

Enfermedades del timo por exceso y por defecto

Thymus diseases by excess and default

Dra. Odalis María de la Guardia Peña^{1*} <http://orcid.org/0000-0001-6337-1747>

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

*Dra. Odalis María de la Guardia Peña (rchematologia@infomed.sld.cu)

RESUMEN

El timo es un órgano cervicotorácico, impar y mediano, situado en la base del cuello y parte superior del mediastino. Junto a la médula ósea es uno de los dos órganos primarios del sistema inmune y ejerce su función en los neonatos y en los niños, fundamentalmente. Entra en regresión a partir de la pubertad, aunque algunos autores plantean que la involución puede comenzar un poco antes, cuando los principales tejidos linfoides están plenamente desarrollados. Interviene sinérgicamente con otras glándulas de secreción interna: tiroides, suprarrenal, hipófisis, para elaborar sustancias necesarias para el desarrollo general del organismo. Es un órgano muy sensible a todo influjo. Como todos los órganos de la economía el timo presenta enfermedades producidas tanto por crecimiento exagerado, como por hipoplasias o atrofas. Dentro de las primeras las más comunes son la hiperplasia tímica y el timoma y, entre las últimas el síndrome de DiGeorge ha sido bien caracterizado en la literatura internacional desde la segunda mitad del siglo pasado. Sin embargo, en los últimos tiempos los inmunólogos hablan de la hipoplasia tímica como entidad que puede asociarse o no a estados de inmunodeficiencia. Se describen brevemente estas afecciones.

Palabras clave: timo; hipoplasia tímica; hiperplasia tímica; timoma; síndrome de DiGeorge.

ABSTRACT

The thymus is a cervicothoracic organ, odd and medium, located at the base of the neck and upper part of the mediastinum. Next to the bone marrow is one of the two primary organs of the immune system and exerts its function in neonates and children, fundamentally. It regresses after puberty, although some authors suggest that the involution can begin a little earlier, when the main lymphoid tissues are fully developed. It intervenes synergistically with other glands of internal secretion: thyroid, adrenal, pituitary gland, to develop substances necessary for the general development of the organism. It is a very sensitive organ to all influence. Like all the organs of the economy, the thymus presents diseases caused both by exaggerated growth, as by hypoplasias or atrophies. Among the former, the most common are thymic hyperplasia and thymoma and, among the latter, DiGeorge syndrome has been well characterized in international literature since the second half of the last century. However, in recent times immunologists speak of thymic hypoplasia as an entity that may or may not be associated with immunodeficiency states. These conditions are briefly described.

Keywords: thymus; thymic hypoplasia; thymic hyperplasia; thymoma; DiGeorge syndrome.

Recibido: 24/09/2018

Aceptado: 13/03/2019

INTRODUCCIÓN

Durante largo tiempo apareció en la literatura evolucionista el concepto de "órganos atrofiados" como una "evidencia" de la evolución. La lista de órganos atrofiados hecha en 1895 incluía aproximadamente 100 órganos, entre ellos el timo. Con el progreso de la ciencia se descubrió que todos los órganos de la lista tenían en realidad funciones muy importantes en el cuerpo. Esos "órganos no funcionales" eran en realidad órganos cuyas funciones aún no se habían descubiertas.⁽¹⁾

El timo es un órgano cervicotorácico, impar y mediano, situado en la base del cuello y parte superior del mediastino. Es uno de los dos órganos primarios del sistema inmune, el otro es la médula ósea. Se asemeja a las glándulas endocrinas, no solo porque se desarrolla a partir del

tercer arco braquial, sino también porque tiene la estructura de una glándula de secreción interna.⁽²⁾ Desde la década del 60 del pasado siglo, se le ha otorgado una función central en el desarrollo del sistema inmune celular, es responsable del desarrollo y maduración de células inmunocompetentes, los linfocitos T.⁽³⁾

Las hormonas tímicas o timosina, mejor caracterizadas son: la fracción 5 de la timosina (TF5), la timopentina (TP5), la protimosina 1 (ProT1), la timosina 1 (T1), las timosinas 7, 3 y 4 (T4), el gen de la timosina 10, la timosina 10 y la 15, y el factor humoral tímico gama 2 (THF-2).⁽⁴⁾

La función del órgano se ejerce predominante en los neonatos y en los niños, entra en regresión a partir de la pubertad, cuando los principales tejidos linfoides están plenamente desarrollados.⁽²⁾

Generalmente consta de dos lóbulos, envueltos por una capa de tejido conectivo que los mantiene unidos; mientras que una cápsula delimita cada uno. Su estructura aparece completamente desarrollada en el tercer mes de gestación (de 12 a 15 g); continúa creciendo hasta la pubertad donde alcanza su máximo crecimiento (entre 30 y 40 g); después involuciona y en la edad adulta pesa unos 10 o 15 g; al ser sustituido el tejido tímico por tejido adiposo y conectivo. Está compuesto por células epiteliales y del estroma, además de precursores linfoides derivados de las células mesodérmicas. Las agrupaciones en remolino de estas células forman los denominados *corpúsculos de Hassall*. (que por definición son masas aisladas de células epiteliorreticulares tipo VI que exhiben núcleos aplanados con gránulos de [queratohialina](#), haces de filamentos intermedios, e inclusiones lipídicas en su citoplasma. Se encuentran ubicados en la médula del timo y su función es la de segregar [linfopoyetina estromal tímica](#), sustancia que genera [apoptosis](#) contra los linfocitos que ataquen a los tejidos sanos).^(2,5)

Histológicamente el órgano está dividido en corteza y médula, cada una de las cuales posee poblaciones distintas de células epiteliales tímicas, así como mesenquimales y endoteliales que proporcionan el microambiente único para la maduración eficiente del repertorio de linfocitos T; los cuales experimentan un proceso de selección positiva para el reconocimiento de *lo propio* (complejo principal de histocompatibilidad) y negativa para eliminar las células T que son autorreactivas (linfocitos que podrían reaccionar de forma dañina contra proteínas propias que se expresan en el timo. Por ello, se dice que este mecanismo permite el establecimiento de la tolerancia central, al asegurar que las proteínas propias no serán atacadas por los linfocitos T; proceso que finalmente da lugar al repertorio completo y maduro de células T.⁽⁶⁾

Los timocitos entran al timo a través de vasos grandes en el límite entre la corteza y la médula, y viajan a través de estas hasta su salida del timo. Su migración está dirigida por señales moleculares, en lugar de estructurales. Por lo tanto, el patrón correcto y la organización de los componentes del estroma timo (la vasculatura y las células mesenquimales) son cruciales para el óptimo desarrollo de las células T y, por lo tanto, los defectos en la estructura y la función del timo pueden tener consecuencias graves para la salud, incluida la inmunodeficiencia o la autoinmunidad.⁽⁷⁾

Toda su función se desarrolla en el período de la vida de más intenso de crecimiento. Es, además, un órgano muy sensible a todo influjo.⁽⁸⁾

DESARROLLO

Como todos los órganos de la economía el timo presenta enfermedades producidas tanto por crecimiento exagerado como por hipoplasias o atrofas.

Hiperplasia tímica

Es una entidad clínica rara que se sospecha por la aparición de folículos linfoides dentro del timo, estado conocido como hiperplasia folicular tímica. Aunque la hiperplasia tímica puede ocurrir en diversos estados inflamatorios e inmunológicos crónicos, se encuentra con más frecuencia en la miastenia gravis, entre el 65 y el 75 % de los pacientes. La hiperplasia folicular del timo también se da en otras enfermedades en las que participa la autoinmunidad, como la enfermedad de Graves, la enfermedad de Addison, el lupus eritematoso sistémico, la esclerodermia y la artritis reumatoide.⁽⁹⁾

Timoma

El término timoma es generalmente utilizado para describir neoplasias del timo que no presentan atipia manifiesta del componente epitelial. Cuando un tumor tímico exhibe claramente atipia citológica y características histológicas que ya no son específicas del timo, se le conoce como carcinoma tímico o timoma tipo C. Se desconoce la etiología de estos tumores. Los timomas y los carcinomas tímicos constituyen neoplasias del mediastino anterior poco comunes y representan

menos del 1.5 % de todos los tumores. Los carcinomas tímicos son aún menos frecuentes. En general, los timomas son lesiones indolentes con tendencia a la agresividad local y a producir metástasis tardías. Los carcinomas tímicos, sin embargo, tienen mayor riesgo de recaída y peores índices de mortalidad.⁽¹⁰⁾

En general, los timomas son tumores de escasa malignidad, con más tendencia a la recidiva local que a la metástasis y frecuentemente se asocian con síndromes paraneoplásicos, los más frecuentes son: miastenia gravis, aplasia pura de las células rojas, e hipogammaglobulinemia. El timoma es la causa más frecuente de masa mediastínica anterior en adultos (20 %) y compone aproximadamente el 40 % de todas las masas mediastínicas. La incidencia general del timoma es de 0.15 casos por 100 000.⁽¹¹⁾

Síndrome de DiGeorge

En 1965, el doctor Angelo DiGeorge describió un grupo de pacientes con ausencia congénita de timo y paratiroides que presentaban hipocalcemia grave y susceptibilidad a infecciones. En años sucesivos, la asociación con dismorfia facial y malformación cardiaca conotruncal permitió completar la definición clásica del llamado, en ese momento, síndrome de DiGeorge (SDG).⁽¹²⁾

Ya que el 85-90 % de los pacientes con SDG tienen microdeleciones hemigóticas en el cromosoma 22q11.2, la nomenclatura actual lo ha redefinido como síndrome por deleción 22q11.2 (SD22q11). El SD22q11 resulta de alteraciones en la migración de las células del neuroectodermo de la cresta neural, principalmente a la tercera y cuarta bolsas y arcos faríngeos, durante el desarrollo embrionario en humanos; aunque también existe evidencia clínica que señala defectos del primer y sexto arcos y bolsas faríngeas. Entre los genes asociados a defectos en la migración de las células derivadas de la cresta neural se encuentra el gen Tbx1 que está localizado en la región crítica del SD22q11.⁽¹³⁾

Las alteraciones inmunes usualmente son el resultado de un desarrollo tímico deficiente. La aplasia es la alteración más grave, aunque se presenta en < 1 % de los casos (SD22q11 completo); mientras que la hipoplasia tímica se observa en más del 95 % (SD22q11 parcial). A nivel celular, la disfunción de linfocitos T ya sea en número o función es la característica más frecuente ya que la mayoría de los pacientes tienen número normal de linfocitos B y células NK.

Clínicamente se evidencia en mayor susceptibilidad a infecciones respiratorias o gastrointestinales recurrentes.⁽¹⁴⁾

Hipoplasia del timo

No se ha escrito mucho sobre la hipoplasia del timo como entidad única, siempre se le ha relacionado con diversas enfermedades, como la condrodisplasia punctata, el síndrome de Ellis-van Creveld, en exposición prenatal al etanol y en casos de inmunodeficiencia primarias como la inmunodeficiencia combinada severa.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ Se le relacionó además con la fibrosis quística y con la alta frecuencia de aparición de episodios respiratorios agudos (IRA) en niños.⁽¹⁸⁻²⁰⁾

Se encuentra muy poco en la literatura, en relación a estudios de prevalencia e incidencia de las hipoplasias tímicas en el mundo y su tratamiento. Sin embargo se conoce que el crecimiento adecuado del órgano ha sido relacionado a la nutrición prenatal, al peso del niño al nacer y más frecuentemente a la lactancia materna.⁽²¹⁾

A pesar de los grandes avances en la prevención y tratamiento de la malnutrición proteico-energética (MPE), esta sigue constituyendo un problema de salud en el mundo y en particular en América. La MPE causa una atrofia generalizada de los tejidos linfoides, fundamentalmente en niños y ha sido descrita atrofia tímica significativa en niños malnutridos, lo que provoca a su vez inmunidad celular deficiente y justifica el patrón de infecciones que se presenta en estos niños. La disfunción inmunológica asociada con malnutrición ha sido denominada como síndrome de deficiencia inmune adquirida nutricionalmente (SDIAN).⁽²²⁾

En la práctica clínica los términos hipoplasia y atrofia tímica pudieran solaparse, la determinación del índice de masa corporal ayudaría a descartar la posibilidad de MPE en los niños con sospecha clínica de inmunodeficiencia por disminución del tamaño del timo.

En el anuario estadístico de salud de Cuba no se recogen datos de incidencia/ prevalencia de hipoplasia tímica. En el Instituto de Hematología e Inmunología, centro rector de la Inmunología clínica en Cuba, en un año calendario (Octubre 2015/Octubre 2016), en las consultas de inmunología pediátricas se atendieron un total de 3 283 pacientes. De ellos 105 casos fueron diagnosticados con la entidad, dentro de los cuales, el mayor número presentaban la hipoplasia tímica no asociada a inmunodeficiencia celular ni a MPE.

La literatura existen evidencias de cómo los aminoácidos influyen sobre el sistema inmunitario. En la última década se ha investigado para conocer a fondo la acción sobre el sistema inmune de ciertos micronutrientes, como el hierro, el cobre, el zinc y la vitamina A; relacionados además con atrofia del epitelio del timo. Esta atrofia provoca entre otros inconvenientes, la no diferenciación y maduración de los timocitos.⁽²³⁾ Un estudio longitudinal realizado en niños malnutridos de Bolivia, donde se midió el tamaño del timo semanalmente por medio de un escáner ultrasónico mediastinal, evidenció que el grupo de malnutridos presentaba una involución grave del timo y una proporción más alta de linfocitos T inmaduros en circulación al compararlos con los controles. Los valores antropométricos normales se recuperaron después de un mes de rehabilitación dietética, mientras que la recuperación del área del timo requirió meses.⁽²⁴⁾

Cada día el inmunólogo clínico se enfrenta con nuevas variedades de inmunodeficiencias, primarias o secundarias, hasta el momento se había escrito poco acerca de las hipoplasias del timo sintomáticas en pacientes pediátricos como expresión de deficiencias inmunológicas y este es un campo que se está abriendo paso en la práctica cotidiana.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yahya H. El engaño del evolucionismo. La falacia de los órganos atrofiados. [Internet]. Enero. Istanbul: Global Publishing; 2006 [Citado 28/04/2018] Disponible en: <https://harunyahya.es/es/Libros/639/el-engano-del-evolucionismo/chapter/983>
2. Marsán Suárez Vianed, del Valle Pérez Lázaro O, Macías Abraham Consuelo. Aspectos actuales de la organogénesis. Función e involución del timo. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2013 Dic [citado 12/06/18]; 29(4): 349-58. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892013000400005&lng=es.
3. Reggiani PC. Terapia génica para la hormona tímica timulina en modelos de timodeficiencia. [Tesis para optar al grado de Doctor]. La Plata: Universidad Nacional de La Plata; 2011.
4. Schwarting R, Kocher WD, Mc Kenzie S, Alomanio N. Hematopatología. En: Rubin E, Gorstein F, Rubin R, Schwarting R, Strayer D, eds. Rubin Patología estructural. 4a edición. Madrid: McGraw Hill- Interamericana; 2006.

5. Pabst R. The thymus is relevant in the migration of mature lymphocytes. *Cell Tissue Res.* 2019 Apr;376(1):19-24. DOI: 10.1007/s00441-019-02994-z.
6. Gordon J, Manley NR. Mechanisms of thymus organogenesis and morphogenesis. *Development.* 2011 Sep;138(18):3865-78. DOI: 10.1242/dev.059998.
7. [Chavarria-Bayot X](#). El Timo. Generalidades, Anatomía, Histología, Embriología, Relaciones, Irrigación, Inervación. *Salud y Medicina.* [Internet]. 2013. [Citada 19/06/2018]. Disponible en: <https://es.slideshare.net/XavierChavarriaBayot/el-timo-genra>
8. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Inmunología Celular y Molecular.* 8ª ed. Soria: Elsevier; 2016.
9. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison Principios de Medicina Interna* 19ª ed. Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana; 2016. [Citada 19/06/2013]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookID=1717>
10. Cameron RB, Loehrer PJ, Thomas CR Jr. Neoplasms of the mediastinum. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA. *Cancer: Principles and Practice of Oncology.* 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.p. 871-81.
11. [Nolasco-de la Rosa AL](#), [Mosiñoz-Montes R](#), [Nuñez-Trenado LA](#), [Román-Guzmán E](#), [Chávez-Villicaña CE](#), [Naranjo-Hernández G](#). Thymoma in childhood. A case report and review of literature. *Cir Cir.* 2016 Jul-Aug;84(4):324-8. doi: 10.1016/j.circir.2015.04.034
12. Hacıhamdioglu B, Hacıhamdioglu D, Delil K. 22q11 deletion syndrome: Current perspective. *Appl Clin Genet.* 2015 May 18;8:123-32. DOI: 10.2147/TACG.S82105.
13. Vásquez Echeverría E, Sierra F, Trujillo-Vargas CM, Orrego-Arango JC, Garcés-Samudio C, Lince R, et al. Abordaje inmunológico del síndrome por delección 22q11.2. *Infect.* [Internet]. 2016 Jan [cited 2018 Aug 13]; 20(1): 53-5. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922016000100009&lng=en.
14. Bresnahan KA, Tanumihardjo SA. Undernutrition, the acute phase response to infection, and its effects on micronutrient status indicators. *Adv Nutr.* 2014 Nov 14;5(6):702-11. DOI: 10.3945/an.114.006361.
15. Pérez-Andreu J, Ray VG, Arribas JM, Sánchez SJ. Ellis-van Creveld syndrome in adulthood: extending the clinical spectrum. *Singapore Med J.* 2015 Jun;56(6):e110-1. DOI: 10.11622/smedj.2015097.



16. Pasala S, Barr T, Messaoudi I. *Impact of Alcohol Abuse on the Adaptive Immune System. Alcohol Res.* 2015;37(2):185-97.
17. Kwan A, Puck JM. *History and Current Status of Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency. Semin Perinatol.* 2015 Apr;39(3):194-205. doi: 10.1053/j.semperi.2015.03.004.
18. de la Guardia Peña OM, Ustariz Garcia CR, Garcia Garcia Md, Morera Barrios LM, Chang Monteagudo A. *Hipoplasia tímica en un lactante con Fibrosis Quística. Presentación de un caso. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2014;30(1):74-80.
19. 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; 19(2):5-10.
20. Christian L, Rabassa J, Romero JM, Santamaría M, Chevalier, Revilla F. *Ecografía tímica de niños con infecciones recurrentes. Rev Cubana Pediatr.* 1999;71(3):125-31.
21. Segurola Gurrutxaga H, Cárdenas Lagranja G, Burgos Peláez R. *Nutrientes e inmunidad Nutr Clín Med.* 2016; X(1):1-19.
22. Marcos A. *Comportamiento del sistema inmune en malnutrición, obesidad y trastornos alimentarios. ALAN.* 2015 Oct [cited 2018 Abr 13]; 65 (Supl1): Disponible en: <https://www.alanrevista.org/ediciones/2015/suplemento-1/art-17/>
23. Moore SE, Prentice AM, Wagatsuma Y, Fulford AJ, Collinson AC, Raqib R, et al. *Early life nutritional and environmental determinants of thymic size in infants born in rural Bangladesh. Act Paediatr.* 2009 Jul;98(7):1168-75. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2009.01292.x.
24. Zapatera B, Prados A, Gómez-Martínez S, Marcos A. *Inmunonutrición: metodología y aplicaciones. Rev Esp Nutr Comunitaria* 2015;21(Supl. 1):144-53. DOI: 10.14642/RENC.2015.21.sup1.5061.

Conflicto de intereses

No se declara ningún conflicto

Contribución de autoría

Todos los autores participaron en la discusión de los resultados y han leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.

