

Konjenital Kalp Hastalıklarında Timusun Histopatolojik İncelenmesi

Erdener Özer*, Cüneyt Narin**, Özden Anal***, Öztekin Oto**

Özet: Bu çalışmanın amacı konjenital kalp hastalıkları nedeniyle yapılan operasyonlarda eksize edilen timus materyalindeki histolojik değişiklikleri ve bu değişikliklerle kardiyak anomalinin tipi ve operasyon yaşı arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Çalışma, konjenital kalp hastalığı olan 25 kişi üzerinde yapılmıştır. Çeşitli stres atakları sonucu timusta; apoptotik kortikal timositlerin makrofajlar tarafından fagositozuna bağlı yıldızlı gök manzarası, Hassal korpuskül değişiklikleri ve kortikomedüller ayırımının ortadan kalkması gibi histolojik bulgular gözlemlendi. Olguların %48'inde medullada görülen Hassal korpuskül değişiklikleri ile kardiyak anomali tipi arasında istatistiksel ilişki gözlemlenmiştir. Olguların %64'ünde kortekste yıldızlı gök manzarası ve %36'sında kortikomedüller bileşkenin silinmesi gözlemlenmiş ve bu bulguların operasyon yaşı ile istatistiksel olarak ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu durumun artan sayıda stres ataklarının sonucu sekrete edilen glikokortikoidin timositler üzerine etkisi sonucu geliştiği bilindiğinden, konjenital kalp hastalıklı çocuklarda timusta lenfopoezin anlamlı derecede etkilendiği düşünülmektedir. Sonuç olarak, konjenital kalp anomalili çocuklarda timosit kaybının artışı gösteren histolojik bulgular, hücrel ve dolayısıyla humoral immünite gelişiminin etkilendiğini destekler niteliktedir.

Anahtar kelimeler: Timus, konjenital kalp hastalığı, involüsyon, histoloji, hassal korpuskülü

Timus, lenfoid ve epitelyal elemanlardan oluşan ve makrofajlar, mezenkimal elemanlar, nöroendokrin hücreler ve germ hücreleri içeren bir organdır (1). Olgun timusun anatomik bölümlerinin oluşmasında epitelyal ve mezenkimal hücreler arasındaki etkileşimin rolü vardır. Timusun hücrel elemanlarının immuno-histokimyasal profili konusunda pekçok çalışma yapılmasına karşın timus lezyonlarının tanısı büyük oranda ışık mikroskopu düzeyinde konulur (2).

Timus, yenidoğan döneminden itibaren vücudun diğer organlarına oranla daha yavaş büyüme göstererek puberte döneminde maksimum ağırlığına ulaşır. Daha sonra yıllarca süren fizyolojik bir involüsyon gösterir ve sonuçta atrofik değişiklikler gelişir. Timus involüsyonu çeşitli stres hallerinde hızlanmakta ve timusun histolojik yapısında değişikliklere yol açmaktadır. Timusta, stresin erken dönemlerinde kortikal timositlerin apoptosisi ve makrofajlar tarafından fagositozu ile ortaya çıkan yıldızlı gök manzarası, daha geç dönemlerinde ise Hassal korpuskülü değişiklikleri ve kortikomedüller bileşkenin ortadan kalkması ile karakterize histolojik değişiklikler gözlenir (3-6).

*Dokuz Eylül Üniv. Tıp Fakültesi, Patoloji ABD, İzmir

**Dokuz Eylül Üniv. Tıp Fak., Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi ABD, İnciraltı-İzmir

***Dokuz Eylül Üniv. Tıp Fak., Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, İnciraltı-İzmir

Yazışma adresi: Yrd.Doç.Dr. Erdener ÖZER

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD
İnciraltı- 35340 İzmir

Çocukluk çağındaki konjenital kalp hastalıkları; hipoksi, pulmoner hipertansiyon, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, beslenme yetersizliği ve büyüme geriliği gibi kronik stres durumlarına yol açar. Bu çalışmada, konjenital kalp hastalıkları nedeniyle yapılan cerrahi düzeltme operasyonlarında subtotal eksize edilen timus materyallerinde timusun histopatolojik incelemesi yapılarak ortaya çıkan histolojik değişikliklerle kardiyak anomalilerin şiddeti arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda, Ocak 1997-Aralık 1997 tarihleri arasında konjenital kalp hastalığı nedeniyle opere olan 25 olguyu kapsamaktadır (Tablo I). Olguların 18'i (%72) erkek, 7'si (%28) kız olup, operasyon yaşı 1 ile 12 yaş arasında değişmektedir (ortalama 5.5±3.0). Konjenital kalp hastalığındaki major kardiyak anomali, 11 olguda (%44) Fallot Tetralojisi, 9 olguda (%36) ventriküler septal defekt (VSD), iki olguda aort stenozu, birer olguda atrial septal defekt, büyük damar transpozisyonu ve mitral yetmezlik olarak belirlendi. Olgularda konjenital timik defekte yol açan bilinen bir sendrom saptanmadı.

Tüm olgulara ait parsiyel timektomi materyallerinin Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda histopatolojik incelenmesi yapıldı. Materyaller en az 5 g, en fazla 25 g, ortalama 14.6 g idi.

Dokular %10 formalinde 24 saat fikse edildikten sonra, en geniş yüzünü içeren örnek doku işlemine alındı ve Hematoksilen-Eozin ile boyalı kesitlerde morfolojik değişiklikler incelendi. Morfolojik olarak kortekste yıldızlı gök manzarasının varlığı, kortikomedüller bileşkenin silinmesi ve medullada Hassal korpuskül değişiklikleri (kalabalıklaşma, kistik gelişim ve keratinizasyon) araştırıldı.

Tablo I. Olgulara ait klinik bilgilerin dökümü.

Major Kardiyak Patoloji Oranı	Olgu Sayısı	Yaş (Ortalama)	Kız/Erkek
Fallot tetralojisi	9	5.0	2/9
Ventriküler septal defekt	11	5.3	3/6
Diğer*	5	6.9	2/3
Toplam	25	5.5	7/18

* Büyük damar transpozisyonu, aort stenozu (2), mitral yetmezlik, atrial septal defekt

Tablo II. Timektomi materyallerine ait histopatolojik bulgular.

	Olgu Sayısı (%)
Yıldızlı gök manzarası	16 (%64)
Hassal korpuskül değişiklikleri	12 (%48)
Kortikomedüller silinme	9 (%36)

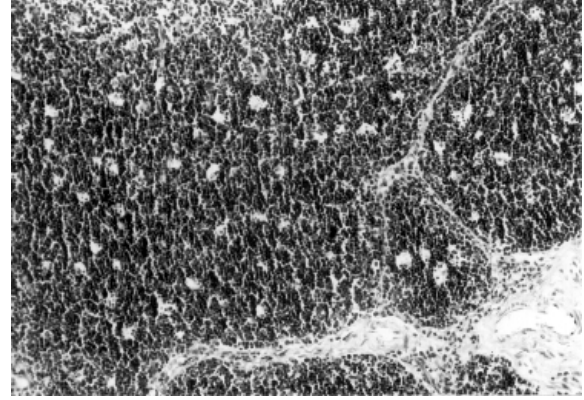
Timusta gözlenen morfolojik değişiklikler ile operasyon yaşı ve kardiyak morfolojik anomalinin tipi arasındaki istatistiksel ilişki araştırıldı. Bu amaçla SPSS (Statistical Package for Social Sciences) bilgisayar programında morfolojik değişiklikler ile operasyon yaşı arasındaki ilişki independent samples t testi ile, kardiyak anomali tipi ile arasındaki ilişki ise ki-kare testi ile değerlendirildi.

Bulgular

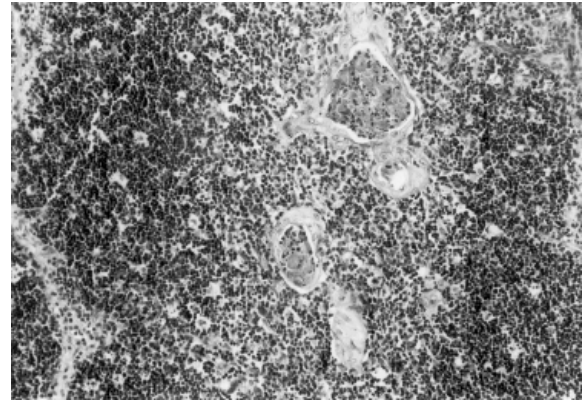
Histomorfolojik inceleme sonucunda 16 olguda (%64) kortekste yıldızlı gök manzarası izlendi (Resim 1). Bu olgularda ortalama yaş 6.5 idi. Yaş ile bu histolojik bulgu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemlendi ($p=0.021$, bağımsız değişkenler için t-testi). Bu grupta 8 olgu (%50) Fallot Tetralojisi, 6 olgu (%37) VSD nedeniyle opere olmuştu. Kardiyak anomali ile bu histolojik bulgu arasında istatistiksel anlamlı ilişki yoktu ($p=0.53$, ki-kare testi).

Hassal korpuskülü değişikliklerinin tümü 12 olguda (%48) gözlemlendi (Resim 2). Bu olgularda ortalama yaş 6.7 idi ve yaş ile bu bulgu arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0.063$, bağımsız değişkenler için t-testi). Bu grupta 9 olguya (%75)

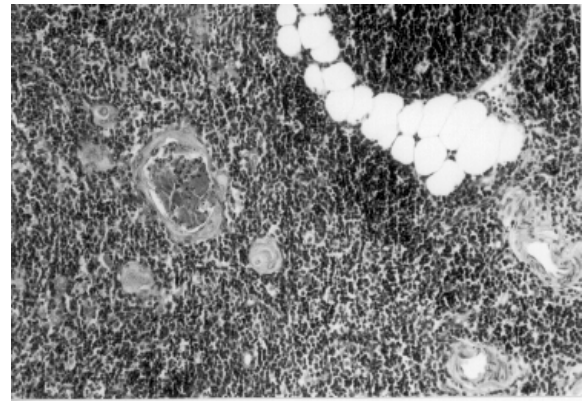
Fallot Tetralojisi tanısı nedeniyle cerrahi girişim yapılmıştı. Kardiyak anomali ile bu bulgu arasında istatistiksel ilişki izlendi ($p=0.004$, ki-kare testi).



Resim 1. Timusa ait histolojik kesitlerde kortekste izlenen yıldızlı gök manzarası. Hematoksilen Eosin x 40.



Resim 2. Hassal korpuskülü değişiklikleri; sayıca artma (kalabalıklaşma), kistik değişiklikler ve keratinizasyon. Hematoksilen Eosin x 200.



Resim 3. Kortikomedüller bileşkede silinme, Hassal korpuskülü değişiklikleri ve adipöz doku infiltrasyonu. Hematoksilen Eosin x 200.

Kortikomedüller bileşkenin silinmesi 9 olguda (%36) görüldü (Resim 3). Bu olgularda ortalama yaş 7.8 idi ve kortikomedüller bileşkenin silinmesi ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı ($p=0.002$, bağımsız değişkenler için t-testi). Bu grupta 6 olgu (%66)

Fallot Tetralojisi, 2 olgu (%22) ise VSD tanısı almıştı. Ancak istatistiksel olarak kardiyak morfoloji ile bu bulgu arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0.10$, ki-kare testi).

Tartışma

Konjenital kalp anomalileri ve timus displazilerinin birlikte olduğu velokardiofasial sendrom, Down sendromu gibi immun yetersizlik sendromları tanımlanmıştır. Bunların dışında yalnızca konjenital kalp anomalisi olan çocuklarda çeşitli etkenler enfeksiyona yatkınlığını artırmaktadır (7,8).

Bu çalışmada timusun mikroanatomisinin bozulduğunun gösterilmesi olgularda T hücre olgunlaşmasının etkilendiğini işaret etmektedir. Hipoksinin ağır seyrettiği major kardiyak anomalilerden Fallot tetralojisine sahip olgularda Hassal korpuskül değişiklikleri ve kortikomedüller bileşke silinmesi diğer hastalıklara göre çok sık gözlenmiştir.

Timusta lenfopozezi en fazla etkileyen faktörlerin başında adrenal kortikosteroidler gelmektedir (2). Timusta stres sonrası gözlenen histolojik değişikliklerden yıldızlı gök manzarası; hipoksik strese bağlı olarak artan endojen kortikosteroidlerin T lenfositlerde apoptotik ölümü artırması ve apoptotik hücrelerin makrofajlar ile fagositozu sonucu oluşmaktadır (3-5). Kortikomedüller bileşke silinmesi de kortikal timosit kaybı ile ilişkilidir. Ayrıca Hassal korpusküllerini oluşturan epitelyal hücreler de, timusta T hücre olgunlaşmasını humoral yolla veya direkt olarak uyarmaktadır. Hassal korpusküllerinde sayıca artma, keratinizasyon ve kistik değişiklikler konjenital kalp hastalıklı çocuklarda bu yapıların artmış fonksiyonuna bağlıdır (9, 10).

Bu ön çalışmanın ışığında bu tip hastalarda, klinik izleme sırasında uygun testlerle immunolojik değerlendirme yapılması önem taşımaktadır. Ayrıca farklı hemofizyolojik olayların bulunduğu bu malformasyonlarda, histolojik bulguların anlamlılığının gösterilmesi için daha geniş serilere ve otopsi serilerinden elde edilecek normal timus materyalleri ile karşılaştırmaya ihtiyaç vardır.

Histopathological Study of Thymus in Congenital Heart Disease

The purpose of this study is to investigate histological changes in thymic material removed during operation for congenital heart disease and the correlation of these changes with the age of operation and cardiac anomaly.

The study included Hematoxylin-Eosin stained sections of 25 cases with congenital heart disease. We

investigated a number of histological changes due to episode of stress such as starry sky appearance resulting from phagocytosis of apoptotic cortical thymocytes by macrophages, Hassal' s corpuscle changes and corticomedullary effacement. Hassal' s corpuscle changes were seen in 12 cases (48%) with a statistically significant correlation with the type of cardiac morphology. Sixteen cases (64%) revealed thymocytic apoptosis and nine cases (36%) displayed corticomedullary effacement, and both changes statistically correlated with age of operation. This finding is due to the role of endogen glyocorticoid on cortical thymocytes during episodes of stress affecting thymic lymphopoiesis in children with congenital heart disease. We concluded that histological findings showing increased thymocyt loss in children with congenital heart disease might be compatible with affected development of cellular and humoral immunity.

Key words: *thymus, congenital heart disease, involution, histology, Hassal' s corpuscle*

Kaynaklar

1. Suster S, Rosai J: Histology of normal thymus. Am J Surg Pathol 14: 284-303, 1990.
2. Paraskeras F, Foerster J: The lymphatic system. In: Wintrobe's Clinical Hematology. Edited by Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN. Philadelphia, Lea-Febiger, 1993, pp: 335-339.
3. Gewolb IH, Lebowitz RL, Tausch HW: Thymus size and its relationship to the respiratory distress syndrome. J Pediatr 95:108-111, 1979.
4. Steinmann GG, Klaus B, Muller-Hermelink HK: The involution of the aging human thymic epithelium is independent of puberty. A morphometric study. Scand J Immunol 22: 536-575, 1985.
5. Van Baarlen J, Schurman HJ, Reitsma R, Huber I: Acute thymus involution during infancy and childhood: immunohistology of the thymus and peripheral lymphoid tissue after acute illness. Pediatr Pathol 9: 261-275, 1989.
6. Smith SM, Ossa-Gomez LJ: A quantitative histological comparison of the thymus in 100 healthy and diseased adults. Am J Clin Pathol 76: 657-665, 1981.
7. Dybdahl H, Henriques UV: Thymic epithelial abnormalities in patients with congenital heart disease. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand 101:73-74, 1993.
8. Radford DJ; Thong YH: The association between immunodeficiency and congenital heart disease. Pediatr Cardiol 9: 103-108, 1988.
9. Henriques UV, Dybdahl H: The thymus in congenital heart disease. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand 93: 89-92, 1985.
10. Lobach DF, Haynes BF: Ontogeny of the thymus during fetal development. J Clin Immunol 7: 81-97, 1987.