



KALINTI VEYA HİPERPLAZİK TİMUS DOKUSUNUN TİMUS MALİGNİTELERİNDEN AYIRIMI

DIFFERENTIATION OF REMNANT OR HYPERPLASTIC THYMUS TISSUE FROM THYMUS MALIGNANCIES

Hıdır ESME¹

[0000-0002-1048-6505](https://doi.org/10.36516/jocass.2020.36)

Health Sciences University, Konya training and research hospital, Department of Thoracic Surgery Konya, Turkey

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Hıdır Esme E-mail: drhesme@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 16.03.2020 Kabul Tarihi-Accepted: 06.04.2020 Available Online Date/Çevrimiçi Yayın Tarihi: 22.06.2020

Cite this article as: Esme H. Kalıntı veya hiperplazik timus dokusunun timus malignitelerinden ayırımı. J Cukurova Anesth Surg. 2020;3(1),21-7.

Doi: 10.36516/jocass.2020.36

Öz

Amaç: Timus, ektopik olmadığı veya cerrahi olarak çıkartılmadığı sürece göğsün tüm kesitsel görüntüleme çalışmalarında görülür. Timus değişken bir görünüme sahiptir, yaş ve stres dönemlerinde dinamik değişikliklere uğrar ve çok sayıda farklı lezyon gösterir. Normal varyantların ve benign durumların radyolojik özelliklerini bilmek, gereksiz görüntüleme ve müdahalelerin önlenmesine yardımcı olabilir. Bu makalede normal timik anatomi ve gelişimi, kalıntı timik doku ve timik hiperplazi gözden geçirilecektir. Ayrıca bunların, timusun malign patolojilerinden ayıracak radyolojik görüntüleri gözden geçirilecektir.

Anahtar Kelimeler: Kalıntı timus, hiperplazik timus, malignitelerden ayırım

Abstract

Aim: The thymus is encountered on all cross-sectional imaging studies of the chest, unless ectopic or surgically absent. Thymus has a variable appearance, undergoes dynamic changes during periods of stress and ages, and demonstrates numerous different lesions. Understanding the radiologic features of normal variants and benign conditions can help prevent unnecessary imaging and intervention. In this article, normal thymic anatomy and its development, remnant thymic tissue and thymic hyperplasia will be reviewed. In addition, radiological images that will distinguish it from other malign pathologies of the thymus will be reviewed.

Keywords: Remnant thymus, hyperplastic thymus, differentiation from malignancies

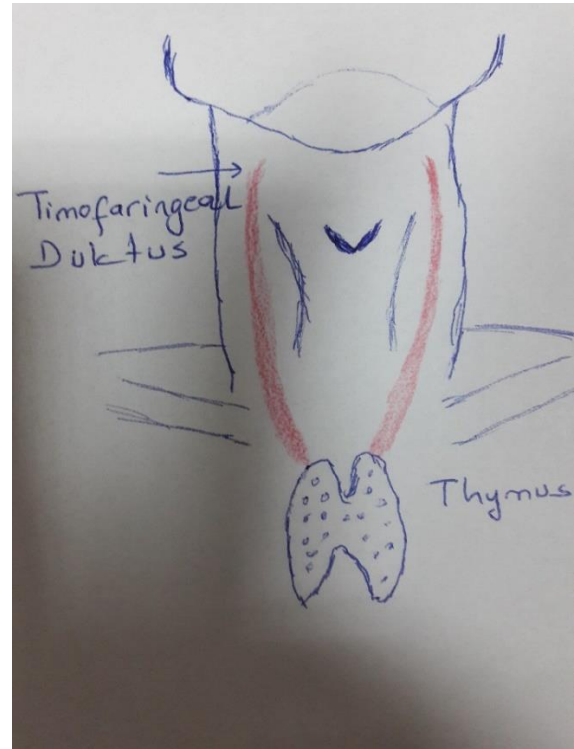
Giriş

Timus, vücudu yabancı antijenlere karşı koruyan küçük lenfositler dahil, immün hücrelerin üretimi ve olgunlaşmasından sorumlu olan birincil organdır. Timus infantlarda en büyük durumundadır¹. Timus, doğumdan hemen sonra vücut ağırlığına göre en yüksek oranına ulaştıktan sonra büyümeye devam eder ve ergenlik döneminde nihai ağırlığına ulaşır. Bundan sonra yaşla birlikte hem boyut hem ağırlık olarak küçülmeye başlar. Ergenlik döneminde başlayan timik involusyon sürecinde, timusun epitelyal komponenti atrofiye uğrar ve nihayetinde yağ dokusunun içinde dağılmış şekilde küçük lenfositler kalır². Dolayısıyla devamlı değişen büyüklük ve şekle sahiptir. Bu da timusun fizyolojik ve patolojik durumlarının ayrılmasında zorluklara neden olur. Gereksiz biyopsi veya ameliyattan kaçınmak için normal ve patolojik timus arasında ayırım yapılması önemlidir. Burada timusun fizyolojik durumları gözden geçirilerek, diğer malign timus patolojilerinden ayıracak radyolojik görüntüler irdelenecektir.

Kalıntı timus dokusu

Timus hayatın erken dönemlerinde hücrel immünitede önemli role sahiptir ve özellikle T lenfositlerin matür hale geldiği yerdir. Timus dokusu paratiroid bezleri ile, altıncı gebelik haftasında üçüncü ve dördüncü faringeal keselerden ortaya çıkar^{3,4}. Daha sonraki birkaç hafta boyunca, bu doku timofaringeal kanal boyunca kaudal ve medial olarak ön medyastene göç eder (Resim 1). Ardından karaciğer ve kemik iliğindeki lenfoid

hücreler timusa göç eder, korteks ve medulla farklılaşır³. Ektopik timik doku veya timik lezyonlar timofaringeal kanal boyunca herhangi bir yerde ortaya çıkabilir. Bu varyasyonlar tipik olarak anterior servikal bölgede, sternokleidomastoid kasın derininde, karotis kılıfının anteriorunda bulunur. Nadiren retrofaringeal boşlukta da görülebilir⁵. Ayrıca ada veya lob şeklinde aberrant timüs dokuları gerek mikroskopik gerekse makroskopik olarak medyastende herhangi bir yerde yağ dokusu içinde bulunabilir. Masaoka ve ark.⁶ bu oranı miyestenia gravis olgularında %72 olarak bildirirken, Fukai ve ark.⁷ otopsi çalışmalarında bu oranı %44 olarak bildirmiştir.



Resim 1. Timofaringeal kanal

Normal timus dokusunun yaşla birlikte olan değişken görünümünün bilinmesi,

anterior medyasten kitlelerinden ayırımında önemlidir. Timusun radyolojik görünümü, timusun büyüme eğrisine paraleldir. Doğum sırasında timus 15 gramdır. Erken bebeklik döneminde timus en büyük göreceli boyutuna ulaşır, çünkü büyüyen bir çocukta timusun artış hızı vücudun geri kalanından daha hızlıdır. İki yaşından sonra timik gölgede küçülme görülür. Puberteye kadar yaşla orantılı olarak büyür ve yaklaşık ağırlığı 35 gram olur. Puberteden sonra glandüler yapının yerine yağ dokusunun geçmesiyle involusyona uğrar ve yaşlılarda 5-15 gramdan daha fazla değildir⁸. İnvolyon yaş yanında açlık, ateş, yorgunluk ve benzer faktörlere bağlıdır. Ayrıca yağ atrofisinin genç yetişkin erkeklerde kadınlara göre daha hızlı olduğu bildirilmiştir⁹. Bu da genç bayanlarda kalıntı timusu klinikte daha sık görmemize neden olmaktadır.

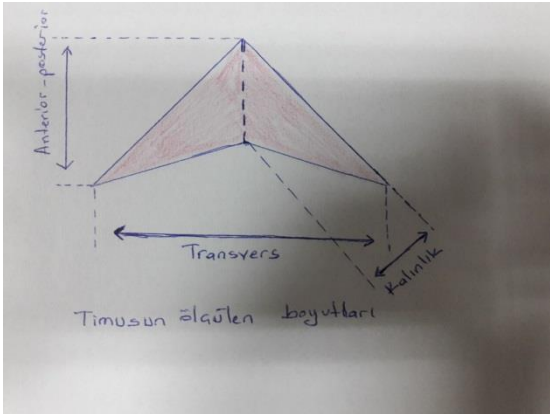
Timus ince ve gevşek yapıda fibroz bir kapsülle sarılı iki lobdan oluşur. Her bir lobun korteks ve medulla denilen iki bölümü vardır¹⁰. Bezin korteksinde immatur T-lenfositler ve epitelyal retikuler hücreler, medullasında ise matur T-lenfositler, epitelyal retikuler hücreler ve timus cisimcikleri (Hassall cisimcikleri) bulunur. Hassall cisimcikleri timositlerin olgunlaştırılması ve apoptotik hücrelerin temizlenmesinde rol oynar. Lenfopoezin önemli bir parçasıdır⁵. Timus genellikle bilobler yapı gösterir. Loblar çoğu zaman asimetriktir. Kelebek ya da H harfine benzetilir. Üst kutuplar tirotimik ligaman ile troide bağlanır. Bu kutuplar trunkus brakiosefalikusun önünde yer alır. Ancak olguların %2-4'te arkasında yer alabilir. Alt loblar yanlarda frenik sinirlere kadar uzanabilir.

Gereksiz biyopsi veya ameliyattan kaçınmak için normal ve patolojik timus arasında ayırım yapılması önemlidir. Bilgisayarlı tomografide timus hayatın ilk iki yılında, tipik olarak perivasküler mesafeyi doldurur. Beş yaşından küçük çocuklarda konveks kenarlı ve dörtgen şekillidir. 5 yaşından sonra ise zamanla üçgen ve konkav kenarlı hale gelir¹¹. Timus yaşla birlikte yağla replase olduğundan ve selüler involusyona uğradığından bilgisayarlı tomografide dansitesi giderek azalır¹². Timusun lenf nodu veya perikardın süperior sinusu gibi diğer medyastinal yapılardan ayrılması zor olabilir. Bu sebeple timusun yerleşimine, şekline ve normal timusun boyutlarına aşına olmak önemlidir.

Bilgisayarlı tomografide normal timus çeşitli konfigürasyonlar ve şekillerde olabilir. Örneğin bilobler, ters V (triangüler) veya dörtgen şeklinde olabilir. Bezin sınırları genellikle düz veya içbükeydir (Resim 2). Uzun eksenlere dik maksimum kalınlık erişkinlerde en fazla 13 mm'dir¹³ (Resim 3). Normal timusun ortalama kalınlığı 10-19 yaş aralığında 1,05 (\pm 3.6) cm, 20 yaşın üzerinde 0.99 (0.34) cm, 50 yaşın üzerinde 0,5 (\pm 0,27) cm olarak değişkenlik gösterebilir. Magnetik rezonans görüntüleme 20-70 yaşlar arasında timusun kalınlığının 15-20 mm arasında olduğu bildirilmiştir¹⁴. 20-60 yaşlar arasında timus bezinin olabilecek tahmini anterior-posterior boyutu 2.38 (\pm 0.72) ile 2.23 (\pm 0.93) cm arasında, transvers boyutu ise 2.87(\pm 0.96) ile 3.17(\pm 0.76) cm arasında olduğu bildirilmiştir¹⁵.



Resim 2. Anterior mediyastende triangu ler şekilli kalıntı timik doku lehine kitlesel kontur oluŐturmayan yumuşak doku alanı



Resim 3. Timus boyutlarının  l m 

Genç hastalarda magnetik rezonans görüntülemede, normal timusun hem T1 hem de T2 ağırlıklı sekanslarda kas benzeri bir sinyal yoğunluğu vardır. Yaşla birlikte timusta glandüler yapılar da atrofi olur ve yerini yağ infiltrasyonu aldığından sinyal yoğunluğu her iki sekansta da artar. In-faz ve out-faz sekanslarda olan kimyasal kayma artefaktı, bezin yağ içeriğini göstermek için yararlıdır. Bu normal timus dokusunun diğer benign ve

malign timik patolojilerinden ayırımında katkı saęlar⁵.

Timik hiperplazi

Timik hiperplazi gerçek timik hiperplazi ve lenfolik ler hiperplazi olarak iki histolojik alt tipe ayrılır. Gerçek timik hiperplazi, normal histoloji ile bezin büyüklüğünde ve ağırlığında bir artıŐtır. Bu durum genellikle pnömoni, kortikosteroid tedavisi, radyasyon tedavisi, kemoterapi, cerrahi veya yanık gibi stresten kaynaklanan bir ribaunt büyümedir (Resim 4). Timus dokusu bu streslere hızlı bir atrofiyle cevap verir ve orijinal volümünün %40'na kadar k c lebilir. Stres ortadan kalktıktan sonra 9 ay içinde normal boyutlarından daha büyük boyutlara ulaşır. Gerçek timik hiperplazide timus dokusu %50'den daha fazla büyür. Gerçek timik hiperplazi "rebound hiperplazi" olarak da adlandırılır. Bu erişkinlerde de olabilmekle birlikte çocuklarda daha sıklıdır¹⁶.

Lenfolik ler hiperplazi, bezin medullasında hiperplastik bir lenfoid germinal merkezin varlığına iŐaret eder ve gerçek hiperplazinin aksine timik büyüme eşlik etmeyebilir. Miyastenia gravisli hastaların %50'sinden fazlasında meydana gelen lenfolik ler hiperplazi, tirotoksikoz, sistemik lupus eritematozus, poliaritis nodoza ve Addison hastalığı gibi diğer otoimmün bozukluklarla da iliŐkilidir. Lenfoid hiperplazi HIV enfeksiyonunun erken dönemlerinde de g r lebilmektedir⁵.



Resim 4. Kemoterapi alan hastada anterior mediastende triangüler şekilli hiperplazik timus lehine olan, solid dansitede 39x32 mm boyutlu, yumuşak doku alanı

Bilgisayarlı tomografide timik hiperplazi, genellikle düzgün kenarlı, diffüz ve simetrik genişlemiş timus dokusu olarak görülür (Resim 5). Asimetrik genişleme timoma olasılığını artırır⁵. Kemoterapi, radyoterapi, kortikosteroid kullanımı ve strese maruz kalma durumlarında saptanan timik büyümelerde, 3 ay sonrası kontrol bilgisayarlı tomografide timusta küçülme saptanması timik hiperplazi lehinedir. Timik neoplazilerde lobüle ve konveks kenarlı, nekroz ve kalsifikasyon içeren, kontrastlanan heterojen bir görünüm izlenir¹⁷. Timik hiperplazide magnetik rezonans görüntülemeye tespit edilen 0.9'dan küçük kimyasal şift oranı, mikroskobik yağ içeriğinin göstergesidir. Timik hiperplazi out-faz görüntülerde sinyal düşüşü gösterirken, timik tümörlerde mikroskobik yağ

olmadığından out-faz görüntülerde sinyal düşüşü olmaz¹⁸.



Resim 5. Miyestenia Gravis hastasında 10x8 cm boyutlarında hiperplazik timus dokusu

PET-BT görüntülemesinde timik hiperplaziye eşlik eden FDG tutulumu değişen oranlarda olmakla birlikte sıklıkla diffüz, homojen tarzdadır. Chen ve ark,¹⁹ timik hiperplazi saptanan hastalardaki vizuel değerlendirmede FDG tutulumunun aortik arktaki FDG tutulumundan fazla olduğunu ve SUV max değerlerinin de 2,97-3,50 arasında saptandığını belirtmiştir. Ancak başka çalışmalarda daha yüksek SUV max değerleri de bildirilmiştir^{20,21}. Bu sebeple, SUV max değeri ile timik hiperplazinin, timus tümörlerinden ayırıcı tanısını yapabilecek bir eşik değeri olduğu düşünülmektedir. FDG tutulum paterninin homojen yerine heterojen, diffüz yerine fokal olması timik hiperplazi harici nedenleri daha çok akla getirmelidir.

Sonuç

Sonuç olarak timusun involusyon sürecindeki morfolojik değişimlerin bilinmesi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve PET-BT gibi radyolojik görüntüleme yöntemlerinden faydalanılarak, gereksiz girişimsel işlem ve cerrahiler önlenabilir.

Finansal destek: Bu makalede açıklanan çalışma için herhangi bir finansman alınmadı.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Jacobs MT, Frush DP, Donnelly LF. The right place at the wrong time: historical perspective of the relation of the thymus gland and pediatric radiology. *Radiology* 1999;210:11-6.
2. Shimosato Y, Mukai K. Tumors of the thymus and related lesions. In: Shimosato Y, Mukai K, eds. *Atlas of tumor pathology: tumors of the mediastinum*, fasc 21, ser 3. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1997.
3. Nasser F, Eftekhari E. Clinical and radiologic review of the normal and abnormal thymus: pearls and pitfalls. *RadioGraphics* 2010;30:413-28.
4. Ge Q, Zhao Y. Evolution of thymus organogenesis. *Dev Comp Immunol* 2013;39:85-90.
5. Rezzani R, Nardo L, Favero G, et al. Thymus and aging: Morphological, radiological, and functional overview. *Age (Omaha)* 2014;36:313-51.
6. Masaoka A. Extended transsternal Tymectomy. In: Shields TW, Locicero J, Ponn RB, Rusch VW. Ed. *General Thoracic Surgery*. Sixth edition. Philadelphia: Williams&Wilkins, 2005.
7. Fukai I, Funato Y, Mizuno T, et al. Distribution of thymic tissue in the mediastinal adipose tissue. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;96:711-6.
8. Weis CA, Markl B, Schuster T, et al. "Echte Thymushyperplasie" Differenzial diagnose der thymusvergrößerung bei Jugendlichen und Kindern. *Pathologe*. 2017;38:286-93.
9. Parker LA, Gaisie G, Scatiff JH. Computerized tomography and ultrasonographic findings in massive thymic hyperplasia. Case discussion and review of current concepts. *Clin Pediatr (Phila)*. 1985;24:90-4.
10. Yan F, Mo X, Liu J, et al. Thymic function in the regulation of T cells, and molecular mechanisms underlying the modulation of cytokines and stress signaling (Review). *Mol Med Rep* 2017;16:7175-84.
11. Sklair-Levy M, Agid R, Sella T, et al. Age-related changes in CT attenuation of the thymus in children. *Pediatr Radiol* 2000;30:566-9.
12. Siegel MJ. *Pediatric body CT*. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
13. Shahrzad M, Mai Le Ts, Silva M, et al. Anterior Mediastinal Masses *AJR* 2014;203:128-38.

14. Kuo T. Cytokeratin profiles of the thymus and thymomas: histogenetic correlations and proposal for a histological classification of thymomas. *Histopathology* 2000;36:403-14.
15. Francis IR, Glazer GM, Bookstein FL, et al. The Thymus: reexamination of age-related changes in size and shape. *AJR* 1985;145:249-54
16. Akkus M. Mediyasten tümörleri ve cerrahi yaklaşım. In: Eren Ş, Esmel H. (eds.) *Torasik Cerrahi*. S 521-540. 1. Baskı. İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2019.
17. Moon SH, Kim HS, Cho YS, et al. Value of volume-based early metabolic response in patients with unresectable thymic epithelial tumor. *Lung Cancer* 2016;100:24-9.
18. Fukumoto K, Fukui T, Okasaka T, et al. The Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography for predicting pathologic response after induction therapy for thymic epithelial tumors. *World J Surg* 2017;41:1828-33.
19. Chen CH, Hsiao CC, Chen YC, et al. Rebound thymic hyperplasia after chemotherapy in children with lymphoma. *Pediatrics and Neonatology* 2017;58:151-7.
20. Priola AM, Priola SM. Chemical-shift MRI of rebound thymic hyperplasia with unusual appearance and intense 18F-FDG uptake in adulthood: report of two cases. *Clin Imaging* 2014;38:739-44.
21. Godart V, Weynand B, Coche E, et al. Intense 18-fluorodeoxyglucose uptake by the thymus on PET scan does not necessarily herald recurrence of thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 2005;28:1024-8.