

## Asociación entre hipoplasia del timo y disminución de inmunoglobulina A

Association between thymus hypoplasia and immunoglobulin A reduction

Odalís María de la Guardia Peña<sup>1\*</sup> <http://orcid.org/0000-0001-6337-1747>

Consuelo Macías Abraham<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5484-096X>

Laura Ruiz Villegas<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0001-6009-4393>

<sup>1</sup>Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [rchematologia@infomed.sld.cu](mailto:rchematologia@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

El sistema inmune madura gradualmente durante la infancia y el nacimiento es un momento crucial para este proceso. El paso por el canal del parto es el primer estímulo que el sistema inmunitario percibe para comenzar así su maduración progresiva. El timo como órgano linfóide primario, es el primero en aparecer entre todos los órganos linfoides; en este órgano ocurre la ontogenia, diferenciación y maduración de los linfocitos T que migran a los órganos linfoides secundarios como linfocitos T inmunocompetentes. La producción de IgA por los linfocitos B es uno de los mecanismos esenciales de respuesta inmune de las mucosas a las que protege en su forma de IgA secretoria. En el Instituto de Hematología e Inmunología, se atendieron en consulta 62 pacientes pediátricos entre uno y cinco años de edad, con antecedentes de infecciones respiratorias agudas frecuentes, con dos o más episodios en un mes, a los que se les diagnosticó por ultrasonografía una disminución del área tímica (hipoplasia). De ellos, 50 % presentó además disminución de la concentración de IgA en suero. Estos resultados sugieren múltiples interrogantes. Consecuentemente, este trabajo tiene como objetivo presentar la asociación hallada entre la disminución del

tamaño del timo y la disminución de la concentración en suero de IgA, en un grupo de niños de uno a cinco años, con antecedentes de infecciones respiratorias frecuentes, consultados en el Instituto de Hematología e Inmunología durante un año.

**Palabras clave:** hipoplasia; timo; inmunoglobulinas; infecciones respiratorias agudas.

## **ABSTRACT**

The immune system gradually matures during childhood, and birth is a crucial moment in this process. Transit through the birth canal is the first stimulus perceived by the immune system to start its progressive maturation. The thymus, a primary lymphoid organ as it is, is the first lymphoid organ to appear. It is the site of the ontogeny, differentiation and maturation of the T-lymphocytes migrating to secondary lymphoid organs as immunocompetent T-lymphocytes. IgA production by B-lymphocytes is one of the essential immune response actions performed by mucosas, which they protect in the form of secretory IgA. A study was conducted of 62 pediatric patients aged 1-5 years attending consultation at the Institute of Hematology and Immunology who had a history of frequent acute respiratory infection, with two or more episodes in one month. These patients were ultrasonographically diagnosed with thymus size reduction (hypoplasia). Among them, 50% also presented a decrease in serum IgA concentration. These results pose many questions concerning the association between thymus hypoplasia and IgA reduction. The purpose of the study was therefore to present the association found between thymus size reduction and serum IgA concentration decrease in a group of children aged 1-5 years with a history of frequent respiratory infection attending the Institute of Hematology and Immunology during one year.

**Keywords:** hipoplasia; thymus; inmunoglobulins; acute respiratory infection.

## Introducción

Aunque el sistema inmune madura gradualmente durante la infancia; la protección que ofrece la respuesta inmune, tanto por los anticuerpos como por las células T, es muy potente. La mayoría de las infecciones infantiles ocurren solo una vez y luego la protección dura toda la vida; sin embargo, en su mayoría los mecanismos están disminuidos en los primeros años de la vida.<sup>(1)</sup>

El nacimiento es un momento crucial para la maduración del sistema inmunológico del neonato, ocurre una transición desde el ambiente estéril intrauterino hacia el ambiente hostil exterior, donde se encontrará expuesto a una gran carga microbiana del medio ambiente. El paso por el canal del parto es el primer estímulo que el sistema inmunitario percibe para comenzar así su maduración progresiva. La vagina materna está impregnada de bacterias con las que convivimos habitualmente, que a su vez se impregnarán en el cuerpo del recién nacido. El calostro especialmente rico en IgA secretora, tiene como una de sus funciones principales la de recubrir el intestino de microbiota bacteriana antes de que este empiece a trabajar con la digestión de la leche. La microbiota bacteriana es una de las primeras barreras de entrada del sistema inmunológico.<sup>(2)</sup>

El timo como órgano linfoide primario, es el primero en aparecer entre todos los órganos linfoides, se encarga del desarrollo de linfocitos T inmunocompetentes (células T colaboradoras, citotóxicas y reguladoras). Junto a la médula ósea se genera aproximadamente  $10^9$  linfocitos maduros al día, que son liberados luego a la circulación.<sup>(3)</sup> Su tamaño disminuye a lo largo de la vida y después de la pubertad comienza a involucionar, observándose una progresiva disminución del parénquima tímico, particularmente de los linfocitos corticales, y un aumento del tejido adiposo por infiltración de células adiposas circundantes, proceso denominado involución fisiológica. Hay un gran cúmulo de evidencia, respecto a que la programación del timo está influenciada tanto por factores genéticos como ambientales.<sup>(4,5)</sup>

Como expresión de los mecanismos humorales, la concentración de IgA secretora es esencial en la respuesta inmune de mucosas. La IgA se produce a nivel de estas por las células B1, su función no solo es realizar el aclaramiento de bacterias y virus que penetran por vía oral o respiratoria, sino que tiene una clara función reguladora de la inflamación.<sup>(6)</sup>

Su nivel de maduración dependerá de los linfocitos B que, en edades tempranas de la vida, aunque se encuentran en una cantidad elevada expresan bajos niveles de correceptores (CD28 y CD40), lo que limita su capacidad de respuesta. Además las respuestas inmunes humorales presentan un cambio de clase de inmunoglobulina incompleto, disminución de la hipermutación somática aunque se generan células B de memoria.<sup>(1)</sup>

Este trabajo tuvo como objetivo presentar la asociación encontrada entre la disminución del tamaño del timo y la disminución de la concentración en suero de IgA, en un grupo de niños de uno a cinco años, con antecedentes de infecciones respiratorias (IRA) frecuentes, consultados en el Instituto de Hematología e Inmunología durante un año.

## Métodos

Estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo, con tamaño de muestra de 62 pacientes pediátricos (1 a 5 años), de ambos sexos, con diagnóstico de IRA frecuentes (dos o más episodios en un mes), que recibieron atención médica en el Instituto de Hematología e Inmunología. se les diagnosticó por ultrasonografía la presencia de una disminución del área tímica (hipoplasia) en cualquiera de sus tres clasificaciones. Ante este hallazgo se decidió cuantificar las concentraciones de inmunoglobulinas en suero por métodos turbidimétricos.

## Resultados

Se encontró mayor prevalencia de hipoplasia tímica moderada, 56.4 % (Tabla 1). En 50 % de los casos existía disminución de la IgA en suero, que al ser relacionada con el tipo de hipoplasia, evidenció un mayor número de casos con IgA disminuida en la hipoplasia moderada.

**Tabla 1** - Relación entre hipoplasia del timo y concentraciones de inmunoglobulina A (IgA) en suero. Pacientes de 1-5 años atendidos en el Instituto de Hematología e Inmunología

Concentraciones de IgA	Hipoplasia tímica						Total	
	Leve		Moderada		Grave			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Disminuida	9	14,5	17	27,4	5	8,06	31	50
Normal	10	16,1	18	29	3	4,8	31	50
<b>Total</b>	<b>19</b>	<b>30,6</b>	<b>35</b>	<b>56,4</b>	<b>8</b>	<b>13</b>	<b>62</b>	<b>100</b>

En relación con las restantes inmunoglobulinas el comportamiento fue el siguiente: la IgG estuvo disminuida en cuatro pacientes (6,4 %), mientras que la IgM solo en uno (1,6 %). En ningún paciente coexistieron las tres inmunoglobulinas bajas.

Al organizar los valores de inmunoglobulinas de los pacientes con IgG e IgM disminuidas según el área tímica, no se presentaron disminuciones de IgG e IgM significativas en comparación con los valores de referencia para inmunoglobulinas por grupos de edades, en contraste con lo que ocurrido para la IgA (Tabla 2).

**Tabla 2 - Mediana en los pacientes con IgG e IgM disminuidas**

ID paciente	Valor del área tímica (mm <sup>2</sup> ).	IgG (6,103 - 16,16 %)	IgA (0,854 - 4,99 %)	IgM (0,35 - 2,42 %)
HCS	494	7,2	2,4	1,336
ACR	732	5,858	0,810	1,0
KHL	781	5,852	0,446	0,757
DGS	957	5,782	0,4	0,533
JMD	912	5,0	0,281	0,32

## Discusión

El timo crece de manera natural luego del nacimiento, solo en el primer año de vida, fundamentalmente en los primeros 4 a 6 meses, en estrecha relación con la lactancia materna.<sup>(7)</sup>

El tamaño del timo, así como su crecimiento, ha sido motivo de varios estudios, que lo han relacionado con: la nutrición prenatal, peso del niño al nacer y más frecuentemente a la lactancia materna. Algunos estudios han evidenciado un rango de normalidad del área de la silueta tímica entre 1010,6 - 1425,4 mm<sup>2</sup> o sea  $1\ 218 \pm 207.4$  mm<sup>2</sup>. Por debajo y por encima de estos valores se hablaría de hipoplasia e hiperplasia, respectivamente.<sup>(8)</sup> Considerando hipoplasia grave cuando el área tímica es menor de 500 mm<sup>2</sup>; hipoplasia moderada cuando el área se encuentra entre 500 y 799 mm<sup>2</sup> e hipoplasia leve cuando se encuentra entre 800 y 999 mm<sup>2</sup>.

La hipoplasia tímica ha sido reportada como hallazgo asociado a diversas enfermedades, como la condrodiasplasia punctata, el síndrome de Ellis-van Creveld, en exposición prenatal al etanol y en casos de inmunodeficiencia combinada severa. Además de estos reportes, se encuentra muy poco en la

literatura, en relación a estudios de prevalencia e incidencia del resto de las hipoplasias tímicas en el mundo y su tratamiento.<sup>(9,10)</sup>

En nuestro país, en los primeros años de este siglo, un grupo de investigadores del Hospital Pediátrico “Ángel Arturo Aballí” realizaron una serie de estudios en niños con infecciones respiratorias frecuentes en los que vincularon el área tímica con otros parámetros clínicos y de laboratorio.<sup>(11,12,13)</sup>

Durante la infancia, los linfocitos B aunque aumentados en número presentan en su superficie fundamentalmente IgD y las respuestas ante antígenos producen fundamentalmente IgM, esta inmadurez ha sido asociada a la inmadurez de la célula T que no proporciona el microambiente adecuado de citoquinas para la cooperación celular y la coestimulación. Tras la caída vertiginosa que sufre la IgG materna, los valores de inmunoglobulinas producidas por el niño muestran una curva exponencial que alcanza su máximo valor entre los seis y ocho años de edad.<sup>(14)</sup>

La asociación encontrada entre el tamaño del timo y los valores disminuidos de IgA pudiera ser explicado por los fenómenos de inmadurez del sistema inmune en las primeras etapas de la vida, tomando en consideración que las edades de la muestra estudiada están comprendidas entre uno y cinco años. Además cabría preguntar, si influirá también el hecho de pertenecer geográficamente a una zona tropical, lo que aumenta el número de población alérgica, que es uno de los factores que se invocan en la disminución de la IgA y en la aparición de infecciones respiratorias; o son los múltiples enfrentamientos con antígenos que existen en estas edades (de ocho a 10 IRA en cada año), lo que hace que por reto antigénico mantenido, disminuyan los niveles de IgA y el área tímica; o el microambiente de citoquinas no completamente adecuado en estas edades, lo que ocasione que a la vez que no hay un cambio de isotopo de inmunoglobulina competente y no haya crecimiento correcto de la glándula tímica en un grupo de niños con síntomas, moderados de alergia e infecciones recurrentes.

## Agradecimientos

Agradecimientos especiales a la Dra. Katia Rodríguez Gutiérrez, Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Especialista de Segundo Grado de Imagenología del Hospital Pediátrico “Ángel Arturo Aballí”, quien realizó la totalidad de los ultrasonidos de timo.

## Referencias bibliográficas

1. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. Proc Biol Sci. 2015Dec22;282(1821):20143085. DOI: <https://10.1098/rspb.2014.3085>
2. Begara M. Peculiaridades del sistema inmunitario en niños. Carta informativa de la Micro-inmunoterapia, Asociación Española de Micro-Inmunoterapia. 2017. [acceso 25/01/2020] Disponible en: [https://www.elearning3idi.org/Esp/pro/publicaciones/data/F1701\\_newSAEMlpro.pdf](https://www.elearning3idi.org/Esp/pro/publicaciones/data/F1701_newSAEMlpro.pdf)
3. Gui J, Mustachio LM, Su DM, Craig RW. Thymus Size and Age-related Thymic Involution: Early Programming, Sexual Dimorphism, Progenitors and Stroma. Aging Dis. 2012;3(3):280-290.
4. Venturi S, Venturi M. Iodine, thymus, and immunity. Nutrition. 2009; 25(9):977-9. DOI: <https://10.1016/j.nut.2009.06.002>
5. Hohl TM. Cell mediated defense against infection: Thymic selection of CD4+ and CD8+ T Cells. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ(ed.). Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 9th ed. Bethesda: Elsevier; 2019. ISBN 9780323482554.
6. Moschese V, Chini L, Graziani S, Sgrulletti M, Gallo V, Di Matteo G, et al. Follow-up and outcome of symptomatic partial or absolute IgA deficiency in children. Eur J Pediatr. 2019 Jan;178(1):51-60. DOI: <https://10.1007/s00431-018-3248-1>
7. Manchanda S, Bhalla AS, Jana M, Gupta AK. Imaging of the pediatric thymus: Clinico radiologic approach. World J Clin Pediatr 2017; 6(1): 10-23.



8. Rabassa Pérez J, Christian López LC, Martínez Á, Romero del Sol JM, Sosa L. Evaluación sonográfica del timo en niños sanos: Estudio preliminar. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2004 Sep [acceso 14/08/20]; 76(3). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312004000300001&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312004000300001&lng=es).
9. Goldstein AJ, Oliva I, Honarpisheh H, Rubinowitz, A. A Tour of the Thymus: A Review of Thymic Lesions with Radiologic and Pathologic Correlation. Can Ass Radiol J. 2015; 66(1): 5-15. DOI: <https://10.1016/j.carj.2013.09.003>
10. Peña de la Guardia OM. Enfermedades del timo por exceso y por defecto. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2019 Sep [acceso 04/08/2020];35(3):e963. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892019000300010&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892019000300010&lng=es)
11. 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 [Internet]. 2010 [acceso 14/08/2020]; 19(2):5-10. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-028X2010000200002&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2010000200002&lng=es).
12. 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.
13. Pérez M, Fundora H, Notario M, Rabassa J, Hernández MA, Rodríguez A. Factores de riesgo inmunoepidemiológicos en niños con infecciones respiratorias recurrentes. Rev Cubana Pediatr. 2011;83(3):225-35.
14. Torres Y, Bermúdez V, Garicano C, Vilasmil N, Martínez M S, Rojas-Quintero, J, et al. Desarrollo del sistema inmunológico ¿naturaleza o crianza? Arch Venezolanas Farmacol Terap 2017;36(5):144-151.

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existen conflicto de intereses de ningún tipo.

### Contribuciones de los autores

*Odalís María de la Guardia Peña:* Conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición.

*Laura Ruiz Villegas:* Curación de datos, análisis formal, investigación, redacción - borrador original.

*Consuelo Macías Abraham:* Administración del proyecto, supervisión, redacción - revisión y edición.