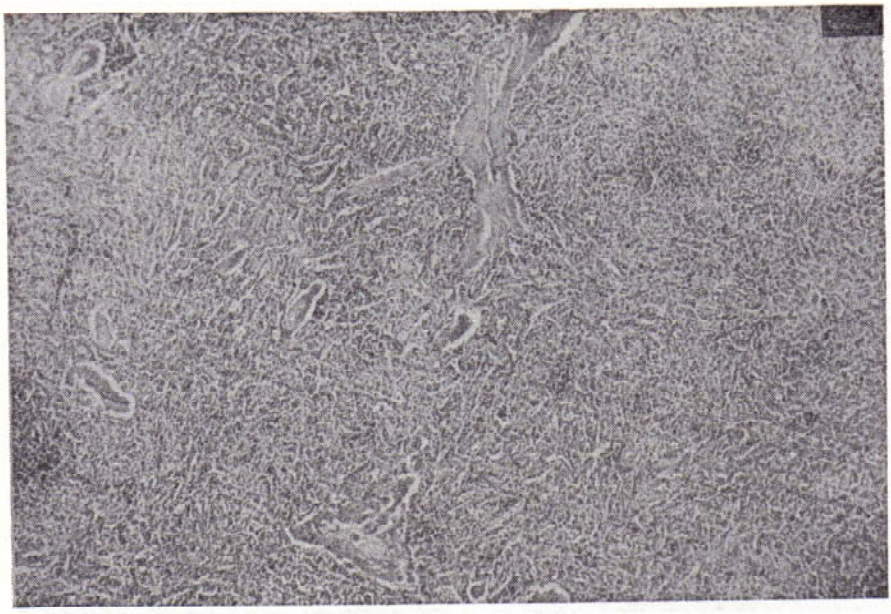
Şekil 7

Timus Displazisi (Swiss tipinde): Hipoplastik lenf nodülü. Follikül ve germinal merkez yok. Parakortikal bölge lenfositten çok fakir. (Hematoxylen-eosin X25)



Şekil 8

Bir evvelki lenf nodülünün daha büyük büyütmesi. (Hematoxylen-eosin X60)



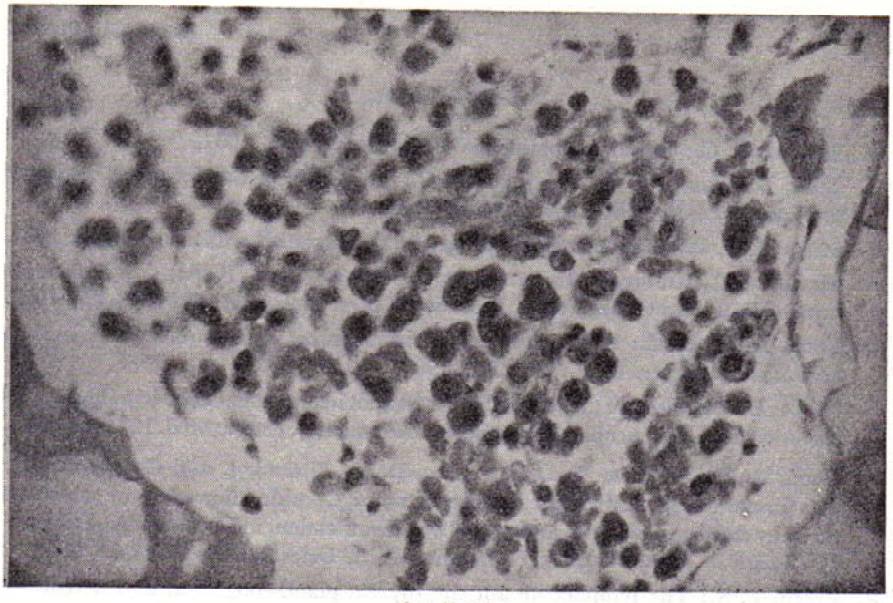
Şekil 9

Dalak: Follikül yok, lenfositler azalmış. (Swiss tipi Timik Displazide) (Hematoxylen-eosin X60)



Şekil 10

Dalak: Nezelof Sendromunda abortif lenfoid follikül teşekkülü (Hematoxylen-eosin X130)



Şekil 11

Kemik iliği: GVH Reaksiyonu gelişmiş Swiss tipi timus displazisinden Plasmositoid hücreler. (Hematoxylen-eosin X640)

TABLO III

Timus Displazisi (22 vaka) Genel Klinik-Patolojik Bulgular

Aile hikâyesi		14 vaka
Şikâyet	1. Ateş	10 vaka
	2. Öksürük	7 vaka
	3. İshal	12 vaka
	4. Gelişme geriliği	10 vaka
Anemi		17 vaka
	Lenfopeni	10 vaka
	Nötropeni (Periyodik)	1 vaka
GVH Reaksiyonu*		3 vaka
Assosiye hastalıklar:		
I. İnfeksiyon	1. Viral (CMI Hast. ve Dev hücreli pnömoni)	9 vaka
	2. Fungal (Monilia, kriptokok)	4 vaka
	3. Bakteryel	14 vaka
	4. Parazitik (Toxoplazmosis)	1 vaka
I. Lösemi		1 vaka
III. Serebro-Hepato-Renal Sendrom		1 vaka
IV. Diskondroplazi		1 vaka

*: Graft-versus-host reaksiyonu.

**: Sitomegalik inklüzyon hastalığı.

KAYNAKLAR

1. Bruton, O. C.: Agammagloblinemia Pediatrics **9:** 722, 1952.
2. Glick, B., Chang, T. S., and Jaap, R. C.: The bursa of Fabricius and antibody prodution. Poultry Sci., **35:** 224-225, 1956.
3. Miller, J. A. P.: Immonological function of the thymus Lancet **2:** 748-749, 1961.
4. Martinez, C., Kersey, J., Papermaster, B. W., and Good, R. A.: skin homograft surnivel in thymectomized mice. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., **109:** 193-196, 1962.
5. Good, R. A., et al.: Role of thymus in development of immunologic in rabbits and mice. J. Exper. Med. **116:** 773, 1962.
6. Osoba, D. The effects of thymus and other lymphoid organs enclosed in millipore diffusion chambers on neonatally thymectomised mice. J. Exper. Med. **122:** 633, 1965.
7. Good, R. A., Peterson, R. D. A., Perey, D. Y., Finstad, J. and Cooper, M. D: The Immunologic Deficiency Disease of man: Consideration of some questions asked by these patients with and attempt at classification, in Immunologic Deficiency Disease in Man, National Foundation Brith Defects Series **4:** 17-39, 1968.
8. Rosen, F. S.: The lymphocyte ant the thymus gland-congenital and hereditary abnormalities, New, Erg Med. **279:** 643, 1968.
9. Cottier, H., Bürki, K., Hess, M. W., Hössöng, A: Pathological Considerations of Immunologic Deficiency Disease in Man, İn Immunological Deficiency Disease in Man, National Foundation-Birth Defects Series **4:** 152, 1968.
10. Good, R. A., Gabrielsen, A. E., Petreson, R. D. A., Finstad, J., and Cooper M. D.: development of the central and peripheral lymphoid tissue-ontogenetic and phylogenetic considerations. In Wolstenholme, G. E. W., and porter.,: Thymus: Experimental and clinical studies. CIBA Foundation Symposium on the thymus and Autoimmune disease, 1966, sayfa 181-206.
11. Dukor, P., Miller, J. F. A. P., House, W. and Allman V.: Regeneration of thymus grafts. I. Histological and cytological aspects, Transplantation **3:** 639, 1965.
12. Ford, C. E. and Micklem, H. S.: the thymus and lymph-nodes in radiation chimaeras. Lancet **1:** 359, 1963.
13. Hoyer, J. R. Cooper, M. D., Gabrielsen, A. E., and Good, R. A.: Lymphopenic deficiency disease. Medicine **47:** 201, 1968.
14. Fulginiti, V. A., Kempe, C. H., Hathaway, W. E., Pearman, D. S., Sieber Jr O. F., Eller, J. J., Robinson, A.: Progressive vaccinia in immunologically deficien individuals. in Immunological deficiency disease of man, National Foundation-Birth Defects Series **4:** 129-151, 1968.
15. Carlgren, L. E., Hansson, C. G., Henricsson, L. and Wahlen, P.: Fatal BCG infection in an infant with congenital lymphoctopenic agammaglobulinemia. Acta. Paediat. Scand. **55:** 636, 1966.
16. Hathaway, W. E. Brangle, R. W., Nelson, T. L., and Roeckel, I. E.: Aplastic anemia and alymphocytosis in an infant with hypogammaglobluneмia, graft-versus-host reaction J. Pediat., **68:** 713, 1966.
17. Miller, M. E: Thymic dysplasia (Swiss agammagloblunemia) I. Graft versus host reaction following bone marrow tranfusion. J. Pediat. **70:** 730, 1967.
18. Gatti, R. A., Mevwissen, H. J., Allen, H. D., Hong, R., and Good, R.,: Immunolo. gic reconstitution of sex-linked lymphogenic immunologic deficiency, Lancet, **2:** 1366-1369, 1968.

19. Cottier, H., Bürki, K., Hess, M. W. Hössög, A.: Pathological Considerations of ımmunologic Deficiency Disease İn Man, in National Foundation-Birth Defects Series **4**: 152. 168, 1968.

20. Berry, C. L. and Thompson, E. N. Clinico-pathological study of thymic dysplasia Arch. Dis. Cluld. **43**: 579, 1968.

21. Lawlor, G. J., Ammon, A. J., William, C., W., Stephen, H. L. F., Bilstrom, D., and Stiehm, E. R.: The syndrome of cellular immunodeficiency with immunoglobulins, J. Pediat. **84**: 183-191, 1974.

22. Tınaztepe, K ve arkadaşları: Herediter Timus Displazisi ve hücresel immunite. Çocuk Sağlığı ve Hast. Dergisi **12**: 57, 1968.

23. Say, B, Tınaztepe, B, Tınaztepe, K. Kıran, O,: Thymic dysplasia associated with dyschondroplasia in an Infant Am. J. Drs. Child **123**: 240, 1972.