

Artículos Originales

Hospital Infantil Docente "Angel A. Aballí", Ciudad de La Habana.

ECOGRAFÍA TÍMICA DE NIÑOS CON INFECCIONES RECURRENTE

Dra. Leticia de la Caridad Christian López,¹ Dr. Jesús Rabassa Pérez,² Lic. Juana María Romero del Sol,³ Lic. Maritza Santamaría Lafargue,⁴ Dr. Philippe Chevalier⁵ y Dr. Félix Revilla Machado⁶

RESUMEN

La ecografía tímica no ha sido utilizada sistemáticamente en niños con infecciones recurrentes. Es por ello que se estudiaron un total de 283 niños que padecían de infecciones recurrentes del aparato digestivo, respiratorio, piel, etcétera, en las edades comprendidas entre 8 meses y 6 años de edad, valorados nutricionalmente como eutróficos. Se les cuantificó las inmunoglobulinas séricas IgG, IgA e IgM. Al examen físico se verificó la presencia o no de la huella BCG. Se calculó el área de la sección ecográfica longitudinal de ambos lóbulos. Se agruparon los pacientes en 3 grupos, según el tamaño del área tímica. No se encontraron diferencias en las dimensiones de ambos lóbulos tímicos. El 47,53 % de los casos poseían un área tímica menor de 700 mm²; se demostró una fuerte asociación entre los niveles de inmunoglobulinas séricas y el tamaño de la silueta tímica. Esta técnica puede ser empleada en el escrutinio inicial de la evaluación de la respuesta inmunocelular.

Descriptores DeCS: INFANTE; ULTRASONOGRAFIA; VACUNA BCG/immunol; HORMONAS DEL TIMO; RECURRENCIA.

¹ Especialista de II Grado en Inmunología. Jefa del Servicio de Inmunología del Hospital Infantil Docente "Angel A. Aballí".

² Especialista de II Grado en Imagenología. Profesor Auxiliar. Facultad de Ciencias Médicas "Julio Trigo".

³ Investigadora Agregada. Departamento de Crecimiento y Desarrollo. Facultad de Ciencias Médicas "Julio Trigo".

⁴ Licenciada en Biología. Servicio de Inmunología. Hospital Infantil Docente "Angel A. Aballí".

⁵ Doctor en Ciencias en Nutrición. Investigador de la ORSTOM.

⁶ Médico especialista en Pediatría. Hospital Infantil Docente "Angel A. Aballí".

Las enfermedades infecciosas recurrentes son frecuentes en niños menores de 5 años, y provocan un aumento de morbilidad y gastos de cuantiosos recursos en asistencia médica. Las inmunodeficiencias primarias o secundarias son una de las 3 causas que originan estas infecciones.¹

La evaluación de la integridad de la inmunidad celular no es factible de realizar en todos los centros hospitalarios, por ser invasiva y costosa en equipamiento y reactivos.^{2,3} Es por ello que hemos utilizado para el diagnóstico de la inmunodeficiencia celular en niños, la ecografía tímica por ser un método sencillo, rápido, económico y no traumático, demostrado por su uso en el diagnóstico y seguimiento de niños con malnutrición proteicoenergética.^{4,5}

MÉTODOS

De los niños con infecciones recurrentes severas que fueron remitidos a la Consulta de Inmunología entre enero de 1995 y abril de 1996, se estudiaron un total de 283 niños (135 hembras y 149 varones), en las edades comprendidas entre 8 meses y 6 años de edad. Se excluyeron todos los casos con valor nutricional menor al 10 percentil y los que habían consumido esteroides en los 45 días anteriores, por los efectos directos sobre el timo que tienen la desnutrición y los esteroides.^{4,6}

Se realizó un examen físico de los pacientes, y se verificó la presencia o no de la huella BCG.⁷ Se midió la concentración sérica de las inmunoglobulinas G, A y M, mediante la técnica de inmunodifusión radial,³ con la utilización de antisueros del Centro Nacional de Biopreparados y Controles de la Behring (Behringwerke AG,

Marburg, RFA). Los valores de referencia fueron los del Instituto de Hematología e Inmunología (Ciudad de La Habana, Cuba).

El timo se midió por examen ecográfico mediastinal con un ecógrafo móvil de tiempo real (SAL 30A de Toshiba) con transductor pediátrico lineal de 5 MHz. Se utilizó la imagen longitudinal de la ecografía paraesternal de ambos lóbulos y se calculó el área de la sección de ambos lóbulos de tejido tímico, para esto se tomó como referencia desde el borde superior de la segunda costilla hasta el borde inferior de la cuarta⁵ (fig. 1).

En virtud de los valores de referencia obtenidos por el grupo del CRIN en Bolivia de 700 mm² computadorizado a partir del valor de normalidad de 350 mm² para un lóbulo,^{5,8} y por nuestros valores obtenidos de 50 niños controles (eutróficos, sin infecciones y con huella a la vacuna BCG). La muestra estudiada se agrupó de la siguiente forma:

- Grupo 1: Deficiente severo (área tímica menor de 700 mm²).
- Grupo 2: Deficiente moderado (área tímica entre 700 mm² y 1 000 mm²).
- Grupo 3: Normal (área tímica mayor de 1 000 mm²).

CÁLCULO ESTADÍSTICO

Se compararon las medias y desviaciones estándar entre los grupos estudiados, la prueba de chi cuadrado para las tablas de contingencia y el *test* de correlación de Pearson para establecer relaciones entre las variables. Para ello se utilizaron los sistemas utilitarios Foxbase profesional (Foxpro 2.6) y SpssPc (Statistical package for social Sciences).



FIG.1. Medición del tino por examen ecográfico mediastinal con ecógrafo móvil de tiempo real.

RESULTADOS

De los 283 niños estudiados el 47,7 % de ellos pertenecía al grupo 1 (déficit severo) y el 25,7 %, al grupo 2 (déficit moderado) y sólo el 26,6 % se clasificó en el grupo 3. No se hallaron diferencias entre los sexos y la edad en ninguno de los grupos estudiados. El 50,2 % de los niños eran menores de 2 años.

No se encontraron diferencias significativas con respecto al motivo de consulta en los 3 grupos estudiados, y fueron las infecciones respiratorias altas (53,4 %), la enfermedad diarreica crónica (14,5 %) y el asma bronquial (12,4 %) las entidades clínicas más frecuentes.

Las dimensiones mayores de ambos lóbulos tímicos son el largo y la profundidad, y no existían diferencias

significativas entre las medias y desviaciones estándar para ninguna de las dimensiones estudiadas entre los lóbulos tímicos izquierdo y derecho, como se observa en las tablas 1 y 2.

El 37,8 % de los casos presentaba valores inferiores de los niveles de inmunoglobulinas séricas a los establecidos para su edad, y predominó el déficit selectivo de IgA, como se observa en la figura 2. Se encontró una fuerte asociación entre los niveles de inmunoglobulinas séricas y el área tímica, demostrado por el *test* de correlación de Pearson.

Aunque fue más frecuente la ausencia de la huella a la vacuna BCG en los niños pertenecientes al grupo 1, no pudo ser demostrado ningún grado de asociación por las técnicas estadísticas aplicadas (fig. 3).

TABLA 1. Dimensiones de los lóbulos tímicos

Dimensiones	Lóbulo izquierdo (X ± DS)			P	Lóbulo derecho (X ± DS)		
	Largo X±DS	Ancho X±DS	Profundidad X±DS		Largo X±DS	Ancho X±DS	Profundidad X±DS
Grupo 1 (n=135)	26,98 ±6,67	9,28 ±2,64	14,08 ±3,46	NS	23,61 ±3,99	9,68 ±7,10	12,44 ±4,55
Grupo 2 (n=73)	31,89 ±9,61	13,21 ±3,23	16,34 ±3,66	NS	33,43 ±2,56	12,05 ±2,56	15,68 ±4,45
Grupo 3 (n=75)	42,62 ±9,61	15,89 ±6,13	20,60 ±5,86	NS	42,46 ±13,63	16,92 ±5,68	19,02 ±5,92
Controles (n=50)	35,0 ±8,02	17,0 ±4,88	21,0 ±4,22	NS	36,02 ±11,02	16,0 ±4,07	20,05 ±4,60

p < 0,05; NS: No significativo.

TABLA 2. Área y volumen de los lóbulos tímicos

Grupos estudiados	Lóbulo izquierdo		P	Lóbulo derecho	
	Área X±DS	Volumen X±DS		Área X±DS	Volumen X±DS
Grupo 1 (n=135)	260,42 ±99,43	3 767,55 ±1 756,98	NS	248,48 ±127,83	3 415,14 ±1 360,05
Grupo 2 (n=73)	419,94 ±129,37	8 963,68 ±2 960,84	NS	400,41 ±122,48	6 384,45 ±2 757,27
Grupo 3 (n=75)	676,22 ±262,59	13 950,54 ±6 800,13	NS	709,18 ±297,44	13 810,33 ±8 043,40
Controles (n=50)	666,0 ±172,02	12 495,62 ±3 689,02	NS	667,00 ±189,62	11 864,00 ±6 342,10

p < 0,05; NS: No significativo.

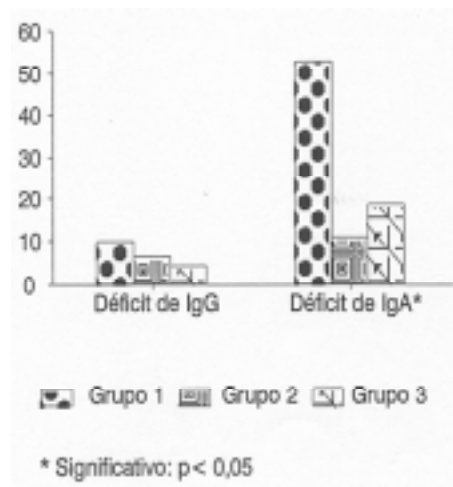


FIG. 2. Frecuencia de casos con déficit de inmunoglobulinas séricas

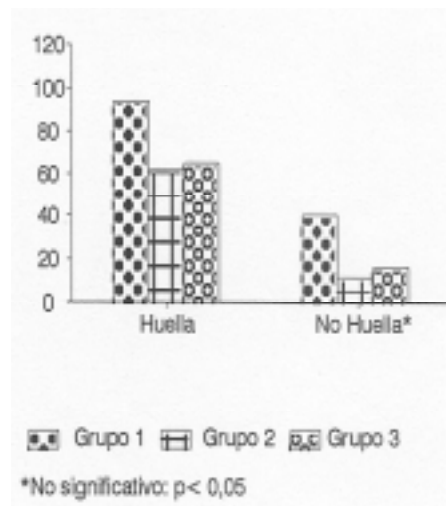


FIG. 3. Frecuencia de la presencia o no de la huella vacunal a la BCG.

DISCUSIÓN

No fue hasta esta centuria en que se consideró al timo como órgano central de la inmunidad celular, además de relacionarlo con entidades clínicas como la malnutrición proteicoenergética, el síndrome de Di George y la miastenia gravis.^{1,5,6,8} De la misma forma en que avanzó el conocimiento acerca de las características anatomohistologofuncionales del timo, también se fueron evaluando numerosas técnicas para su análisis *in vivo*.^{4,5,8,9}

De ellas, la ecografía resulta muy útil por ser económica, rápida y no invasiva. *Chevalery* y otros¹⁰ establecieron la relación entre los parámetros antropométricos y el tamaño del timo. *Adams* y otros⁴ realizaron una evaluación sonográfica en niños saludables (1993). Pero el seguimiento ecográfico del timo durante la recuperación inmunonutricional en niños desnutridos no fue publicado hasta 1994.

No tenemos referencia que se haya realizado con anterioridad la ecografía tímica en niños con infecciones recurrentes; nuestros resultados establecen que el 73,4 % de los niños estudiados presentaba áreas tímicas disminuidas, por tanto nos indica de forma indirecta, que a su vez estos niños muestran un aumento de linfocitos inmaduros en sangre periférica y disminución de la liberación de hormonas tímicas.⁵ Estos casos presentarían hipoplasias tímicas de causa primaria o atrofas tímicas debido a agresiones ya sea de causa nutricional, infecciosa o emocional. En todas estas situaciones se produce una estimulación del eje hipotálamo-hipofisiario, con la consiguiente liberación de glucocorticoides, por las glándulas suprarrenales; éstos activan el proceso de apoptosis o muerte celular programada en linfocitos celulares intratímicos, y hacen que este órgano se

convierta finalmente en tejido fibrograso, con la consiguiente disminución del área tímica al ser medido por ecografía; fenómeno similar ocurre cuando se administran esteroides en forma exógena.^{6,11-14}

En todos los grupos el mayor número de niños estudiados lo constituían menores de 2 años de edad, y fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes las infecciones respiratorias altas y la enfermedad diarreica crónica, características clínicas similares a los niños que presentaban inmunodeficiencias primarias.¹

El déficit selectivo de IgA es el trastorno más común de inmunodeficiencia humoral.¹ Nuestros resultados coinciden con esta afirmación. Se plantea que generalmente en la hipogammaglobulinemia y en el déficit selectivo de IgA, la inmunidad celular está intacta, y se ha demostrado que los linfocitos T de algunos pacientes con inmunodeficiencia común variable (IDCV) exhiben significativamente disminución de expresión de genes que codifican linfoquinas; sin embargo, *Inoue* y otros¹⁵ demostraron en un estudio de pacientes con IDCV, que sus células TH1 producían interleucina 2 e interferón (IL2 e INF) en cantidades similares a los controles normales.

No obstante, está bien establecido que para la activación de los linfocitos B, es necesario que los linfocitos T liberen factor de diferenciación de células B (BCDF) y factor de crecimiento de células B (BCGF) como segunda señal, por lo que será necesaria la cooperación celular para la producción de anticuerpos frente a antígenos timodependientes.¹ Esto explica la fuerte asociación que aparece entre los niveles de inmunoglobulinas séricas y el área tímica, es decir que ha menor área tímica, menor cantidad de linfocitos T inmunocompetentes en sangre periférica y por tanto disminuye la síntesis de inmunoglobulinas.

Algunos de nuestros casos estudiados presentaron inmunodeficiencia celular y humoral de grado variable.

Se ha demostrado que la administración de diversos agentes como el BCG, *Bordetella pertussis* y *Corynebacterium parvum* provocan una estimulación inespecífica frente a otros antígenos, incluso son empleados como inmunomoduladores, pues estimulan los linfocitos B y T, la función del macrófago y la producción de interleucina-1 (IL-1).^{1,16} Por tanto una adecuada respuesta a la administración de la vacuna BCG, con su correspondiente huella vacunal, sería la expresión de una buena respuesta de inmunidad celular. Con nuestro estudio no logramos demostrar estadísticamente una relación entre el tamaño de la silueta tímica y la presencia o no de la huella BCG, pero sí

una mayor frecuencia en el grupo I de niños sin huella BCG, lo que indica que posiblemente, desde el nacimiento muestran una inadecuada respuesta a este antígeno.

En nuestro estudio se midió sistemáticamente el lóbulo derecho en 283 niños y no se hallaron diferencias con el lóbulo izquierdo en ninguna de las dimensiones estudiadas. El 47,3 % de los niños presentaba áreas tímicas con deficiencias severas. Se encontró una fuerte asociación entre los niveles de inmunoglobulinas séricas y el tamaño de la silueta tímica.

La ecografía tímica resultó un método útil en el escrutinio inicial de la competencia de la inmunidad mediada por células, como paso previo para la realización de otras pruebas en los casos que así lo requieran, en niños con infecciones recurrentes.

SUMMARY

Thymic echographia has not been systematically used in children with recurrent infections. That's why a total of 283 children between 6 months and 8 years old who suffered from recurrent infections of the digestive system, the respiratory system, the skin, etc., and who were nutritionally evaluated as eutrophic, were studied. Serum IgG, IgA and IgM were quantitated. The presence or not of BCG trace was confirmed on physical examination. Patients were divided into 3 groups according to the size of the thymic area. No differences were found in the dimensions of both thymic lobules. 47.53 % of the cases had a thymic area lower than 700 mm². A strong association between the levels of serum immunoglobulins and the size of the thymic silhouette was observed. This technique may be used in the initial investigation of the evaluation of immunocellular response.

Subject Headings: CHILD, PRSCHOOL; ULTRASONOGRAPHY; BCG VACCINE/immunol; THYMUS HORMONES; RECURRENCE

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stites DP, Iterr A. Inmunología Básica y Clínica. 8 ed. México, DF: El Manual Moderno;1993.
2. Christian LC, Alejo HI. Indicadores inmunológicos en la evaluación del estado nutricional. Rev Cubana Aliment Nutr 1993;7(1):48-51.
3. Harberck RI, Giblas PC. Diagnostic Immunology Laboratory Manual. New York: Raven Press;1991:119-31.
4. Adam EI, Ignotus PI. Sonography of the thymus in healthy children frequency of visualization and appearance. Ann J Radiology 1993;161:153-5.

5. Chevalier P, Sevilla R, Zalles L, Sejas E, Belmonte G, Parent G. Study of thymus and thymocytes in Bolivian preschool children during recovery from severe protein energy malnutrition. *J Nutr Imm* 1994;3:26-39.
6. Khansari D, Murgó A, Falth R. Effects of stress on the immune system. *Immunol Today* 1990;11:173-5.
7. De la Torre EG, Conetti SF, González JV, Gutiérrez JA, Jordan RR. *Pediatría 2*. La Habana Ed. Pueblo y Educación; 1996;1-13 (Colección Pediatr).
8. Chevalier P, Sevilla R, Zalles L, Sejas E, Belmonte G. Effects of zinc supplementation on nutritional immune deficiency. *Nutr Res* 1996;16:369-79.
9. García C, Quilez JI, Echevarría JJ, Salaregui J, Segovia C. Hiperplasia tímica de rebote. *Radiología* 1997;39:343-6.
10. Chevalier P, Choquetilla F, Zambrana M, Parent G, Dhenin J, Antezana A, et al. Relación entre el tamaño del Timo y los valores antropométricos en niños menores de 6 años. *Rev Chil Hut* 1988 (abstract 266).
11. Christian LL, Rabassa JP. Novedades en la Ecografía tímica. *Avances Médicos* 1996;5:62-3.
12. Parent G, Chevalier P, Zalles L, Sevilla R, Bustos M, Dhenin JM, et al. In vitro lymphocyte-differentiating effects of thimulin (Zn-FTS) on lymphocyte subpopulation of severely malnourished children. *Am J Clin Nutr* 1984;60:274-8.
13. Rován J, Moenning JR, Bussard DA. Glucocorticoid therapy for myasthenia gravis resulting in resorption of the thymus. *J Oral Max Surg* 1995;53(9):1091-6.
14. Iseki R, Mukai M, Iwata M. Regulation of T lymphocyte apoptosis. Signaes for the antagonism between activation on glucocorticoid-induced death. *J Immunol* 1991;147:4286-92.
15. Inoue Y, Kando M, Motoyoshi P, Inoue R, Orii T. Interleukin-2 and Interferon gamma production by peripheral blood lymphocytes of patients with common variable immunodeficiency. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1994;4(3):122-5.
16. Hadden JW. Immunostimulant. *Immunology Today* 1993;14:275-80.

Recibido: 20 de enero de 1998. Aprobado: 11 de agosto de 1998.

Dra. *Leticia de la Caridad Christian López*. Hospital Infantil Docente "Angel A. Aballí", Calzada de Bejucal, km 7 1/2 municipio Arroyo Naranjo, Ciudad de La Habana, Cuba.