

Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de la hipoplasia del timo pediátrica, asociada o no a inmunodeficiencia

Algorithm for diagnosis and treatment of thymus hypoplasia in childhood, associated or not with immune deficiency

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

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

*Autor para la correspondencia: rchematologia@infoemd.sld.cu

RESUMEN

Hace aproximadamente 20 años un grupo de médicos investigadores de Cuba reportaron el empleo de las mediciones del timo por ultrasonografía, como un arma valedera en la evaluación inmunológica de los niños menores de 7 años con cuadros de infecciones frecuentes, fundamentalmente respiratorias. El rango de normalidad propuesto del área de la silueta tímica, es entre 1010,6 - 1425,4 mm², o sea, 1 218 ± 207,4 mm². Por debajo y por encima de estos valores se hablaría de hipoplasia e hiperplasia, respectivamente. Se considera hipoplasia grave cuando el área tímica es menor de 500 mm²; moderada cuando se encuentra entre 500 y 799 mm² y leve cuando se halla entre 800 y 999 mm². Se propone un algoritmo de diagnóstico y tratamiento que engloba la experiencia clínica de 12 años de trabajo en inmunología clínica pediátrica en el Instituto de Hematología e Inmunología. Este puede constituir una herramienta útil en las manos de los inmunólogos clínicos pediátricos que adecuarían el tratamiento idóneo para llevar el órgano a su tamaño estándar con la consecuente disminución de los procesos infecciosos y la elevación de los niveles de inmunoglobulina A en los pacientes.

Palabras clave: hipoplasia; timo; algoritmo; diagnóstico; inmunoglobulina A, inmunodeficiencias.

ABSTRACT

About 20 years ago, a group of Cuban medical researchers reported to the literature the use of measurements of the thymus by ultrasonography, as a valid weapon in the immunological evaluation of children under 7 years of age with frequent infections, mainly respiratory. The range of normality proposed for the area of the thymic silhouette is between 1010.6 - 1425.4 mm², that is, 1 218 ± 207.4 mm². Below and above these values, we would speak of hypoplasia and hyperplasia, respectively. Severe hypoplasia is considered when the thymic area is less than 500 mm²; moderate when it is between 500 and 799 mm² and mild when it is between 800 and 999 mm². A diagnosis and treatment algorithm is proposed that encompasses the clinical experience of 12 years of work in pediatric clinical immunology at the Institute of Hematology and Immunology. It can be a useful tool in the hands of pediatric clinical immunologists who would adapt the ideal treatment to bring the organ to its standard size with the consequent decrease in infectious processes and the elevation of immunoglobulin A levels in patients.

Keywords: hypoplasia; thymus; algorithm; diagnostic; immunoglobulin A; immunodeficiencies.

Recibido: 31/05/2020

Aceptado: 15/12/2020

Introducción

Hace aproximadamente 20 años un grupo de médicos investigadores de Cuba reportaron el empleo de las mediciones del timo por ultrasonografía, como un arma valedera en la evaluación inmunológica de los niños menores de 7 años con cuadros de infecciones frecuentes fundamentalmente respiratorias.^(1,2,3,4) A partir de ese momento otros investigadores a lo largo de todo el país comenzaron a introducir la medición del timo en el estudio de los parámetros de respuesta inmune en pacientes pediátricos con signos de alarma de inmunodeficiencia primaria (IDP)⁽⁵⁾ o inmunodeficiencia secundaria (IDS);⁽⁶⁾ tal es el caso de las consultas de Inmunología pediátrica del Instituto de Hematología e Inmunología (IHI).

La literatura internacional muestra estudios comunitarios en Guinea Bissau y Bangladesh, donde los niños con un timo pequeño tenían un mayor riesgo de mortalidad, lo que indica que el tamaño del timo podría ser un marcador de competencia inmunológica, o quizás simplemente un marcador de buena salud o robustez.^(7,8)

El timo es el órgano linfoide central donde ocurren la diferenciación y maduración de los timocitos y es, por tanto, la principal fuente de linfocitos T inmunocompetentes del organismo.⁽⁹⁾ El rango de normalidad del área de la silueta tímica oscila entre 1010,6 - 1425,4 mm², o sea, $1\ 218 \pm 207,4$ mm². Por debajo y por encima de estos valores se hablaría de hipoplasia e hiperplasia, respectivamente.⁽³⁾ Se considera hipoplasia grave cuando el área tímica es menor de 500 mm²; moderada cuando el área se encuentra entre 500 y 799 mm² y leve, entre 800 y 999 mm².

Se ha observado un comportamiento que relaciona el tamaño del timo con susceptibilidad aumentada de los infantes a padecer infecciones frecuentes aún en un número más elevado de lo reportado por los textos pediátricos, que declaran por ejemplo, los niños con un sistema inmunitario normal tienen una media anual de 6 a 8 infecciones de vías respiratorias durante los primeros 10 años de vida (grupo de Patología Infecciosa de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria).⁽¹⁰⁾ Rytter y otros, confirmaron que el tamaño del timo se reduce por las agresiones nutricionales y las infecciones, relacionándolo con niveles elevados de cortisol y niveles bajos de leptina y hemoglobina que según estudios en animales producen atrofia del órgano.⁽¹¹⁾

Si se mira de manera inversa, la literatura se refiere al timo como un órgano muy sensible a los influjos, las condiciones de estrés se han asociado con su tamaño, Huda y otros, estudiaron la asociación de la respuesta al cortisol inducida por el dolor, con la función tímica y las respuestas a las vacunas en los bebés. Encontrando que la capacidad de respuesta al cortisol se asoció negativamente con el tamaño del timo en todas las edades y en los niños, se relacionó negativamente con las concentraciones de células T vírgenes.⁽¹²⁾

La frecuencia en la aparición de enfermedades infecciosas en infantes también pudiera contribuir a la disminución de su tamaño, de esta manera se convierte en un círculo siempre perjudicial para la salud del niño y su familia, si recordamos que son múltiples los factores implicados en la frecuencia de aparición de infección en edades pediátricas: inmadurez del sistema inmune, colonización por microbiota patógena, uso indiscriminado de antibióticos, alergia bronquial, contaminación ambiental, malnutrición, enfermedades genéticas como fibrosis quística y malformaciones congénitas, entre otras.⁽¹³⁾

El objetivo de este trabajo es proponer un flujograma de diagnóstico y tratamiento para la hipoplasia del timo, basado en la experiencia clínica de 12 años de trabajo en inmunología clínica pediátrica en el IHI.

Análisis y síntesis de la información

Esta herramienta es útil solo en las primeras edades de la vida, fundamentalmente entre uno y siete años. La involución del timo y la disminución de la salida de linfocitos T son dos importantes cambios que ocurren en el sistema inmunitario con el envejecimiento.^(14,15)

La involución del timo comienza en la pubertad, aspecto controversial en nuestros tiempos, donde la asociación de la involución del órgano en respuesta a los esteroides sexuales se cuestiona y varios autores han observado que la involución tímica ocurre más temprano en la vida, antes de la pubertad y que la tasa de disminución no es lineal, pero parece ser fásica.⁽¹⁶⁾ Las consecuencias son la reducción en la producción de células T, así como su salida a los órganos linfoides secundarios, además de afectar el mantenimiento del repertorio de células vírgenes en el compartimiento de células T periféricas. Sin embargo, la mayor parte de lo que se conoce sobre el envejecimiento tímico proviene de modelos de ratón, y la naturaleza del proceso de envejecimiento tímico en humanos permanece en gran parte inexplorada debido a la falta de un sistema modelo que permita realizar estudios longitudinales de la involución tímica en el humano.⁽¹⁷⁾ Luego de varios años de experiencia en el manejo de niños con infecciones frecuentes en los que se evidenció disminución del tamaño del timo, se propone el siguiente algoritmo:

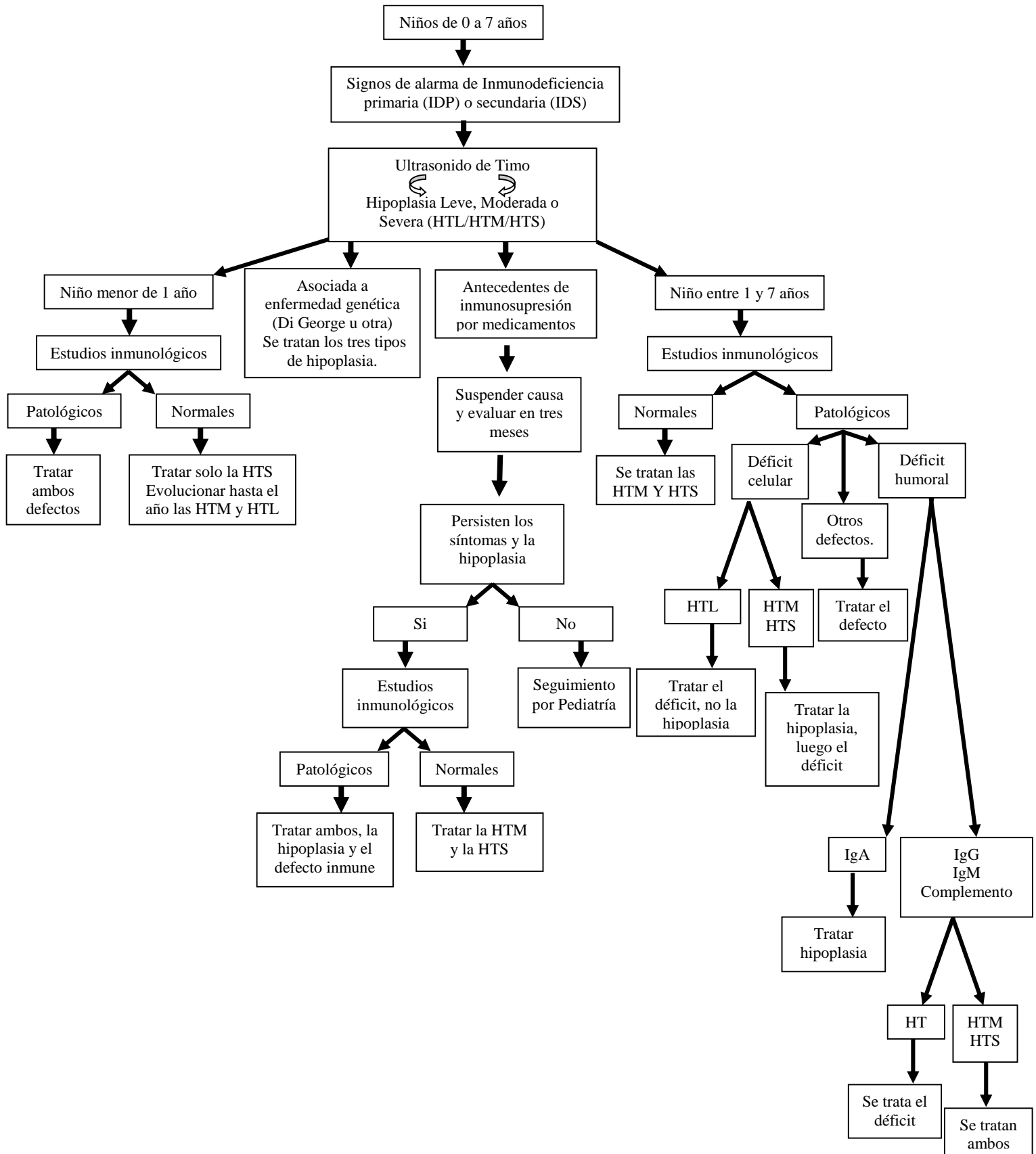


Fig. - Algoritmo para diagnóstico y tratamiento de la hipoplasia del timo en niños hasta los siete años, asociada o no a déficit inmune primario o secundario.

Cuando se evalúan niños menores de un año (considerando que el crecimiento del órgano se produce de manera natural en todo el primer año de vida) solo será de importancia clínica el hallazgo de hipoplasia tímica acompañada de IDP tales como el síndrome de Di George u otras, o de algunas enfermedades genéticas como la fibrosis quística donde existen síntomas importantes que comprometen la vida del niño.⁽¹⁸⁾

Por otra parte, si la disminución es severa (HTS) se impondrá tratamiento para corregirla, aunque no haya evidencia de otro defecto en el sistema inmune del infante. Si se realizara el diagnóstico de IDP asociado al hallazgo de disminución del timo, entonces se seguiría el protocolo de tratamiento en cuestión para el defecto inmune y se evaluaría el tamaño del timo cada tres o cuatro meses.

Cabe señalar que hay autores como *Zdrojewicz* que plantean que el timo crece desde el nacimiento hasta los 2-3 años de edad.⁽¹⁹⁾ En nuestra experiencia los niños a partir del primer año, con timo pequeño se comportan clínicamente muy sintomáticos, con infecciones recurrentes, como inmunodeficientes.

Cuando existe el antecedente del uso de fármacos inmunosupresores es frecuente que los niños desarrollen infecciones repetidas como consecuencia de la inmunodepresión inducida por los mismos. En estos casos, si existe además una disminución de la silueta del timo, se debe evaluar suspender de ser posible el fármaco causante y evolucionar en un plazo de tres meses la recuperación del órgano, si persistieran los procesos infecciosos y la disminución del timo, entonces se deben indicar determinaciones inmunológicas (hemograma, para evaluar el porcentaje de linfocitos y neutrófilos; cuantificación de inmunoglobulinas, que mide las concentraciones de anticuerpos en sangre; complemento, que determina el grado de consumo de este en enfermedades por inmunocomplejos; subpoblaciones linfocitarias del tipo CD3, CD4, CD8, CD 19, CD56, que estudia las diferentes poblaciones linfocitarias y evalúa la presencia de déficit celular). De no existir compromiso inmunológico, se sugiere tratar las formas moderada (HTM) y (HTS) con el esquema de tratamiento adecuado a cada una. Si existiera algún defecto inmune entonces se sugiere indicar el tratamiento para ambas situaciones.

En niños mayores de un año con disminución del timo, signos de alarma de inmunodeficiencia y estudios inmunológicos normales, se impondrá tratamiento a las formas HTM y HTS.

Si se evidenciara la presencia de un defecto en la inmunidad celular, es recomendable tratar la hipoplasia primero y debe evaluarse nuevamente luego de haber completado el esquema de tratamiento escogido por el especialista, debido a que la estimulación del crecimiento de timo estimulará también su funcionamiento y el desarrollo de células T inmunocompetentes.

Los extractos de timo completos o fracciones purificadas promueven la maduración de los linfocitos T y la liberación por estas células de interleuquinas (IL) 1, 2, 6, 7; factor estimulador de colonias granulocito/macrófago GM-CSF y otras.⁽²⁰⁾ En caso de no obtener mejoría completa del paciente se pueden hacer combinaciones de fármacos estimuladores de la respuesta celular como el factor de transferencia.

En el caso de asociarse cualquiera de las tres clasificaciones de hipoplasia de timo a deficiencia de inmunoglobulina A (IgA) hay que tomar en consideración la inmadurez fisiológica del sistema inmune en las primeras edades de la vida donde los linfocitos B aunque aumentados en número presentan en su superficie fundamentalmente IgD y las respuestas frente a los antígenos producen fundamentalmente IgM, todo lo cual se asocia a la inmadurez de la célula T, que no proporciona el microambiente adecuado de citocinas para la cooperación celular y la coestimulación.⁽²¹⁾ Bajo estas circunstancias se recomienda tratar la hipoplasia del timo en cualquiera de sus tres clasificaciones y evaluar a los 6 meses nuevamente la cuantificación de inmunoglobulinas. Si quedara establecido el diagnóstico de deficiencia selectiva de IgA y teniendo en cuenta que entonces se estaría en presencia de una IDP bien caracterizada, se propone seguir el tratamiento recomendado para la entidad.

Si son otros los anticuerpos disminuidos o algún componente del complemento, en caso de HTL, se trata directamente el defecto de anticuerpo, mientras que en HTM y HTS, se combinan los tratamientos.

Cuando se trate de déficit combinados, síndromes por desregulación, enfermedades autoinflamatorias u otros tipos de IDP bien definidas, entonces se sugiere el tratamiento de elección para dichos trastornos y se debe realizar ultrasonografía de timo cada tres meses, si persistiera HTM y HTS, se evalúa la pertinencia de combinar los tratamientos.

Otros investigadores emplean los extractos de timo completos o fracciones purificadas que promueven la maduración, la actividad de los linfocitos T y la liberación por estas células de IL1, IL2, IL6, IL7, GM-CSF y otras, ejemplo Thymomodulin o Timomodulina, Thymosin alpha1, Thymostimulin, Factor Humoral Tímico, Thymopoietin pentapeptide (TP-5), Nonathymulin, Thymus Peptide C, THYMEX-L, Timulina.^(22,23,24,25,26)

En Cuba se utiliza la Biomodulina T, producida por el Centro Nacional de Biopreparados (BioCen), con Número de Registro Sanitario: B-08-038-J05 y fecha de Inscripción: 22 de mayo de 2008. Es un inmunomodulador biotecnológico, de procedencia totalmente natural, compuesto por fracciones específicas del timo de naturaleza polipeptídica. Su acción principal consiste en estimular la producción de linfocitos T y en robustecer la diferenciación de las células linfoblastoides del timo.^(27,28) El esquema de tratamiento que se ha usado se ha diferenciado según el área del timo; sin embargo en el mundo y tampoco en Cuba, se cuenta con una terapia registrada, de manera empírica los inmunólogos clínicos han diseñado algunos esquemas obteniendo resultados muy prometedores.^(29,30,31) En la actualidad se desarrolla un ensayo clínico fase III (código de registro RPCEC00000247) que al concluir propondrá un esquema efectivo y eficaz para tratar niños con disminución del tamaño del timo.⁽³²⁾

La medición del tamaño del timo puede constituir una herramienta útil en las manos de los inmunólogos clínicos pediátricos. Varios estudios han reportado que el tamaño del timo podría ser un marcador de competencia inmunológica, o quizás simplemente un marcador de buena salud o robustez. Investigadores cubanos han demostrado la asociación entre la disminución del tamaño del órgano y la aparición de procesos infecciosos frecuentes. Además de una asociación marcada con déficit de IgA. El adecuado tratamiento para llevar el órgano a su tamaño estándar usando fracciones o

extractos tímicos mejora considerablemente la calidad de vida de los pacientes, pero como todo inmunomodulador debe usarse siguiendo un protocolo cuidadoso.

Agradecimientos

A las doctoras Consuelo Macías Abraham, Vianed Marsán Suarez, Yenisey Triana Marrero, Yamila Adams Villalón, por aportar los datos de sus pacientes y colaborar en la revisión y corrección del artículo. Al Lic. Adonis Lima Dorta, por su colaboración en el estilo del diagrama de flujo de diagnóstico y tratamiento.

Referencias bibliográficas

1. 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. *Vacci Monitor*. 2010;19(2):5-10.
2. 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.
3. Rabassa J, Christian L, Martínez A, Romero AM, Sosa L. Evaluación sonográfica del timo en niños sanos: Estudio preliminar. *Rev Cubana Pediatr*. 2004;(3):1-7.
4. 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.
5. Jeffrey Modell Foundation. 10 Warning Signs of Primary Immunodeficiency. [acceso 25/11/2019]; Disponible en <http://www.info4pi.org/aboutPI/pdf/General10WarningSignsFINAL.pdf>
6. Manrique de Lara LA, Santos-Díez Vázquez L. Manejo de las inmunodeficiencias secundarias en Pediatría. *Prot diagn ter pediatr*. 2019;2:437-52.
7. Garly M-L, Trautner SL, Marx C, Danebod K, Nielsen J, Ravn H, *et al*. Thymus size at 6 months of age and subsequent child mortality. *J Pediatr*. 2008;153:683-8 DOI: <https://10.1016/j.jpeds.2008.04.069>
8. Moore SE, Fulford AJ, Wagatsuma Y, Persson LÅ, Arifeen SE, Prentice AM. Thymus development and infant and child mortality in rural Bangladesh. *Int J Epidemiol*. 2014;43(1):216-23. DOI: <https://10.1093/ije/dyt232>

9. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Células y tejidos del Sistema Inmunitario. Inmunología Celular y Molecular. 7ma ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders;2010. p. 16-38.
10. Begara, M. Peculiaridades del sistema inmunitario en niños. Carta informativa de la Micro-inmunoterapia- Asociación Española de Micro-Inmunoterapia, Enero 2017. [acceso 25/11/2019];. Disponible en: www.icomi2017.org
11. Rytter MJ, Namusoke H, Ritz C, Michaelsen KF, Briend A, Friis H, *et al.* Correlates of thymus size and changes during treatment of children with severe acute malnutrition: a cohort study. BMC Pediatr. 2017 Mar 14;17(1):70. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-017-0821-0>
12. Huda MN, Ahmad SM, Alam MJ, Khanam A, Afsar MNA, Wagatsuma Y, *et al.* Infant cortisol stress-response is associated with thymic function and vaccine response. Stress. 2019 Jan;22(1):36-43. DOI: <https://doi.org/10.1080/10253890.2018.1484445>
13. Seoane Reula ME, de Arriba Méndez S. Diagnóstico y manejo de las inmunodeficiencias primarias en niños. Prot diagn ter pediatr. 2019;2:415-35.
14. Saavedra Hernández D, García Verdecia B. Inmunosenescencia: efectos de la edad sobre el sistema inmune. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2014 [acceso 28/01/2021]; 30(4):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/195>
15. Vega G, Rico M. Senescencia del sistema inmune y alteraciones relacionadas con el asma. Rev. alerg. Méx. [Internet] 2017 [acceso 20/03/2020];64(2):206-19. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-91902017000200206
16. Palmer DB. The effect of age on thymic function. Front Immunol. 2013;4:316. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00316>
17. Tong QY, Zhang JC, Guo JL, Li Y, Yao LY, Wang X, Yang YG, Sun LG. Human Thymic Involution and Aging in Humanized Mice. Front Immunol. 2020 Jul;11:1399. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01399>
18. De la Guardia Peña O. M. Hipoplasia tímica en un lactante con Fibrosis Quística. Presentación de un caso. Revista Cubana de Hematol Inmunol y Hemoter. 2014;30(1):74-80.
19. Zdrojewicz Z, Pachura E, Pachura P. The Thymus: A Forgotten, But Very Important Organ. Adv Clin Exp Med. 2016;25(2):369-75. DOI: <https://doi.org/10.17219/acem/58802>

20. Ancell CD, Phipps J, Young L. Thymosin alpha-1. *Am J Health Syst Pharm.* 2001 May 15;58(10):879-85;quiz 886-8.
21. de la Guardia Peña OM, Macías Abraham C, Ruiz Villegas L. Asociación entre hipoplasia del timo y disminución de inmunoglobulina A. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2021 [acceso 22/04/2021];37(1):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <https://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1288>
22. Ancell CD, Phipps J, Young L. Thymosin alpha-1. *Am J Health Syst Pharm.* 2001 May 15;58(10):879-85;quiz 886-8.
23. Li CL, Zhang T, Saibara T, Nemoto Y, Ono M, Akisawa N, et al. Thymosin α 1 accelerates restoration of T cell-mediated neutralizing antibody response in immunocompromised hosts. *Int Immunopharmacol.* 2002 Jan;2(1):39-46.
24. Chadwick D, Pido-Lopez J, Pires A, Imami N, Gotch F, Villacian JS, et al. A pilot study of the safety and efficacy of thymosin alpha 1 in augmenting immune reconstitution in HIV-infected patients with low CD4 counts taking highly active antiretroviral therapy. *Clin Exp Immunol.* 2003;134(3):477-81.
25. Christian JS. Thymopentin: Immune Modulator. *Transgenica.* 1994;1:23-4.
26. De Mattia D, Decandia P, Ferrante P, Pace D, Martire B, Ciccarelli M, et al. Effectiveness of thymostimulin and study of lymphocyte-dependent antibacterial activity in children with recurrent respiratory infections. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 1993;15(4):447-59.
27. Formulario Nacional de Medicamentos. Centro para el Desarrollo de la Farmacología. MINSAP. Cuba. Disponible en <https://www.cdf.sld.cu/formulario/formulario.htm>
28. Rodríguez, R, Vega, H, Peláez, A. Biomoduladores tímicos. Revisión bibliográfica. *Rev Cuba Farm.* 1988;22(2):72-83.
29. Mollineda O, Martínez A, Rabaza J, Hernández CM, Romero JM. Inmunomoduladores. Respuesta al tratamiento en niños desnutridos menores de 1 año de edad. *Rev Cubana Pediatr.* 1999;71(4):191-6.
30. Christian LC, Rodríguez RR, Rabassa J, Santamaría M, Romero JM, González E. Efecto de la Biomodulina T1000 sobre el timo en niños con infecciones recurrentes. *Rev Cubana Pediatr.* 2000;72(1):3-9.
31. Christian L, Rodríguez R. Biomodulina T: Cruzada por la vida. *Rev Ciencia para la Vida.* 2003;8:30-1.

32. de la Guardia Peña OA. Evaluación de la eficacia y seguridad de la Biomodulina T en pacientes pediátricos con Hipoplasia del Timo asociada o no a inmunodeficiencia celular. Ensayo Clínico Fase III. Ensayo clínico. RPCEC00000247. Disponible en: <https://rpcec.sld.cu/ensayos/RPCEC00000247-Sp>

Conflicto de intereses

La autora declara que no existe conflicto de intereses.