

NÖRAL TÜP DEFEKTLERİNDE TİMUS BULGULARI

Fatma Nur Şeniz*

Bu çalışma Ankara, 1988, X. Ulusal İmmünoloji Kongresi'nde sunulmuştur.

Nöral tüp defektleri (NTD), perinatal ölüm nedenleri arasında en sık rastladığımız konjenital anomalilerdendir. Etiyolojisinden sorumlu faktörler tam olarak bilinmemektedir, ancak sekse, coğrafik ve etnik koşullara göre farklılık gösterdiği gibi annenin beslenmesi ve çinko düzeyi ile ilişkili olduğu da çeşitli araştırmalarla gösterilmiştir (1,4,5, 12,14,18). Santral sinir sistemi anomalileri ile birlikte diğer organ anomalileri de bulunmaktadır (12,14,15). Respiratuvar, kardiyovasküler, gastrointestinal, genitoüriner, endokrin sistemler ile aksesuar sistem değişikliklerinden bahsedilmektedir. Timusa ait değişiklikler de bildirilmektedir (10,15). Bu değişikliklerin timusta büyüme ve ağırlığında artış şeklinde olduğu rapor edilmektedir. Gene aynı çalışmalarda timusun korteksteki belirginlik vurgulanmaktadır. Timustaki değişiklikler ise, korteksteki değişiklik ve korteksin daha belirgin olması ile açıklanmak istenmektedir.

Timusun immünolojik fonksiyonlarındaki primer rolü gayet iyi bilinmektedir. Embriyolojik çalışmalarda timik mezenşimin çoğunun ve epitelin de bir kısmının nöral kristadan geliştiği ve monoklonal antikolarla yapılan çalışmalarda timusun bir grup hücrelerinin, nöron, nöral krista kökenli ve nöropeptid salgılayan hücrelerin yüzey özelliklerini taşıdığı gösterilmiştir (7,11,13).

Bu nedenle NTD'de timusa ait değişiklikler beklenebilir. Bu çalışmanın amacı, bu değişiklikleri araştırmaktır.

MATERYAL ve METOD

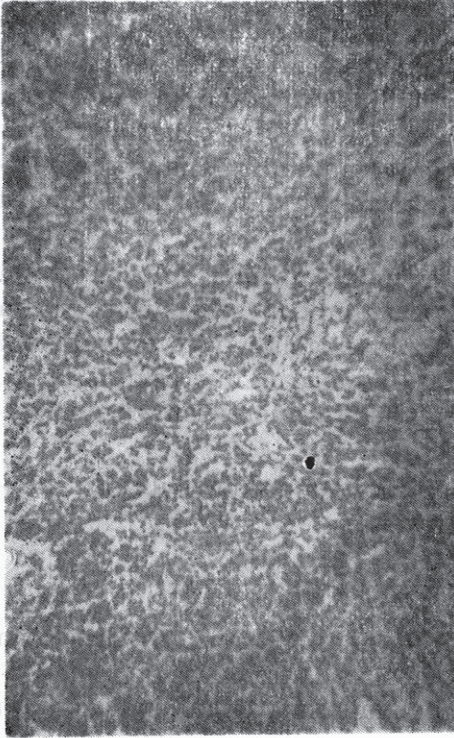
Bu amaçla Güneydoğu Anadolu Bölgesinin referans hastanesi olan Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ve Diyarbakır Doğumevi'nde ölü doğan 7 NTD'li bebeğin timus bulguları değerlendirildi. Bu

* Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

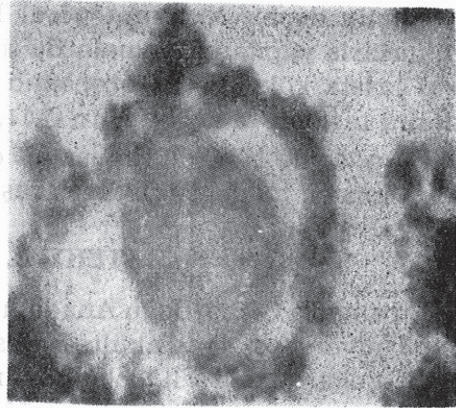
çalışma, Ocak - Haziran 1988 tarihleri arasında doğan NTD'li bebekleri kapsamaktadır. 7 vakanın 3'ü craniorashischisis totalis, 2'si anencephaly, 1'i encephalocel, diğeri ise cerebroyacial dysplasy vak'asıydı. Bebeklerden biri erkek, diğeri altısı kız idi. Vakaların hepsi Diyarbakır ve çevresinde yaşayan ailelerin çocukları olup, miyadında doğmuşlardı.

BULGULAR

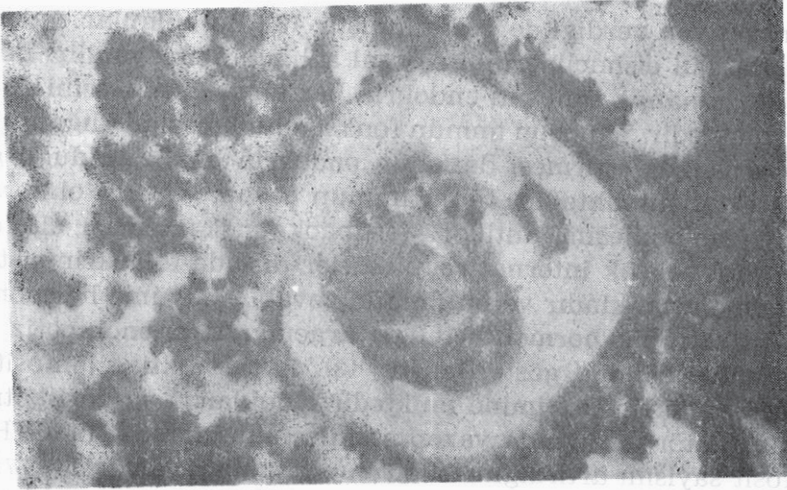
Normal yenidoğanlarda timus ortalama 15.2 (7.3 - 25.5 gr) ağırlığında olup, vak'alarımızdan 2'sinde timusta büyüme (28 gr, 29 gr), 2 vak'ada küçük timus (1.5 gr, 2 gr), bir vak'ada da çift timus (50 gr) bulundu, diğeri iki vakada timus normal (16 gr, 18 gr) ağırlıktaydı. Timusun mikroskopik incelemesinde 2 vak'ada Hassall cisimciklerinde sayısal azalma (Şekil 1), 1 vak'ada lameller yapıda bozulma (Şekil 2), 2 vak'ada da «stippling» bulundu (Şekil 3). Diğeri vak'aların timusları ışık mikroskobu incelemelerinde normal idi.



Şekil 1 - Hassall cisimciklerinde sayısal azalma belirgindi.



Şekil 2 - Hassall cisimciklerinde lameller yapıdaki bozulma görülmektedir.



Şekil 3 - Hassal cisimciklerinde gözielenen «stippling».

TARTIŞMA

Literatürde NTD'de timusta büyüme bildirilmekte ve bunun geniş ve belirgin kortekse bağlı olduğu öne sürülmektedir (10,15). Vak'alarımızda timus ağırlıkları farklı bulunmuştur. İki vakada timusta büyüme (23 gr, 29 gr), 2 vak'ada küçük timus (1.5 gr, 2 gr), 2 vak'ada normal ağırlıkta timus (16 gr, 18 gr) bulunduğu halde, 1 vak'ada çift timus (50 gr) saptanmıştır. Mikroskopik incelemelerde ise Şekil 1 de görüldüğü üzere 2 vak'ada Hassall cisimciklerinde azalma, 1 vak'ada lamellar yapıda bozulma (Şekil 2) ve Şekil 3'de görüldüğü üzere 2 vak'ada da «stippling» bulundu. Diğer vak'aların timusları ise ışık mikroskopi incelemesinde normaldi. Bu bulgulardan biri olan timusta büyüme, literatürle uyumludur, fakat timus ağırlığında azalma, çift timus ve Hassall cisimciklerinde «stippling» ile ilgili bir bildiriye rastlanamamıştır.

Timusun nöroendokrin sistemle ilişkisi, en sık hayvan deneylerinde araştırılmıştır. Monoklonal antikolarla yapılan immunohistokimyasal çalışmalar, özellikle suprakapsüller korteks ve medulladaki hücrelerin nöral krista kökenli olabileceğini düşündürmektedir (9). Bu hücreler nöroendokrin hücreler olarak kabul edilmektedir, çünkü timusta oksitosin ve nörofizin kandaki değerlerinden yüksek konsantrasyonda (8) ve hemen hemen hipotalamo-nörohipofizeal sistemdeki konsantrasyonda olması, timusta lokal sentezi telkin etmektedir (9). Antinörofizin antiserumu ile epitelyal hücreler ve Hassall cisimcik-

lerinin reaksiyon verdiği de gösterilmiştir (8). Bu bulgular, vak'alarımızdaki Hassall cisimciklerinin sayısal azlığını açıklayabilir. Bu bulgular aynı zamanda timusun endokrin bez olma düşüncesini de kuvvetlendirmektedir. Timusun immün fonksiyonunu, salgıladığı humoral faktörlerle gerçekleştirmesi de, onun endokrin bir bez olduğu görüşünü destekler niteliktedir. Zaten immün cevap, genetik olan ve olmayan selüler etkileşim, antikor «feedback» mekanizması, sitotoksik fenomen gibi pekçok internal regülatörler dışında endokrin sistemin etkisiyle de oluşmaktadır ve bu immün cevabın büyüme hormonu ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) aracılığıyla adenohipofiz tarafından stimüle edildiği gösterilmiştir (3). Ayrıca aktive lenfositlerin ACTH ve β -endorfin üretimine muktedir olduklarını ve kortikotropin salgılayan faktör varlığında vazopressinin immünoaktif ACTH içeren lenfosit sayısını artırdığını bildiren çalışmalar vardır (16,17). Hipofizektomize fare deneylerinin sonucuna göre timus, adrenal korteks üzerine direkt, testisler üzerine de indirekt etkiye sahiptir (2,6). NTD'de adrenal agenezis ve daha sık olarak da adrenal hipoplazinin birlikte olduğu düşünülürse, endokrin bir bez olarak değerlendirilen ve adrenal üzerine direkt etkisi olan timusun, target organın yokluğu ya da hipoplazisinde büyüme göstermesi, beklenen bir bulgudur. Nitekim bu çalışmadaki 7 NTD'li vak'anın yalnızca birinde ektopik, fakat normal ağırlıkta (sağ ve sol birlikte 8.5 gr) adrenal beze rastlanmış, diğer 6 vak'anın 1'inde adrenal agenezis, 5'inde ise adrenal hipoplazi (sağ ve sol birlikte 2.0 ± 0.5 gr) saptanmıştır. Bu vak'alardan ikisinde timusta büyüme mevcut olup beklenenle ve literatürle uyumludur, diğer 5 vak'adaki değişikliğin adrenal bez değişikliği ile yorumlaması oldukça güçtür. Bilinmeyen bazı faktörler, NTD'de, timus değişikliklerine yol açıyor olabilir.

ÖZET

Nöral tüp defektleri, sık rastlanan konjenital anomalilerdendir. Nöral tüp defektlerinde, santral sinir sistemi anomalileriyle birlikte diğer organ anomalileri de bildirilmektedir. Timusa ait değişikliklerden de bahsedilmektedir. Bu yazıda, prospektif bir çalışmada Diyarbakır'da rastlanan 7 nöral tüp defektli bebeğin 2'sinde timus normal bulunduğu halde 2 vak'ada küçük timus, 2 vak'ada timus büyüklüğü, 1 vak'ada ise çift timus saptandı. Literatürde nöral tüp defekti va-

kalarında çift timus ile küçük timusa ve mikroskopik incelemede Hassall cisimciklerinde görülen «stippling»e rastlanmamış olması nedeniyle vakalar ilginçtir.

Anahtar Kelimeler : nöral tüp defekti, anensefali, timus

SUMMARY

Thymic Findings of Neural Tube Defects

Neural tube defects are the most common congenital anomalies. Organ system anomalies other than central nervous system associated with neural tube defects are well known. Thymic changes have also been reported. This report presents the thymic findings of a prospectively series of 7 infants. Among these, 2 cases had normal thymus, 2 cases showed thymic enlargement, 2 cases showed small thymus, one case had double thymus. No previous case with neural tube defects showing small or double thymus or stippling in Hassall's corpuscles could be found in literature.

Key words : neural tube defects, anencephaly, thymus

Bu çalışmadaki değerli katkı ve yardımlarında ötürü Prof. Dr. Sayın Şinasi Özsoylu ile Prof. Dr. Sayın Recai İlçayto'ya teşekkürü bir borç bilirim.

KAYNAKLAR

1. Behçeci M, Çavdar A, Arcasoy A, Yavuz H, Bahçeci G : Fötal anomali görülen doğumlarda maternal serum çinko düzeyleri. 2. Çinko Simpozyumu ve XX. Ulusal Hematoloji Kongresi Özet Kitabı; s : Ankara, 1988.
2. Chesnokova VM, Grutenko EV, Ivanova LN, and Ignatyeva EV : Evidence for thymus involvement in development of adrenal and gonadal endocrine functions in mice. *Endocrinologica Experimentalis* 21 : 133, 1987.
3. Comsa J, Leonhardt H, and Schwaz JA : Influence of the thymus corticotropin-growth hormone interaction on the rejection of skin allografts in the rat. *Ann NY Acad Sci* 249 : 387, 1975.
4. Çavdar AO, Babacan E, Aşık S, Arcasoy A, Ertem U, Himmetoğlu Ö, Bayçu T, and Akar N : Zinc levels of serum, plasma, erythrocytes ,and hair in Turkish women with anencephalic babies. In : Zinc Deficiency in Human Subjects (AS Prasad, AO Çavdar, GJ Brewer, and PJ Aggett, eds) Alan R Liss Inc, New York, PP. 207 - 210.

5. Çavdar AO, Bahçeci M, Akar N, Erten J, Bahçeci G, Babacan E, Arcasoy A, and Yavuz H : Zinc status in pregnancy and the occurrence of anencephaly in Turkey. *J Trace Elem Elec Health Dis* 2 : 9, 1988.
6. Deshaux P, and Rouabhia M : The thymus key organ between endocrinologic and immunologic systems. *Ann NY Acad Sci* 496 : 49, 1987.
7. Eisenbarth GS, Shimizu K, Bowring MA, and Well S : Expression of receptors for tetanus toxin and monoclonal antibody A2B5 by pancreatic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 79 : 5066, 1982.
8. Geenen V, Legras JJ, Franchimont P, Baudrihaye M, Defresne P, and Boniver J : The neuroendocrine thymus : Coexistence of oxytocin and neurophysin in the human thymus. *Science* 232 : 508, 1986.
9. Geenen V, Legras JJ, Franchimont P, Defrense P, Boniver J, Ivell R, and Richter D : The thymus as a neuroendocrine organ : Synthesis of vasopressin and oxytocin in human thymic epithelium. *Ann NY Acad Sci* 496 : 56, 1987.
10. Giroud A : Anencephaly. In Vinken PJ, Bruyn GW, Myrianthopoulos NC (eds) : «Handbook of Clinical Neurology, Vol 30, Congenital Malformations of the Brain and Skull Part 1» Amsterdam : E]sevier, PP 173-208, 1977.
11. Haynes BF, Shimizu K, and Eisenbarth GS : Identification of human and rodent thymus endothelium using tetanus toxin and monoclonal antibody A2B5. *J Clin Invest* 71 : 9, 1983.
12. Holmes LB, Driscoll SG, and Atkins L : Etiologic heterogeneity of neural tube defects. *N Eng J Med* 294 : 365, 1976.
13. Le Douarin NM, and Jotereau FV : Tracing of cells of the avian thymus through embryonic life in interspecific chimeras. *J Exp Med* 142 : 17, 1975.
14. Lemire RJ, Beckwith JB, and Warkany J : Anencephaly. Raven Press, New York, 1978.
15. Me]nick M, and Myrianthopoulos NC : Studies in neural tube defects. II. Pathologic findings in a prospectively collected series of anencephalics. *Am Med Genet* 26 : 797, 1987.
16. Smith EM, and Blalock JE : Human lymphocyte production of ACTH and endorphin-like substances : Association with leukocyte interferon. *Proc Natl Acad Sci USA* 79 : 4226, 1981.
17. Smith EM, Morrill AC, Meyer WJ, and Blalock JE : Corticotropin releasing factor induction of leukocyte-derived immunoreactive ACTH and endorphins. *Nature* 324 : 874, 1986.
18. Yen S, and MacMahon B : Genetics of anencephaly and spina bifida. *Lancet* 2 : 623, 1968.