

## Hipoplasia tímica en un niño con fibrosis quística

### Thymic hypoplasia in an infant with cystic fibrosis

**Dra. Odalis de la Guardia Peña; Dr. Catalino Ustariz García; Dra. María de los Á  
García García; Lic. Luz M Morera Barrios; Dr. Arturo Chang Monteagudo;  
Dra. Kalía Lavaut Sánchez**

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

La fibrosis quística es la enfermedad autosómica recesiva más frecuente en poblaciones caucásicas; en Cuba, uno de cada 5 000 recién nacidos están afectados. En 1989 fue clonado el gen regulador de la conductancia transmembranal de la fibrosis quística e identificada su mutación principal, F508del. Desde entonces han sido descritas más de 1 300 mutaciones diferentes en este gen. El timo es el principal órgano de maduración de los linfocitos T, es relativamente grande y muy activo al nacer. El síndrome de Di George, descrito en 1965, incluye varias malformaciones congénitas y déficit inmunológico, principalmente de células T por hipoplasia del timo. Actualmente existen criterios definitivos, probables y posibles que diagnostican la entidad y se reportan síndromes completos y parciales en dependencia de los síntomas y signos presentes en el enfermo; sin embargo, puede observarse hipoplasia severa del timo en pacientes sin diagnóstico de Di George. Se presenta el caso de un paciente pediátrico en el que se define el diagnóstico de fibrosis quística por estudios moleculares y se identifica como homocigótico para la mutación F508del con hipoplasia severa del timo.

**Palabras claves:** Fibrosis quística, hipoplasia tímica.

---

#### ABSTRACT

Cystic fibrosis is the most common autosomal recessive disease in Caucasian populations; in Cuba, one in 5 000 newborns are affected. In 1989, the conductance regulator gene for cystic fibrosis transmembrane was cloned and its

---

main mutation F508del was identified. Since then, over 1 300 different mutations in the gene have been described. The thymus is the primary organ of T cell maturation, is relatively large and very active at birth. DiGeorge syndrome, described in 1965, includes several birth defects and immune deficits, mainly of T cells by thymic hypoplasia. Currently, definitive, probable and possible criteria to diagnose the entity exist as well as reports of full and partial syndromes depending of symptoms present in the patient; nevertheless, severe thymic hypoplasia can be observed in patients without diagnosis of Di George. We report the case of a pediatric patient with diagnosis of cystic fibrosis by molecular studies identified as homozygous for the mutation F508del with severe thymic hypoplasia.

**Keywords:** cystic fibrosis, thymic hypoplasia.

---

## INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad autosómica recesiva más frecuente en poblaciones caucásicas; en Cuba, uno de cada 5 000 recién nacidos están afectados.<sup>1</sup> En 1989 fue clonado el gen regulador de la conductancia transmembranal de la fibrosis quística (RTFQ) e identificada su mutación principal, F508del. Desde entonces se han descritas más de 1 300 mutaciones diferentes en este gen.<sup>2</sup>

El gen se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 7. La expresión heterogénea de la proteína RTFQ evidencia que las diferentes mutaciones se manifiestan con una evolución clínica altamente variable. La combinación de los distintos tipos de mutación en un individuo y la evaluación de las características clínicas que presentan los pacientes permite establecer las correlaciones entre el genotipo y el fenotipo. Incluso antes de que se identificase el gen RTFQ se sabía que parte de las diferencias clínicas de los pacientes con FQ estaban determinadas genéticamente. Alrededor del 15 % de los pacientes con FQ son pancreático suficientes comparado con la mayoría de ellos, los cuales precisan del tratamiento con enzimas pancreáticas (pancreático insuficientes). La mutación F508del es responsable del 60 % de los enfermos con diagnóstico de FQ en el mundo. La frecuencia de esta mutación en la población mundial es del 66 % de todos los pacientes diagnosticados.<sup>3</sup>

El timo es el principal órgano de producción y maduración de los linfocitos T. Participa en la producción, maduración y selección de linfocitos T inmunocompetentes. Es relativamente grande (entre 1 000 y 1 500 mm, con un peso promedio de 22 g) y muy activo al nacer. Su crecimiento ocurre durante varios años, aunque a una velocidad más lenta que el resto del cuerpo y alcanza su peso máximo (alrededor de 35 g) en la pubertad. Posteriormente comienza a involucionar al disminuir los componentes linfoides y es sustituido por tejido conjuntivo graso. Este órgano puede ser afectado por el uso de esteroides, la malnutrición proteico-energética, la deficiencia de zinc y los procesos infecciosos.<sup>4,5</sup>

El síndrome de delección 22q11, se asocia a una variedad de fenotipos clínicos que incluyen el síndrome de DiGeorge, descrito en 1965, tiene una incidencia estimada mayor que 1 en 4.000 nacimientos,<sup>6</sup> incluye diferentes malformaciones congénitas, cardíacas y de otros sistemas asociadas a déficit inmunológico, principalmente de células T por hipoplasia del timo.<sup>7</sup> Desde el punto de vista clínico puede aparecer

hipoplasia tímica severa sin que se complete el diagnóstico de síndrome de DiGeorge, como es el caso que se presenta a continuación.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de un paciente pediátrico de un año de edad, masculino, nacido de parto distócico por cesárea a la edad gestacional de 39,4 semanas, apgar 9.9, peso de 3 800 g, talla 49.5 cm y circunferencia cefálica 34,5 cm. Madre con historia obstétrica de 9 gestaciones, 8 abortos (todos provocados) y un parto, que debutó a los 17 años con una hipertensión arterial y durante todo el embarazo fue tratada con metildopa; además, presentó anemia ligera que mejoró con el uso de antianémicos orales. Por ultrasonido genético se detectó en el feto una dilatación renal izquierda que fue seguida hasta el parto. Inmediatamente después del nacimiento se diagnosticó distrés respiratorio ligero que cedió con la terapéutica impuesta. Se recogió el antecedente paterno de un sobrino (no nacido) con diagnóstico molecular de FQ intraútero e interrupción del embarazo,

El paciente recibió lactancia materna exclusiva hasta los 4 meses de nacido. Entre los dos y tres meses de edad fue hospitalizado en tres ocasiones: primero, luego de la administración de la primera dosis de la vacuna DPT; en las tres oportunidades el diagnóstico fue bronconeumonía. Estuvo en Unidad de Cuidados Intensivos, la estadía se prolongó alrededor de 15 días y se administró tratamiento antibiótico de cuarta generación además de Intacglobín (Gammaglobulina Humana EV) y factor de transferencia en una oportunidad.

En el tercer ingreso, además de otros muchos exámenes complementarios, se le realizó un ultrasonido de timo que mostró un área tímica de 409 mm, muy inferior a los valores normales para su edad (1 000 - 1 500 mm) y estudio radiológico de tórax (anteroposterior) con escasa o casi nula sombra tímica, dosificación de electrolitos en sudor por encima de 60 mmol/L (VR: 40-60 mmol/L-dudoso; por encima de 60 mmol/L-patológico). Con estos resultados fue remitido a las consultas de Inmunología y Pediatría (Programa Nacional de FQ).

Los estudios de la esfera inmunológica mostraron los siguientes resultados:

IgA: 147 mg/mL (VR: 54-23 mg/mL), IgM: 61 mg/mL (VR: 37-18 mg/mL), IgG: 810 mg/mL (VR: 219-661mg/mL), C3: 1,28 g/L (VR: 0,75-1,35 g/L), C4: 0,25 g/L (VR: 0,09-0,36 g/L), CD3: 62 % (VR: 54-76 %), CD4: 33 % (VR: 31-54 %), CD8: 14 % (VR: 12-28 %) , CD19: 18 % (VR: 15-39 %), dosificación de calcio: 0,93 mmol/L (VR: 2,2-2,6 mmol/L); electroforesis de proteínas: albumina: 57,5 % (VR: 31-50 %), alfa1: 2,9 % (VR: 1-4 %), alfa 2: 14,9 % (VR: 7-13,5 %), beta: 12,7 % (VR: 6-13,5 %), gamma: 8,2 % (VR: 9-18 %).

Al examen físico se encontró un marcado retraso en el crecimiento y el desarrollo psicomotor. A la edad de cuatro meses presentaba talla y peso de un niño de un mes de edad. El paciente no presentó malformaciones faciales, cardiovasculares ni de otros órganos internos.

A los 4 meses de edad se diagnosticó como FQ basado en la prueba de electrolitos en sudor, diagnóstico que fue confirmado a los 18 meses por estudios moleculares que informaron homocigosis para la mutación F508del. Además, se diagnosticó hipoplasia tímica encontrada en ultrasonido de timo a esa misma edad. Sin

embargo, la prueba de cariotipo FISH 22q11.2(N-25X2), 20 metafases, informó no deleción en la región 22q11.2, mutación presente en la mayor parte de los síndromes de Di George.

Se aplicó un esquema de tratamiento con biomodulina T (extracto tímico bovino), bulbos (Bb) de 3 mg, con el propósito de llevar el timo al tamaño ideal para la edad del paciente y así ayudar a corregir la inmunodeficiencia presente. Este esquema fue diseñado basado en estudios reportados por colegas de los hospitales pediátricos "William Soler" y "Ángel A. Aballí"<sup>5</sup> que consiste en la aplicación intramuscular de dosis progresivas de biomodulina T según la edad, en ciclos de 4 semanas cada uno. Luego de cada ciclo de tratamiento se le orientó descansar un mes y realizar el ultrasonido evolutivo (cuadro).

**Cuadro.** Esquema de tratamiento con biomodulina T

Edad (meses)	Dosis	Área Tímica (mm)
4	½ Bb tres veces por semana	588
6	½ Bb dos veces por semana	907
8	½ Bb una vez por semana	1 340
10	½ Bb una vez por semana	1 380
12	Un Bb una vez por semana	1 213
14	Un Bb una vez por semana	902
16	Un Bb una vez por semana	1 020

Se ha mantenido con tratamiento a base de fisioterapia respiratoria, aerosol de salbutamol 3 gotas y de gentamicina 80 mg, dos veces al día; pancreatina 12 tabletas diarias; sulfato de zinc en suspensión 2 mL antes de las comidas y vitaminoterapia.

## DISCUSIÓN

El gen de la FQ hace que las células epiteliales del cuerpo fabriquen una proteína defectuosa denominada *regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística* (RTFQ) en las células que recubren el interior de los pulmones, el tubo digestivo, las glándulas sudoríparas y el sistema genitourinario. Cuando la proteína RTFQ es defectuosa, las células epiteliales no pueden regular la forma en que el cloruro pasa a través de las membranas celulares, esto altera el equilibrio fundamental entre el agua y la sal, necesario para mantener una fina capa de fluido y moco recubriendo el interior de los pulmones, el páncreas y las vías que forman parte de otros órganos. El moco se espesa y densifica y se hace sumamente difícil de desplazar. En la FQ el moco, denso y pegajoso, junto con los gérmenes que ha retenido permanece dentro de los pulmones, que acaban infectándose. En el páncreas, el moco espeso obstruye los conductos que en condiciones normales llevarían importantes enzimas digestivas al intestino para digerir los alimentos, los que no pueden procesarse ni absorberse adecuadamente, sobre todo las grasas. Los niños con FQ tienen problemas para ganar peso, aunque lleven una dieta normal y tengan buen apetito.<sup>8</sup>

Los portadores de FQ no presentan síntomas pero pueden transmitir el gen defectuoso a sus hijos; estas personas heredan solamente un gen de la FQ. Se estima que en la actualidad hay aproximadamente 12 millones de portadores del gen de la FQ en EE. UU. Si dos portadores tienen descendencia, en cada nacimiento tendrán 25 % de probabilidades de tener un hijo con FQ y para que un niño tenga síntomas debe que heredar dos copias del gen de la enfermedad, uno de cada progenitor (homocigótico).<sup>9</sup>

En la literatura revisada no se reportan casos donde se asocien los aspectos clínicos de la FQ y las hipoplasias tímicas. En un trabajo realizado posmortem por el departamento de Anatomía Patológica del Hospital Pediátrico "William Soler" en el año 2001, se estudiaron las autopsias de fallecidos entre 1974 y 1999 y se encontraron 36 casos con FQ; de ellos, 12 (33 %) presentaron atrofia tímica, lo que se atribuyó a los cuadros de sepsis a repetición y la desnutrición presente en estos pacientes.<sup>10</sup>

La función del timo fue un enigma hasta la mitad del siglo xx, aunque desde hace más de 150 años ya Menkel había descrito la atrofia tímica consecutiva a la malnutrición proteico-energética. De hecho, a pesar de ser prominente al nacimiento, crece hasta la pubertad y se atrofia antes de la mediana edad.<sup>11</sup>

El tamaño del timo ha mostrado gran variabilidad entre diferentes niños y en el mismo infante en diferentes tiempos. Causa de ello es la malnutrición proteico-energética, en primer lugar, aunque existen otras causas que producen igual efecto, como la administración exógena de esteroides, el estrés emocional e infeccioso que aumentan la tasa de cortisol libre y acentúan un fenómeno de muerte celular programada de timocitos inmaduros esteroideos sensibles.<sup>12,13</sup>

Conley y col presentaron en el PAGID (*Pan-American Group of Immunodeficiency*) en asociación con ESID (*European Society for Immunodeficiencies*), los criterios para el diagnóstico de síndrome de Di George definiéndolos como *definitivos, probables y posibles*<sup>14</sup> dentro de los dos primeros es imprescindible que se encuentre en el paciente reducción de los linfocitos T CD3+ y delección del cromosoma 22q11.2. Para el diagnóstico *posible* es necesario encontrar atimia o hipoplasia tímica, reducción de los linfocitos CD3+, hipocalcemia y alguna malformación del sistema cardiovascular.

En el caso que se presenta, a pesar de observarse una hipoplasia tímica importante y sintomatología de infecciones graves recurrentes, no existió alteración en los valores de los marcadores linfocitarios ni en las inmunoglobulinas, por lo cual se concluyó como una hipoplasia tímica severa en el curso de una enfermedad genética, como es el caso de la FQ.

El tratamiento con biomodulina T fue retirado a la edad de 17 meses, la respuesta fue óptima y el paciente ha mantenido valores de área tímica dentro de límites normales, no ha presentado infecciones severas, se han normalizado los parámetros pondoestaturales. En este momento tiene 24 meses de edad y se mantiene en seguimiento por consulta y observación evolutiva.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mateu E, Calafell F, Ramos MD, Casals T, Bertranpetit J. Can a Place of Origin of the Main Cystic Fibrosis Mutations Be Identified? *Am J Hum Genet.* 2002 Jan; 70(1):257-64.
2. Audrézet MP, Chen JM, Raguénès O, Chuzhanova N, Giteau K, Le Maréchal C. Genomic rearrangements in the RTFQ gene: extensive allelic heterogeneity and diverse mutational mechanisms. *Hum Mutat.* 2004 Apr; 23(4):343-57.
3. Araújo FG, Novaes FC, Santos NP, Martins VC, Souza SM, Ribeiro dos Santos AK. Prevalence of deltaF508, G551D, G542X, and R553X mutations among cystic fibrosis patients in the North of Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2005 Jan; 38(1):11-5.
4. Cells and Tissues of de Inmune Sistem. In: Tristam P, Stites DP, Abba Terr, Imboden JB ed. *Inmunología básica y clínica.* 10ª ed. Madrid: Elsevier; 2011. p. 16-34.
5. Christian López LC, Rabassa Pérez J, Tamayo V, Marzoa Silva N, Rodríguez Álvarez I, Sosin Curbelo AM. Biomodulina Homeopática: Efecto terapéutico en niños con infecciones recurrentes. *Gaceta Homeopática de Caracas* [revista en la Internet]. 2006 Jul [citado 2013 Jul 09]; 14(2):12-22. Disponible en: [http://www2.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1315-30802006000200005&lng=es](http://www2.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-30802006000200005&lng=es)
6. Mattos P, Salvatierra I, Bartos A. Síndrome de delección 22q11, a propósito de un caso. *Rev Soc Bol Ped.* 2007;1(46):24-8.
7. Lindsay E. Chromosomal microdeletions: dissecting the 22q11 syndrome. *Nat Rev Genet.* 2001 Nov;2(11):858-68.
8. Mogayzel PJ Jr, Flume PA. Update in cystic fibrosis 2009. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Mar 15; 181(6):539-44. doi:10.1164/rccm.200912-1943UP.
9. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2009 Dec; 155(6 Suppl):S73-93. doi:10.1016/j.jpeds.2009.09.001.
10. Cubero-Menéndez O, Cubero-Rego D. Fibrosis Quística. Algunos aspectos en estudios necropsicos. IV Congreso Virtual Hispano Americano de Anatomía. IV-CVHAP 2001 Comunicación-E 032. [consultado: 3 de octubre de 2012]. Disponible en: <http://conganat.uninet.edu/IVCVHAP/PDF/C032.pdf>
11. Asby P, Marx C, Trautner S, Rudan D, Hasselbach H, Jensen H, et al. Thymus size at birth is associated with infant mortality: a community study from Guinea Bissau. *Acta Pediatr.* 2002;91(6):698-703.
12. Jepesen DL. The size of the thymus: an important immunological diagnostic tool. *Acta Pediatr.* 2003 Sep;92(9):994-6.

13. Rabaza J, Fundora H, Rodríguez A, Hernández MA. Sonografía de bazo y timo como elemento evaluador de la respuesta inmune en niños con infecciones recurrentes. *VacciMonitor*. 2010 Mayo-Agosto; 19(2):5-10.

14. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol*. 1999 Dec; 93(3):190-7.

Recibido: 29 de abril de 2013.

Aprobado: 19 de agosto de 2013.

Dra. *Odalís de la Guardia Peña*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, Cuba. Tel (537) 643 8695, 8268 Fax (537) 644 2334. Correo electrónico: [rchematologia@infomed.sld.cu](mailto:rchematologia@infomed.sld.cu)