

Valor del estudio ecográfico del timo fetal relacionado con alteraciones estructurales y cromosómicas

Value of ultrasonography of fetal thymus associated with structural and chromosomal alterations

MSc. Luis Raúl Martínez González

Centro Provincial de Genética Médica de Pinar del Río. Cuba.

RESUMEN

El timo fetal es una estructura que desde que fue visualizada por primera vez por ultrasonido en el año 1989 ha ido ganando en interés sobre todo en la última década debido a su fácil visualización con los equipos de mayor resolución. Con este artículo se pretende poner al alcance de los especialistas dedicados al diagnóstico prenatal una revisión de los aspectos más recientes de la evaluación del timo fetal con su medición en la vista ecocardiográfica de los tres vasos. La evaluación de su tamaño por los diferentes métodos ya sea midiendo su diámetro transversal, su perímetro y más recientemente la relación tímico / torácica ha permitido demostrar cómo su ausencia o hipoplasia se relaciona con diferentes alteraciones fetales tales como: cardiopatías complejas sobre todo conotruncales y del arco aórtico, retardos del crecimiento intrauterino, preeclampsia materna, signo precoz de corioamnionitis y prematuridad, así como asociadas con delección 22q 11 y en diferentes trisomías como la 21, 18 y 13 y en la predicción del estatus inmunológico después del nacimiento. La evaluación ecocardiográfica del timo fetal por la medición de los tres vasos que resulta posible en más del 90 % de los casos aporta otro elemento de valor al examen prenatal del feto.

Palabras clave: timo fetal, vista ecográfica de los tres vasos, relación tímica torácica, sistema inmunológico.

ABSTRACT

The fetal thymus is a structure since it was displayed for the first time by ultrasound in 1989 has been gaining interest especially in the last decade due to its easy viewing with higher resolution equipment. This article aims to make available a review of the most recent assessment of fetal thymus with its measurement in echocardiographic view of the three vessels for those prenatal diagnosis specialists. Assessment of size by different methods either by measuring its transverse diameter, its perimeter and more recently the relationship thymic / thoracic, has demonstrated that its absence or hypoplasia is related to different fetal defects such as complex heart diseases , especially conotruncal and aortic arch, intrauterine growth delay, maternal preeclampsia, early sign of chorioamnionitis and prematurity, as well as those associated with 22q 11 deletion and in different trisomies such as 21, 18 and 13 and in predicting immune status after birth. Echocardiographic assessment of fetal thymus by measuring the three vessels, which is possible in 90% of cases, adds another valuable element to prenatal fetus examination.

Keywords: fetal thymus, ultrasound view of the three vessels, thoracic thymic relationship, immune system.

INTRODUCCIÓN

El timo fue visualizado en el feto por primera vez en el año 1989, pero su interés ha ido incrementándose en los últimos 10 años con el advenimiento de los equipos de alta resolución.¹⁻³ Este órgano es una parte esencial del sistema inmune del feto con un crecimiento relativamente rápido alcanzando su mayor tamaño cerca del nacimiento.

Recientemente han existido estudios para realizar la evaluación del timo fetal⁴⁻⁸ y las alteraciones de su crecimiento relacionados con múltiples causas ya sean propiamente del feto o maternas, es precisamente esta relación entre el tamaño del timo y variadas alteraciones estructurales del feto como cardiopatías, síndromes cromosómicos hasta enfermedades propias del embarazo, lo que ha despertado un interés sobre todo, para los médicos que se relacionan con el campo de la perinatología y el diagnóstico de las anomalías congénitas prenatales.⁹⁻¹¹

La mejor visualización ecográfica del timo en un examen de rutina es en un plano transversal por encima del mediastino y a nivel de los tres vasos, (la arteria pulmonar, la arteria aorta y la vena cava superior) y la tráquea^{12,13} y aparece como una estructura hipocogénica entre el esternón y los grandes vasos y se puede lograr una buena delineación con el tejido pulmonar vecino.

Anormalidades del timo fetal han sido observadas y su ausencia como la hipoplasia en asociación con la microdelección 22q11 (Síndrome Di George),¹⁴⁻²² Síndrome de Down,²³ pero los timos pequeños también han sido reportados en fetos con retardo del crecimiento intrauterino,²⁴ corioamnionitis, prematuridad¹¹ y preeclampsia,⁶ raramente se ha visto asociado a estructuras tales como quistes del timo.²¹

No obstante, una de las principales evaluaciones de las medidas del timo fetal es durante la realización de una ecocardiografía, sobre todo en presencia de defectos cardíacos para lo que se han sugerido medidas tales como: perímetro, diámetro transverso y volumen, pero siempre hay que realizar comparaciones según tiempo de gestación y su uso no es muy práctico por lo que recientemente se ha introducido la relación timotorácica^{2,7} que es una medida rápida estableciéndose los rangos de referencia normales a partir de las 15 sem hasta el término, se han reportado como valores normales de $0,4417 \pm 0,043$ (95 % CI, 0,3570,526).²²

También se han reportado diferencias en el tamaño del timo fetal en los fetos portadores de trisomías 21, 18 y 13 pues en estos casos se han encontrado timos en el rango del límite de tamaño inferior por una involución intraútero y sobre todo del índice tímico / torácico pero sin llegar a la hipoplasia del órgano.²⁴

DESARROLLO

El timo es un órgano linfoepitelial encargado de las funciones inmunológicas tanto en la vida intrauterina como extrauterina,⁴ que embriológicamente se origina de la tercera bolsa branquial en el feto, que aparece completamente desarrollado en el 3er. mes de la gestación y consta de dos lóbulos localizados en el mediastino superior por delante de la tráquea, ejerciendo una clara influencia sobre el desarrollo y función del sistema linfático y en la respuesta inmunitaria defensiva del organismo, conociéndose tres polipéptidos esenciales secretados en este órgano que son la timolina, la timopoyetina y el timosin.⁵

Está formado por dos lóbulos unidos por un tejido conjuntivo y está localizado en la parte superior del mediastino, anterior a los grandes vasos y ventral a la base del corazón y el arco aórtico. Histológicamente consiste en una cápsula, una corteza y una médula con una unión corticomedular vascular y el suministro de sangre proviene de las ramas mamarias internas y las arterias tiroideas superior e inferior.

Las venas drenan en la vena innominada y en la vena tiroidea, mientras que los nervios derivan del vago y del sistema nervioso simpático.^{5,16}

El timo crece regularmente durante el período de la infancia alcanzando su máximo volumen en la fase temprana de la pubertad y empieza a atrofiarse en el período juvenil temprano siendo reemplazado por tejido adiposo.⁵

Valoración ultrasonográfica del timo fetal

El timo fetal desde el punto de vista ultrasonográfico, es una estructura hipoecogénica que se visualiza mejor en una vista ecocardiográfica de los 3 vasos, es una vista transversal que se obtiene realizando un barrido ultrasonográfico desde el abdomen hasta el tórax permitiendo evaluar la presencia, tamaño, alineación y disposición de los grandes vasos, es decir, la arteria pulmonar, la arteria aorta y la vena cava superior y que ofrece la posibilidad de sospechar un número importante de cardiopatías complejas²⁵ (Fig. 1).



Fig. 1. Se observa imagen de los tres vasos en mediastino superior con la arteria pulmonar (P), aorta (A) y vena cava superior (V) y por delante el área del timo fetal (T). Hacia la parte posterior se observa la columna vertebral (CV).

Ocupa la parte anterior del mediastino por delante de los tres vasos: arteria pulmonar, arteria aorta y vena cava superior derecha, y se diferencia por su hipocogenicidad y forma de huso del resto de las áreas del pulmón fetal donde se puede observar, si el ángulo de isoniación es correcto, una clara línea ecogénica de interfase, es mucho más fácil su delimitación en el 2do. trimestre del embarazo, ya que su ecogenicidad es menor a medida que avanza el tiempo de gestación por lo que se hace fácil determinar la interfase entre estas dos estructuras visibles en el tórax.²³

También es posible visualizar la llamada caja tímica con el Doppler color sobre todo a partir del 2do. trimestre de embarazo que está formada por 2 arterias mamarias internas observándose por delante el esternón y por detrás los tres vasos y la tráquea.⁵

En caso de hipoplasia o aplasia del timo se dificulta observar el curso de las arterias mamarias internas, porque el ductus y el arco aórtico son desplazados anteriormente justo detrás del esternón. En caso de una hipoplasia del timo se puede ver cómo los tres vasos convergen anteriormente perdiendo su paralelismo normal.⁵

Técnicas de medición

Es posible medir el diámetro transverso del timo (Fig. 2) cuando las márgenes laterales son bien definidas en la vista de los tres vasos en el mediastino superior por detrás del esternón, y esta medida se va incrementando de una manera lineal con respecto al diámetro biparietal, fémur y circunferencia abdominal. Se han establecido los rangos de referencias normales según el tiempo de gestación reportándose por los autores que el diámetro transverso tímico en milímetros (mm) fue igual al de la circunferencia abdominal en centímetros en el segundo trimestre.²⁶

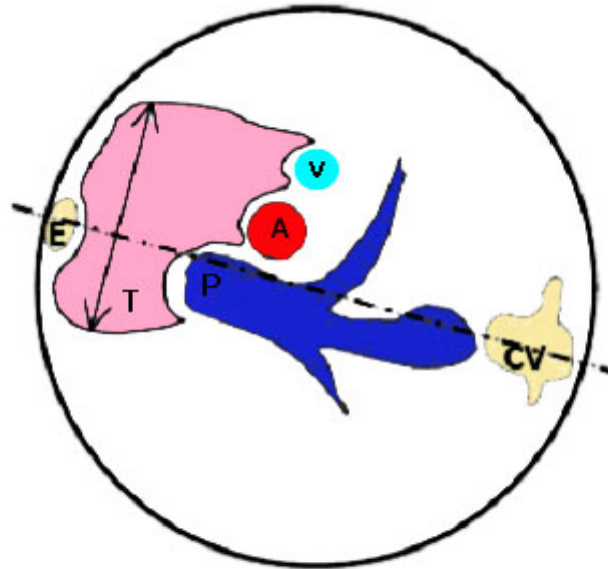


Fig. 2. Observamos la imagen de los tres vasos (P, A, V) y el timo (T) anterior a los mismos y por detrás del esternón (E). La flecha señala la medición correcta del diámetro transversal del timo (T).

Otros han utilizado la medición del perímetro del timo pero por su forma irregular de huso y a veces por lo difícil de la delimitación con el resto de las estructuras se hace más difícil su realización.

Como técnica más rápida y aplicable a cualquier tiempo de embarazo se realiza el índice tímico / torácico en una vista de los tres vasos en mediastino superior y la tráquea trazando una línea anteroposterior en el timo y otra medición anteroposterior que va desde la región posterior del esternón hasta la parte anterior del cuerpo vertebral, la división de estas dos mediciones nos dará el índice o relación tímica torácica que se considera normal a partir de las 15 sem, se consideran como normales las cifras entre 0,35 y 0,52⁷ (Fig. 3).



Fig. 3. Imagen donde se observa la relación timo (1)- torácica (2) en el corte de los tres vasos de mediastino superior para obtener el índice timo/tórax. Se observa el área del timo (T) por delante de los grandes vasos.

Otros autores como Li han realizado estudios de las mediciones del volumen del timo fetal en 3D reportando ventajas en cuanto a los resultados con el hallazgo correlativo de cardiopatías principalmente conotruncales, comparativamente con la técnica 2D.⁴

Alteraciones en el tamaño del timo

La deficiencia de vitaminas, minerales y proteínas²⁷⁻³⁰ de forma consistente da como resultado una reducción dramática del tamaño del timo como respuesta fisiológica a la inanición, observándose los cambios además histopatológicos en los fetos fallecidos con retardo del crecimiento intrauterino.^{31,32}

El tamaño del timo se ha encontrado disminuido en el examen de ultrasonido en los fetos que sufren desnutrición, y los mecanismos por los que la desnutrición induce a la disminución del timo parece que es por una vía neuroendocrina, produciendo un desbalance con una producción deficiente de leptina y aumentada de glucocorticoides.⁹

Varios estudios han demostrado que la reducción del timo en la evaluación por ultrasonido prenatal es el resultado de un ambiente hostil tanto durante el desarrollo del embarazo como durante los provocados por variables diferentes hasta una infección intrauterina en el trabajo de parto pretérmino.^{11,33,34}

Las consecuencias de un desarrollo del timo dañado en los fetos con retardo del crecimiento y si las consecuencias inmunológicas permanecen a lo largo de la vida están aún por definir, aunque los estudios han proporcionado evidencias de que el timo actúa como mediador entre los desnutridos fetales y el riesgo de enfermedades autoinmunes e infecciosas en la infancia por la desestabilización endocrina.³⁵

La ausencia o hipoplasia del timo ha sido asociada con el CATCH 22 (defectos cardíacos, anomalías faciales, aplasia o hipoplasia del timo, paladar hendido e hipocalcemia) por lo que la visualización y medición del timo ha sido usado como un marcador en la detección de la microdelección 22q11 en fetos con defectos cardíacos, como los defectos conotruncales que representan aproximadamente el 30 % de los defectos congénitos del corazón y además del arco aórtico.^{2,36}

Los primeros reportes de que la valoración ultrasonográfica del timo identifique a los infantes de alto riesgo para la delección 22q11, fueron reportados en el año 1990 por dos grupos de autores *Yeager y Sanders*.⁷

Chaoui y otros en su investigación encontraron en 20 fetos diagnosticados con una microdelección 22q11, el 95 % presentó una relación timo-torácica disminuida por una hipoplasia del timo, demostrando que en manos expertas una evaluación subjetiva del tamaño de este, puede ayudarnos a identificar los fetos con riesgos de microdelección con una sensibilidad de 90 %, un 98,5 % de especificidad, valor predictivo positivo de 81,8 % y valor predictivo negativo de 99,2 %.⁷

Se tienen pocos resultados en cuanto al comportamiento del sistema inmune en los fetos con trisomía 21 y otras, se reportan en estudios de sangre que las células linfocíticas T están más severamente afectadas en la trisomía 18 que en el Síndrome de Down,²² corresponde este resultado con un índice timo torácico menor que los hallados en los fetos con Síndrome de Edwards.

La preeclampsia es una de las causas principales tanto materna como neonatal que provoca morbilidad en un 5 a 8 % de las embarazadas y su etiología no está muy clara, se incluye dentro de sus etiologías factores inmunológicos basados en el rechazo del feto hacia la madre por un proceso vascular asociado a una pobre placentación⁶ y donde la disfunción inmunológica primaria está asociada con los cambios en la composición del timo materno derivados de los linfocitos T y marcadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral.³⁷

En respuesta al estrés el timo fetal puede involucrar mediadores no específicos como los corticoides endógenos que pueden enlazarse a los timocitos y producir apoptosis, también se han descrito los mediadores inflamatorios sistémicos y otros^{6,38} y se ha concluido que un timo pequeño sugiere ser valorado como un precedente de una preeclampsia clínica.

La rotura prematura de membranas ocurre aproximadamente en un tercio de las pacientes con trabajo de parto pretérmino y la incidencia de infección intraamniótica es de un 30 % y es muy importante su temprana detección en el pronóstico materno fetal por diferentes estudios como la realización de Gram en el líquido amniótico, el conteo de leucocitos sanguíneo, la concentración de Interleukin- 6 necesarios para el tratamiento de la infección subclínica.^{37,38}

Varios estudios han demostrado que la medida del timo fetal se reduce significativamente en niños pretérminos nacidos de madres con corioamnionitis, se reporta en estudios recientes la asociación de la medida del timo fetal y la evidencia histológica de infección intrauterina sobre todo en embarazos pretérminos.^{11,34}

En esta revisión se expone la importancia del estudio del timo fetal, se explica la técnica ultrasonográfica para su visualización y medición tanto en su diámetro transversal, el perímetro, así como la relación tímico-torácica que es la más utilizada recientemente.

CONCLUSIONES

Se puede concluir que dada la repercusión que conlleva el diagnosticar tanto una hipoplasia como ausencia del timo en la predicción de cardiopatías estructurales complejas, prematuridad, preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino, algunas trisomías como la 21, 18 y 13, en los casos con microdelección 22q11, corioamnionitis y hasta en la vida posnatal por posibles enfermedades autoinmunes e infecciosas, se recomienda su medición ya sea en su diámetro transversal o en la realización de la relación timo-torácica en la vista ecográfica de mediastino superior cuando se realice un ultrasonido, sobre todo en el 2do. trimestre de embarazo ya que nos puede ayudar a realizar la búsqueda de otros signos ecográficos importantes, el estudio del cariotipo fetal si fuera necesario, o de estar alertas durante todo el embarazo por su relación con la preeclampsia y el parto pretérmino, así como por sus posibles implicaciones en la vida posnatal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Felker RE, Cartier MS, Emerson DS, Brown DL. Ultrasound of the fetal thymus. *J Ultrasound Med.* Dec 1989;8(2):669-73.
2. Chaoui R. Fetal echocardiography: state of the art of the state of the heart. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2001 [citado 25 Oct 2012];17(4):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1469-0705.2001.00413.x/pdf>
3. Zalel Y, Gamzu R, Mashiach S, Achiron R. The development of the fetal thymus: an in utero sonographic evaluation. *Prenat Diagn* [Internet]. 2002 [citado 25 Oct 2012];22(2):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/pd.257>
4. Li L, Bahtiyar MO, Buhimschi CS, Zou L, Zhou QC, Copel JA. Assessment of the fetal thymus by two- and three-dimensional ultrasound during normal human gestation and in fetuses with congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2011 [citado 25 Oct 2012];37(4):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.8853/pdf>
5. Paladini D. How to identify the thymus in the fetus: the thy-box. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2011 [citado 25 Oct 2012];37(4):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.8854/pdf>
6. Mohamed N, Eviston DP, Quinton AE, Benzie RJ, Kirby AC, Peek MJ, et al. Smaller fetal thymuses in pre-eclampsia: a prospective cross-sectional study. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2011 [citado 25 Oct 2012];37(4):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.8953/pdf>
7. Chaoui R, Heling KS, Sarut Lopez A, Thiel G, Karl K. The thymicthoracic ratio in fetal heart defects: a simple way to identify fetuses at high risk for microdeletion 22q11. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2011 [citado 25 Oct 2012];37(4):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.8952/pdf>
8. Gamez F, De Leon-Luis J, Pintado P, Perez R, Robinson JN, Antolin E, et al. Fetal thymus size in uncomplicated twin and singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2011 [citado 25 Oct 2012];36(3):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.7578/pdf>
9. Cromi A, Ghezzi F, Raffaelli R, Bergamini V, Siesto G, Bolis P. Ultrasonographic measurement of thymus size in IUGR fetuses: a marker of the fetal immunoendocrine response to malnutrition. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2009 [citado 25 Oct 2012];33(4):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.6320/pdf>
10. Yinon Y, Zalel Y, Weisz B, Mazaki-Tovi S, Sivan E, Schiff E, et al. Fetal thymus size as a predictor of chorioamnionitis in women with preterm premature rupture of membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2007 [citado 25 Oct 2012];29(6):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.4022/pdf>
11. Di Naro E, Cromi A, Ghezzi F, Raio L, Uccella S, D'Addario V, et al. Fetal thymic involution: a sonographic marker of the fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* Ene 2006;194(1):153-9.

12. Chaoui R. The examination of the normal fetal heart using two dimensional echocardiography. En: Yagel S, Gembruch U, Silverman N, editores. Fetal Cardiology: Embryology, Genetics, Physiology, Echocardiographic Evaluation, Diagnosis and Perinatal Management of Cardiac Diseases. New York: Informa Healthcare; 2008. p. 173-84.
13. Abuhamad A, Chaoui R. A Practical Guide to Fetal Echocardiography: Normal and Abnormal Hearts. Philadelphia: Lippincott-WilliamsWilkins; 2010.
14. Tison BE, Nicholas SK, Abramson SL, Hanson IC, Paul ME, Seeborg FO, et al. Autoimmunity in a cohort of 130 pediatric patients with partial DiGeorge syndrome. J Allergy Clin Immunol. Nov 2011;128(5):1115-7.
15. Kyburz A, Bauersfeld U, Schinzel A, Riegel M, Hug M, Tomaske M, et al. The fate of children with microdeletion 22q11.2 syndrome and congenital heart defect: clinical course and cardiac outcome. Pediatr Cardiol [Internet]. 2008 [citado 25 Oct 2012];29:[aprox. 8 p.]. Disponible en: http://download.springer.com/static/pdf/888/art%253A10.1007%252Fs00246-007-90742.pdf?auth66=1353513312_56b0e7bc3be9d548edf48c3a283cfb6a&ext=.pdf
16. Chaoui R, Korner H, Bommer C, Kalache KD. Fetal thymus and the 22q11.2 deletion. Prenat Diagn [Internet]. 2008 [citado 25 Oct 2012];22(9):[aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/pd.422>
17. Gottlieb C, Li Z, Uzel G, Nussenblatt RB, Sen HN. Uveitis in DiGeorge syndrome: a case of autoimmune ocular inflammation in a patient with deletion 22q11.2. Ophthalmic Genet [Internet]. Mar 2010 [citado 25 Oct 2012];31(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3009586/pdf/nihms258413.pdf>
18. De Leon-Luis J, Santolaya J, Gamez F, Pintado P, Perez R, Ortiz-Quintana L. Sonographic thymic measurements in Down syndrome fetuses. Prenat Diagn [Internet]. 2011 [citado 25 Oct 2012];31(9):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/pd.2783>
19. Mattos Navarro P, Salvatierra Frontalilla I, Bartos Miklos A. Síndrome de delección 22q11, a propósito de un caso. Rev Soc Bol Ped [Internet]. 2007 [citado 26 Mar 2013];46(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.scielo.org.bo/pdf/rbp/v46n1/v46n1a04.pdf>
20. Gutiérrez González J, Mijares Muñoz M. Síndrome de Di George asociado a tetralogía de Fallot. An Med (Mex) [Internet]. 2010 [citado 26 Mar 2013];55(2):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2010/bc102g.pdf>
21. McEwing R, Chaoui R. Fetal thymic cyst: prenatal diagnosis. J Ultrasound Med [Internet]. 2005 [citado 25 Oct 2012];24(1):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.jultrasoundmed.org/content/24/1/127.full.pdf+html>
22. Karl K, Heling KS, Sarut Lopez A, Thiel G, Chaoui R. Thymicthoracic ratio in fetuses with trisomy 21, 18 or 13. Ultrasound Obstet Gynecol [Internet]. 2012 [citado 25 Oct 2012];40(4):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/uog.11068>

23. García Guevara C, Arencibia Faife J, Hernández Martínez Y, Crespo del Río A, García Morejón C, Savío Benavides A. Valor de la vista ecocardiográfica de los tres vasos en el pesquiasaje de cardiopatías congénitas. *Rev Cubana Genet Comunit [Internet]*. 2010 [citado 25 Oct 2012];4(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v4n1/rgc020110.pdf>
24. Cho JY, Min Y, Lee H, McCrindle B, Hornberger L. Diameter of the normal fetal thymus on ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol [Internet]*. 2012 [citado 25 Oct 2012];29(6):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.3979/pdf>
25. Hill M. Endocrine Development Thymus [Internet]. Australia: The University of New South Wales. 2011 [citado 6 May 2012]. Disponible en: <http://embryology.med.unsw.edu.au/notes/endocrine13.htm#>
26. Gennery AR. Immunological aspects of 22q11.2 deletion syndrome. *Cell Mol Life Sci. Ene 2012*;69(1):17-27.
27. Kuvibidila S, Dardenne M, Savino W, Lepault F. Influence of iron-deficiency anemia on selected thymus functions in mice: thymulin biological activity, T-cell subsets, and thymocyte proliferation. *Am J Clin Nutr [Internet]*. 1990 [citado 25 Oct 2012];51(2):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://ajcn.nutrition.org/content/51/2/228.full.pdf+html>
28. Paladini D. How to identify the thymus in the fetus: the thy-box. *Ultrasound Obstet Gynecol [Internet]*. 2011 [citado 25 Oct 2012];37(4):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.8854/pdf>
29. Roat E, Prada N, Lugli E, Nasi M, Ferraresi R, Troiano L, et al. Homeostatic cytokines and expansion of regulatory T cells accompany thymic impairment in children with Down syndrome. *Rejuvenation Res. Jun 2008*;11(3):573-83. PubMed PMID: 18386990.
30. Lang U, Baker RS, Khoury J, Clark KE. Effects of chronic reduction in uterine blood flow on fetal and placental growth in the sheep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol [Internet]*. 2000 [citado 25 Oct 2012];279(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://ajpregu.physiology.org/content/279/1/R53.full.pdf+html>
31. Hartge R, Jenkins DM, Kohler HG. Low thymic weight in small-for-dates babies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. Jun 1978*;8(3):153-5.
32. El-Haieg DO, Zidan AA, El-Nemr MM. The relationship between sonographic fetal thymus size and the components of the systemic fetal inflammatory response syndrome in women with preterm prelabour rupture of membranes. *BJOG [Internet]*. 2000 [citado 25 Oct 2012];115(7):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-0528.2008.01715.x/pdf>
33. Yinon Y, Zalel Y, Weisz B, Mazaki-Tovi S, Sivan E, Schiff E, et al. Fetal thymus size as a predictor of chorioamnionitis in women with preterm premature rupture of membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol [Internet]*. 2007 [citado 25 Oct 2012];29(6):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.4022/pdf>

34. McDade TW, Beck MA, Kuzawa CW, Adair LS. Prenatal undernutrition and postnatal growth are associated with adolescent thymic function. *J Nutr* [Internet]. 2001 [citado 25 Oct 2012]; 131(4): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://jn.nutrition.org/content/131/4/1225.full.pdf+html>
35. García Guevara C, Arencibia Faire J, Savío Benavides A, García Morejón C, Hernández Y, Selman-Housein Sosa E. El pesquiasaje prenatal sonográfico de las Cardiopatías Congénitas en Cuba. *Rev Fed Arg Cardiol* [Internet]. 2011 [citado 26 Mar 2013]; 40(3): [aprox. 8 p.]. Disponible en: http://www.fac.org.ar/1/revista/11v40n3/art_revis/revis01/guevara.php
36. Knutsen AP, Baker MW, Markert ML. Interpreting low T-cell receptor excision circles in newborns with DiGeorge anomaly: importance of assessing naive T-cell markers. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. Dec 2011 [citado 25 Oct 2012]; 128(6): [aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0091-6749/PIIS0091674911013200.pdf>
37. El-Haieg D, Zidan A, El-Nemr MM. The relationship between sonographic fetal thymus size and the components of the systemic fetal inflammatory response syndrome in women with preterm prelabour rupture of membranes. *BJOG* [Internet]. 2008 [citado 25 Oct 2012]; 115(7): [aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-0528.2008.01715.x/pdf>
38. Santner Nanan B, Peek MJ, Khanam R, Richarts L, Zhu E, Fazekas de St Groth B, et al. Systemic increase in the ratio between Foxp3+ and IL-17-producing CD4+ T cells in healthy pregnancy but not in preeclampsia. *J Immunol* [Internet]. 2009 [citado 25 Oct 2012]; 183(11): [aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.jimmunol.org/content/183/11/7023.full.pdf+html>

Recibido: 15 de junio de 2013.

Aprobado: 30 de junio de 2013.

Luis Raúl Martínez González. Centro Provincial de Genética Médica de Pinar del Río. Ormani Arenado # 140 altos N e/e Polvorín y Retiro. Pinar del Río, Cuba. Correo electrónico: genluis@princesa.pri.sld.cu