

Timomaya Eşlik Eden İmmün Yetmezlik (Good's Sendromu)

THYMOMA AND IMMUNODEFICIENCY SYNDROME (GOOD'S SYNDROME):
MEDICAL EDUCATION

Dr. Ömür ARDENİZ^a

^aİç Hastalıkları Alerji-İmmünoloji BD, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İZMİR

Özet

Timomalar, erişkin dönemde hipogammaglobulinemi nedeniyle tetkik edilen hastaların ayırıcı tanısında mutlaka akılda tutulması gereken, timik epitel orijinli tümörlerdir. Sıklıkla 40 yaşından sonra myasthenia gravis saptanmış veya asemptomatik olup rutin kontroller sırasında mediastinal kitle belirlenmiş hastalarda, ileri tetkik neticesi tanı konmaktadır. Rezeksiyon uygulanmak üzere göğüs cerrahisi kliniklerine gönderilen bu olguların, eşlik eden immün yetmezlik (Good's sendromu) yönünden değerlendirilmeleri büyük önem taşımaktadır. Tanının atlanması veya gecikmesi halinde gelişen fırsatçı patojen enfeksiyonları, hastanın kaybedilmesine neden olabilir. Hipogammaglobulineminin rezeksiyondan yıllar sonra gelişebilmesi nedeniyle, timoma tanısı almış bireylerin, bir immünoloji merkezince düzenli aralarla takibe alınması uygun olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Timoma; hipogammaglobulinemi

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27:107-110

Abstract

Thymomas are tumors originating from thymic epithelium that should be considered in the differential diagnosis of adult patients with hypogammaglobulinemia. Thymomas are usually detected in patients over 40 with myasthenia gravis or in asymptomatic patients with a mediastinal mass recognized during a routine check-up. Patients with thymoma who were referred to a chest surgery clinic for removal of the tumor should be evaluated in terms of an accompanying immune deficiency (Good's syndrome). Ignorance or a delay in the diagnosis may cause death due to severe infections associated with opportunistic pathogens. It should be noted that hypogammaglobulinemia might be detected many years after the removal of the thymoma and so it would be appropriate to follow such patients regularly in an immunology department.

Key Words: Thymoma; agammaglobulinemia

Timomalar, timik epitelden kaynaklanan kitlelerdir ve ön mediastendeki kitlelerin %50'sini oluşturmaktadır.¹ Asemptomatik olabilmeleri nedeniyle, herhangi bir nedenle çekilen rutin akciğer grafisi kontrolü sırasında rastlantısal olarak saptanma olasılıkları yüksektir.²

Timus, immün yeterlilik için son derece önemli bir organdır. Fetal gelişim aşamasında kemik iliğinde üretilen ve dolaşıma geçen immatür T lenfositler, timusta eğitimden geçerek antijeni tanıma ve immün yanıtı başlatabilme yeteneği kazanır.³ Timus, immünregülasyonda önemli bir organ

olmasına karşın, erişkin bireylerde timektomi çoğu defa klinik olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmamaktadır.⁴

Timomalar çok sayıda immünolojik rahatsızlıkla beraber görülmektedir ve bunlar içinde en iyi bilineni 'myasthenia gravis'tir.⁵ Timoma ve immün yetmezlik tablosu ilk defa 1954'te Dr. Robert Good tarafından, timoma ve hipogammaglobulinemisi olan bir erişkinde tanımlanmıştır.⁶ Timomalı olgularda hipogammaglobulinemi insidansı %6-11 düzeyinde verilmektedir.⁷⁻⁹ Erişkin hipogammaglobulinemilerinin %7-13'ü timomaya sekonder gelişmektedir.¹⁰

Good's sendromu genellikle 4.-5. dekada ortaya çıkmaktadır ve semptomların belirme yaşı ortalama 56 ve ortalama tanı yaşı 62 (41-79) olarak verilmektedir.^{11,12} Hipogammaglobulinemi timoma ile eşzamanlı saptanabileceği gibi, timektomiden

Geliş Tarihi/Received: 18.11.2005 **Kabul Tarihi/Accepted:** 18.04.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Ömür ARDENİZ
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Alerji-İmmünoloji BD, İZMİR
omardeniz@superonline.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27

aylar yıllar sonra da ortaya çıkabilmektedir.^{12,13} Hipogammaglobulinemi gelişimi ile histolojinin benign veya malign olması arasında bir ilişki mevcut değildir ve tümör rezeksiyonu hiçbir olguda mevcut immün defekti düzeltememektedir.^{2,14} Rezeksiyon uygulanmış çoğu Good's sendromlu hastada non-invaziv ve iyi kapsüllü timoma dokusu saptanmaktadır ve histoloji %75 olguda işçi hücreli "spindle cell" tipindedir.¹⁵

Klinik Bulgular

Good's sendromunun en önemli klinik bulguları, tekrarlayan sinopulmoner bakteriyel, viral enfeksiyonlar ve diyaredir. Kapsüllü bakteriyel organizmalar en sık izole edilen patojenlerdir ve bir seride hastaların %24'ünde *Haemophilus influenzae* ve %8'inde *Streptococcus pneumoniae* üretilmiştir.¹⁵ Tekrarlayan bronşit atakları neticesi bronşiektazi gelişebilir. Bronşiektazi gelişmiş hastalarda *Pseudomonas*, *Klebsiella spp.* izole edilebilmektedir.¹⁵ Ayrıca nekrotizan pnömoni, akciğer apsesi ve ampiyem gelişimi de bildirilmiştir.¹² Kronik diyare ile gelen hastalarda, *Giardia lamblia*, *Salmonella*, *Campylobacter jejuni* gibi patojenler izole edilmektedir.¹⁵ Ayırıcı tanıda, tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları ile karakterize başka bir immün yetmezlik tablosu olan sık değişken immün eksiklik (CVID) akla gelmelidir. Ancak CVID tablosundan farklı olarak, Good's sendromunda ölümcül olabilen fırsatçı patojen enfeksiyonları gelişebilmektedir.¹⁵ *Pneumocystis carinii* aracılı pnömoni gelişebilir ve solunum yetersizliğine neden olabilir.^{12,16} Mukokutanöz kandidiyasis, herpes zoster, herpes simpleks enfeksiyonları gelişebilir.¹⁶ Özellikle sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonları invaziv ve fatal seyirli olabilmektedir.¹² Diyare, pnömoni ve oral kandida enfeksiyonu nedeniyle hospitalize edilen ve CMV enteriti tanısı Good's sendromlu bir hastada, otopsi neticesi akciğerler, duodenum ve jejunumda CMV inklüzyonları belirlenmiştir.¹² İşçi hücreli timoma nedeniyle rezeksiyon uygulandıktan 4 yıl sonra gelişen bilinç bulanıklığı, vertigo ve kusma nedeniyle hospitalize edilen Good's sendromlu 1 olguda, hemorajik nekrotizan ansefalit tanısı konmuş ve otopsi neticesi alınan beyin biyopsi örneklerinde CMV inklüzyonları saptanarak

tanı kesinleştirilmiştir.¹⁷ Rekürrens bronşit ve pnömoni nedeniyle hospitalize edilen birçok Good's sendromlu hastanın akciğer, pankreas ve karaciğer doku örneklerinde CMV inklüzyonları belirlenmiş veya balgamlarında CMV üretilmiştir.¹² Sekiz yaşında bir çocuk olguda benign timoma nedeniyle uygulanan rezeksiyondan 4 ay sonra fatal dissemine varisella enfeksiyonu gelişmiş ve tetkiklerinde hipogammaglobulinemi ve lenfopeni saptanmıştır.¹⁴

Good's sendromunda otoimmün hastalıklar ve hematolojik komplikasyonlar sıktır. Çünkü timus, self majör doku uyuşum antijeni (MHC) ile reaksiyona giren T hücre klonlarının ortadan kaldırılmasında önemli rol oynamaktadır. Timus, perifere geçen self-reaktif T hücrelerinin süpresyonundan sorumlu olan, regülatör T lenfositlerin sentez edildiği yerdir.¹⁸ Dolayısıyla timomalı olgularda self toleransın kaybı, otoimmün hastalık gelişimine eğilim yaratabilir. Literatürde 'myastenia gravis' dışında sistemik lupus eritematozus (SLE), Chron's hastalığı, Hashimoto's tiroiditi, gibi otoimmün patolojiler bildirilmiştir.² Hipogammaglobulinemi ve diyare nedeniyle hospitalize edilen işçi hücreli timoma tanılı 47 yaşında bir hastada kutanöz Graft-versus-Host benzeri reaksiyon tanımlanmıştır.¹⁹

Laboratuvar Bulguları

Good's sendromunda temel immünolojik bulgular, düşük serum IgG, IgA ve IgM düzeyleri, periferik kanda çok düşük ve bazen saptanamayan B lenfosit düzeyleri, CD4/CD8 oranında tersine dönme, CD4+ T hücrelerde azalma, anormal T lenfosit mitojen yanıtları şeklinde sıralanabilir. Literatürde normal IgA ve yüksek IgM düzeyi bildirilen olgular da mevcuttur.^{12,20} Ayrıca CMV enfeksiyonu olan hastalarda, fitohemaglutinin (PHA) gibi mitojenlere T hücre proliferatif yanıtları normal olduğu halde, CMV'e spesifik T hücre proliferatif yanıtında anormallik saptanabilmektedir.¹²

Süpresör T hücre aktivitesinde artışın belirlenmesi, timomaya bağlı hipogammaglobulinemide süpresör T hücre aktivitesinin rolünü gündeme getirmiştir.²¹ Bununla birlikte Brenner ve ark., timoma ve hipogammaglobulinemili bir olguda

normal B lenfosit sayısı rapor etmiş ve süpresör T hücre aktivite artışı saptamamışlardır.²² Bazı olgularda bu tabloya eşlik eden eozinopeni bildirilmektedir.²¹ Literatürde, agranülositozisin eşlik ettiği Good's sendromu olguları bildirilmiştir.²³

Patogenez

İki olası mekanizma üzerinde durulmaktadır. Birincisi, kemik iliği stromal hücrelerince sekrete edilen sitokinlerin B hücre farklılaşmasını bloke edebileceği görüşüdür. Bu hipotezi destekleyen bir bulgu da kemik iliği stromal hücrelerince üretilen "limitin" adındaki bir sitokin, prekürsör B hücre büyüme ve diferansiyasyonunu inhibe ettiğinin saptanmış olmasıdır.²⁴ Ayrıca timomaya eşlik eden paraneoplastik bir sendrom olan "pür eritroid aplazi" de, T lenfositlerinin eritropoezi direkt veya indirekt olarak inhibe edebildiği gösterilmiştir.²⁵ Timomalı hastalardan izole edilen T lenfositlerinin sağlıklı olgularda pre-B hücre büyümesini ve B lenfositlerden immünglobulin üretimini bloke ettiği gösterilmiştir.²⁶ Good's sendromlu hastalar hücre sel immünitedeki defekt nedeniyle, fırsatçı patojenlere bağlı ve ölümcül olabilen enfeksiyonlar geçirmektedir. Özellikle yardımcı T hücreleri belirgin düşük saptanan hastalarda, ileriye yönelik tedavi yaklaşımları, T lenfosit büyüme ve gelişimini uyarıcı sitokinlerin kullanımını gündeme getirebilir.

Tedavi ve İzlem

Timomaların tedavisi tümörün rezeksiyonu ve evreye göre radyoterapi ve gerekirse kombine kemoterapiden oluşmaktadır.⁵ Tümörün rezeksiyonu mevcut immün yetmezliği geri döndürememektedir ve bu olgularda immünglobulin replasman tedavisi gerekmektedir. Bir çalışmada immünglobulin tedavisi ile enfeksiyon sıklığında anlamlı oranda azalma belirlenmiştir.¹²

Prognoz

Good's sendromlu hastaların prognozu CVID gibi diğer hipogammaglobulinemi ile seyreden immün eksikliklerden daha kötü kabul edilmektedir ve bir çalışmada 10 yıllık sağ kalım oranı %33 olarak verilmiştir.¹⁵ Good's sendromlu hastaların, tanıdan 5 yıl sonra %70'inin hayatta olduğunu

rapor eden bir çalışma mevcuttur.²⁷ En önemli ölüm nedenleri, enfeksiyonlar, hematolojik komplikasyonlar ve otoimmün hastalıklardır.

Sonuçlar

Tüm timomalı hastaların, tanı aşamasında serum immünglobulin düzeyleri ve lenfosit alt grupları değerlendirilmeli ve normal bulursa dahi, rezeksiyon sonrasında düzenli aralarla kontrol edilmelidir. İmmünglobulin düzeyleri başlangıçta normal olsa dahi, zaman içerisinde ilerleyici şekilde bir gerileme gözlenebilmektedir. Bu olguların bir immünoloji kliniği ile işbirliği yapılarak izlenmesi ile erken dönemde immünglobulin replasman tedavisinin başlanması sağlanabilir ve ölümcül seyredebilecek enfeksiyöz komplikasyonların gelişimi önlenir.

KAYNAKLAR

1. Mullen B, Richardson JD. Primary anterior mediastinal tumors in children and adults. *Ann Thorac Surg* 1986;42: 338-45.
2. Verstandig AG, Epstein DM, Miller WT Jr, Aronchik JA, Geffer WB, Miller WT. Thymoma--report of 71 cases and a review. *Crit Rev Diagn Imaging* 1992;33:201-30.
3. Roitt I, Brostoff J, Male D. Regulation of the Immune Response. *Immunology*. 3rd ed. London: Mosby-Year Book Europe Ltd; 1993. p.9.2-9.9.
4. Morgenthaler TI, Brown LR, Colby TV, Harper CM Jr, Coles DT. Thymoma. *Mayo Clin Proc* 1993;68:1110-23.
5. Lara PN Jr. Malignant thymoma: current status and future directions. *Cancer Treat Rev* 2000;26:127-31.
6. Good RA. Agammaglobulinemia-a provocative experiment of nature. *Bulletin of the University of Minnesota* 1954;26:1-19.
7. Souadjian JV, Enriquez P, Silverstein MN, Pepin JM. The spectrum of diseases associated with thymoma. Coincidence or syndrome? *Arch Intern Med* 1974;134:374-9.
8. Gray GF, Gutowski WT 3rd. Thymoma. A clinicopathologic study of 54 cases. *Am J Surg Pathol* 1979;3:235-49.
9. Rosenow EC, Hurley BT. Disorders of the thymus. A Review *Arch Intern Med* 1984;144:763-72.
10. Ochs HD, Winkelstein J. Disorders of the B-cell system. In: Stiehm RE, ed. *Immunologic Disorders in Infants and Children*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1996. p.296-338.
11. Leibovitz I, Zamir D, Polychuck I, Reitblat T, Gheorghiu D. Recurrent pneumonia post-thymectomy as a manifestation of Good syndrome. *Eur J Intern Med* 2003;14:60-2.
12. Tarr PE, Sneller MC, Mechanic LJ, et al. Infections in patients with immunodeficiency with thymoma (Good syndrome). Report of 5 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:123-33.

13. Raschal S, Siegel JN, Huml J, Richmond GW. Hypogammaglobulinemia and anemia 18 years after thymoma resection. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100(6 Pt 1):846-8.
14. Watts RG, Kelly DR. Fatal varicella infection in a child associated with thymoma and immunodeficiency (Good's syndrome). *Med Pediatr Oncol* 1990;18:246-51.
15. Kelleher P, Misbah SA. What is Good's syndrome? Immunological abnormalities in patients with thymoma. *J Clin Pathol* 2003;56:12-6.
16. Montella L, Masci AM, Merkabaoui G, et al. B-cell lymphopenia and hypogammaglobulinemia in thymoma patients. *Ann Hematol* 2003;82:343-7.
17. Cucchiara BL, Forman MS, McGarvey ML, Kasner SE, King D. Fatal subacute cytomegalovirus encephalitis associated with hypogammaglobulinemia and thymoma. *Mayo Clin Proc* 2003;78:223-7.
18. Fontenot JD, Dooley JL, Farr AG, Rudensky AY. Developmental regulation of Foxp3 expression during ontogeny. *J Exp Med* 2005;202:901-6.
19. Holder J, North J, Bourke J, Colloby P, Fletcher A, Graham-Brown R, Whaley K. Thymoma-associated cutaneous graft-versus-host-like reaction. *Clin Exp Dermatol* 1997;22:287-90.
20. Jeandel C, Gastin I, Blain H, et al. Thymoma with immunodeficiency (Good's syndrome) associated with selective cobalamin malabsorption and benign IgM-kappa gammopathy. *J Intern Med* 1994;235:179-82.
21. Yel L, Liao O, Lin F, Gupta S. Severe T- and B-cell immune deficiency associated with malignant thymoma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:501-5.
22. Brenner MK, Reittie JG, Chadda HR, Pollock A, Asherson GL. Thymoma and hypogammaglobulinaemia with and without T suppressor cells. *Clin Exp Immunol* 1984;58:619-24.
23. Yip D, Rasko JE, Lee C, Kronenberg H, O'Neill B. Thymoma and agranulocytosis: Two case reports and literature review. *Br J Haematol* 1996;95:52-6.
24. Oritani K, Medina KL, Tomiyama Y, et al. Limitin: An interferon-like cytokine that preferentially influences B-lymphocyte precursors. *Nat Med* 2000;6:659-66.
25. Charles RJ, Sabo KM, Kidd PG, Abkowitz JL. The pathophysiology of pure red cell aplasia: Implications for therapy. *Blood* 1996;87:4831-8.
26. Litwin SD, Zanjani ED. Lymphocytes suppressing both immunoglobulin production and erythroid differentiation in hypogammaglobulinaemia. *Nature* 1977;266:57-8.
27. Hermaszewski RA, Webster AD. Primary hypogammaglobulinaemia: A survey of clinical manifestations and complications. *Q J Med* 1993;86:31-42.