

Medicent Electrón. 2020 abr.-jun.;24(2)

Artículo Original

## Utilidad de la medición del timo fetal en el diagnóstico de anomalías congénitas y enfermedades obstétricas

Utility of fetal thymus measurement in the diagnosis of congenital anomalies and obstetric diseases

Lorna González Herrera<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0078-1930>

Manuela Herrera Martínez<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6556-2771>

Kenia Estrada López<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4342-1695>

Vicente Hernández Moreno<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7249-4348>

Liset Ley Vega<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8159-2930>

Henry José Oliva Brett<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5888-4430>

<sup>1</sup>Centro Provincial de Genética Médica. Santa Clara, Villa Clara. Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

<sup>3</sup>Hospital Pediátrico Universitario José Luis Miranda. Santa Clara, Villa Clara. Cuba.

<sup>4</sup>Hospital Universitario Ginecobstétrico Mariana Grajales. Santa Clara, Villa Clara. Cuba.

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

### RESUMEN

**Introducción:** el interés de la visualización sonográfica del timo fetal está relacionado con su importante función inmunológica, las posibilidades de

diagnóstico que ofrecen los ecógrafos de alta resolución, y el incremento de informes de posibles afecciones durante el proceso de la gestación.

**Objetivo:** determinar la frecuencia de la hipoplasia tímica fetal en gestantes de riesgo genético y relacionarla con la presencia de defectos fetales, factores de riesgo previos y aparición de efectos obstétricos adversos.

**Métodos:** se realizó un estudio descriptivo prospectivo consistente en la evaluación ecográfica del timo fetal mediante el índice timo-tórax a 221 gestantes que acudieron a los servicios de referencia del Centro Provincial de Genética Médica, por presentar riesgo genético incrementado para cardiopatías.

**Resultados:** se encontraron 16 fetos con un índice timo-tórax inferior o igual a 0,30, el cual se utilizó como criterio de hipoplasia tímica en este estudio, entre ellos: 4 con cardiopatías, 4 con cromosomopatías, 1 con malformación estructural aislada, 2 con preeclampsia, 1 con crecimiento intrauterino retardado, 1 pretérmino y una muerte fetal. Los motivos de referencia con mayor proporción de positividad fueron: la translucencia nucal aumentada y la imagen de sospecha de cardiopatía congénita en ultrasonido de pesquisaje.

**Conclusiones:** la determinación del índice timo-tórax permitió el diagnóstico de la hipoplasia tímica, tanto en el segundo como en el tercer trimestre de la gestación. Este tipo de investigación es relevante pues contribuye a identificar: defectos congénitos, factores de riesgo y efectos obstétricos adversos.

**DeCS:** timo/diagnóstico por imagen; cardiopatías congénitas/diagnóstico por imagen.

## ABSTRACT

**Introduction:** the interest in sonographic visualization of the fetal thymus is related to its important immunological function, the diagnostic possibilities offered by high-resolution ultrasound scanners, and the increased reporting of possible conditions during the gestation process.

**Objective:** to determine the frequency of fetal thymic hypoplasia in pregnant women with genetic risks and to relate it to the presence of fetal defects, previous risk factors and the appearance of adverse obstetric effects.

**Methods:** we conducted a prospective descriptive study consisting of the ultrasound evaluation of the fetal thymus by means of the thymic-thoracic ratio in 221 pregnant women who come to referral services of the Provincial Center of Medical Genetics, because they presented increased genetic risk for heart disease.

**Results:** sixteen fetuses were found with a thymic-thoracic ratio less than or equal to 0.30, which was used as the criterion for thymic hypoplasia in this study: four with heart diseases, four with chromosomal diseases, one with isolated structural malformation, two with preeclampsia, one with delayed intrauterine growth, one preterm and one fetal death. The reference reasons with the highest proportion of positivity were: increased nuchal translucency and image of suspected congenital cardiopathy in screening ultrasound.

**Conclusions:** determination of the thymic-thoracic ratio allowed us the diagnosis of thymic hypoplasia, both in the second and third trimester of pregnancy. This type of research is relevant because it helps to identify: congenital defects, risk factors and adverse obstetric effects.

**DeCS:** thymus gland//diagnostic imaging; heart defects; congenital/diagnostic imaging.

Recibido: 8/03/2019

Aprobado: 8/11/2019

## INTRODUCCIÓN

La función inmunológica del timo lo convierte en un órgano decisivo en el desarrollo y maduración de los linfocitos T en la etapa fetal e infantil. El timo provee el microambiente especializado para la proliferación, diferenciación, reajuste de los genes del receptor de antígenos de células T (TCR), y la selección del repertorio de células T.<sup>(1)</sup>

El microambiente tímico está acompañado de: células epiteliales tímicas (TEC), fibroblastos, células mieloides tímicas, y células accesorias derivadas de la médula ósea como: linfocitos B, macrófagos y células dendríticas.<sup>(2)</sup> Por ello, el programa de desarrollo de las células T involucra procesos celulares determinados por cambios coordinados en la expresión de cientos de genes en el timo.<sup>(1,2)</sup> Este ejerce una clara influencia sobre el desarrollo y función del sistema linfático y en la respuesta inmunitaria defensiva del organismo. Se conocen tres polipéptidos esenciales secretados en este órgano: la timolina, la timopoyetina y el timosin.<sup>(2)</sup>

Desde el punto de vista imagenológico, fue visualizado en el feto por primera vez en el año 1989, pero su interés ha ido incrementándose en los últimos 10 años con el advenimiento de los equipos de alta resolución.<sup>(3)</sup>

Es una estructura hipoeocogénica que se visualiza mejor en una vista ecocardiográfica de los 3 vasos. La vista transversal que se obtiene al realizar un barrido ultrasonográfico desde el abdomen hasta el tórax, permite evaluar: la presencia, el tamaño, la alineación y la disposición de los grandes vasos, es decir: la arteria pulmonar, arteria aorta y vena cava superior.<sup>(4)</sup>

Su delimitación es más fácil en el segundo trimestre del embarazo. También se puede visualizar auxiliándose del Doppler color a través de la determinación de la llamada caja tímica.<sup>(5,6)</sup>

Este órgano ocupa la parte anterior del mediastino, se encuentra por delante de los tres vasos, y se diferencia (por su hipoeocogenicidad y forma de huso) del resto de las áreas del pulmón fetal. Su ecogenicidad es menor a medida que avanza el tiempo de gestación, y es más fácil determinar la interfase entre estas dos estructuras visibles en el tórax.<sup>(5)</sup>

Antecedentes recientes de la literatura han demostrado que el timo de personas adultas no solo cumpliría una función en el desarrollo de los linfocitos T, sino que también alojaría linfocitos B, e incluso actuaría como nicho de células plasmáticas productoras de anticuerpos anti antígenos virales. Por estas razones, las enfermedades relacionadas con procesos autoinmunes e infecciosas, que podrían concomitar en la mujer adulta durante la gestación, también podrían potencialmente afectar el desarrollo del timo fetal.<sup>(7)</sup>

Lo antes expuesto justifica la realización de esta investigación, que tiene como objetivos determinar la frecuencia de la hipoplasia tímica a través del índice timo-tórax, establecer su relación con los criterios de realización del estudio, por la presencia de factores de riesgo genéticos incrementado para cardiopatías, y correlacionar la hipoplasia del timo con: cardiopatías conotruncuales, del arco aórtico, cromosomopatías y otros defectos estructurales, así como con los posibles efectos obstétricos adversos.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo prospectivo. Se efectuó la medición ultrasonográfica del timo fetal, en el segundo trimestre, a 166 gestantes de la consulta de riesgo de cardiopatías del Centro de Genética Provincial de Villa Clara, entre enero y abril de 2017. También se les realizó la medición del timo fetal a 55 gestantes que asistieron por diferentes motivos a dicha consulta, en el tercer trimestre en igual período, para una muestra total de 221 gestantes.

En el momento de la medición se aplicó un instrumento que incluye: variables generales, antecedentes genéticos personales y familiares, variables epidemiológicas, maternas, obstétricas, y variables ultrasonográficas como: la biometría fetal, presencia de cardiopatías u otros defectos congénitos.

Para realizar la medición del timo fetal se utilizó un equipo ALOKA Alfa 5, con transductor de 3.5 MHZ.

Las variables ecográficas del timo fetal incluyeron: diámetro anteroposterior, diámetro transversal, e índice timo-tórax. Se realizó la medición del timo en vista de tres vasos para obtener el diámetro anteroposterior del timo y del tórax; después se calculó el índice timo-tórax. Esta medición se realizó en una vista de los tres vasos en mediastino superior y la tráquea; se trazó una línea anteroposterior en el timo y otra medición anteroposterior, que iba desde la región retroesternal hasta la parte anterior del cuerpo vertebral. La división de estas dos mediciones permitió obtener el índice o relación timo/torácica, que se considera normal, a partir de las 15 semanas, entre 0,30 y 0,52.<sup>(7)</sup>

Estas gestantes fueron seguidas hasta el término de su embarazo, para evaluar si padecían de alguna enfermedad obstétrica durante el embarazo o al momento del parto.

En los casos que fueron posibles se realizó el estudio de cariotipo fetal. Se corroboró si existía concordancia del diagnóstico ecográfico de malformaciones congénitas e hipoplasia tímica con los resultados de anatomía patológica, en las gestaciones que culminaron por una interrupción de la gestación de causa genética y en las muertes fetales.

En cada uno de los diferentes motivos de referencia para realizar este estudio ultrasonográfico en el servicio de ecografía del Centro Provincial de Genética de Villa Clara, por riesgo genético incrementado para cardiopatías congénitas, que constituyen los factores de riesgo presentes *a priori*, se evaluó el porcentaje de hipoplasia tímica encontrada, que resultó la proporción de positividad del estudio (PPE). La PPE encontrada en cada factor de riesgo independiente se comparó con la PPE encontrada en la muestra total, mediante una prueba de hipótesis, con un nivel de significación del 5 % para considerar diferencias significativas.

A todas las gestantes incluidas en el estudio se les pidió su consentimiento para realizar: la encuesta, la valoración del timo, y la evaluación posterior del producto de la concepción.

## RESULTADOS

En la Tabla 1 se muestra la distribución de las pacientes a las que se les realizó la medición del índice timo-tórax, según los factores de riesgo cardiovascular que presentaron. El factor de riesgo más frecuente en el estudio fue el hipotiroidismo materno: 44 pacientes (28,21 %), seguido por las adolescentes: 29 (17,5 %). La imagen de sospecha de cardiopatías observada durante el pesquijaje ecográfico en su área de salud fue de un total de 25 (15,1 % de las gestantes).

**Tabla 1.** Distribución de las gestantes con medición de timo fetal en ecografía del segundo trimestre, según factores de riesgo cardiovascular presentes.

Factor de riesgo	No.	%
Hipotiroidismo	44	28,1
Adolescente	29	17,5
Imagen de sospecha	25	15,1
Avanzada edad materna sin DPC	16	9,6
Hijo previo con cardiopatía	11	6,63
Antecedentes paternos de cardiopatía	8	4,8
Diabetes mellitus tipo I	7	4,21
LES	6	3,61
Epilepsia	6	3,6
Riesgo de infección materna	3	1,81
Translucencia nucal aumentada	3	1,81
TORCHS	2	1,20
Alcoholismo	1	0,60
Pliegue nucal aumentado	1	0,60
Tratamiento con esteroides	1	0,60
Interrupción previa de la gestación por cardiopatía	1	0,60
Hijos previos fallecidos por displasia tímica	1	0,60
Infertilidad	1	0,60
<b>Total</b>	<b>166</b>	

En la Tabla 2 se muestran los 55 casos en los que la medición del timo se realizó en el tercer trimestre, y el motivo por el cual acudieron a consulta. En su mayoría fueron casos con riesgo de infección materna por ZIKA (78,2 %), 3 pacientes acudieron para seguimiento ecográfico del crecimiento intrauterino retardado (CIUR), y 2 por haberse efectuado en el segundo trimestre el diagnóstico de una malformación fetal no grave.

Fue posible la medición del índice timo-tórax en la totalidad de las pacientes, tanto del segundo como del tercer trimestre.

**Tabla 2.** Distribución de las gestantes con medición ecográfica del timo fetal en ecografía del tercer trimestre, según factores de riesgo cardiovascular presentes.

Factor de riesgo	No.	%
Infección materna	43	78,2
Adolescente	7	12,7
Seguimiento por CIUR	3	5,5
Seguimiento de malformación fetal	2	3,6
<b>Total</b>	<b>55</b>	<b>100</b>

En la Tabla 3 se presentan los resultados de la medición del índice timo-tórax en el total de las pacientes, tanto del segundo como del tercer trimestre.

En el segundo trimestre presentaron un índice timo-tórax menor de 0,30 un total de 6 fetos, para un 3,6 %. Es de destacar que 9 fetos presentaron un índice de 0,30, que por estar en el límite inferior, se consideró hipoplásico en este estudio, con un total de 15, que representaron el 9,03 % del total de los 166 timos fetales medidos en este trimestre.

En el tercer trimestre se diagnosticó 1 caso de hipoplasia tímica por este método (1,8 % de la muestra, la cual fue menos numerosa en este trimestre).

En ambos trimestres el mayor número de fetos tuvieron índice timo-tórax normal, mientras que resultaron con una hiperplasia tímica el 8,6 % (9 % y 7,3 %, en segundo y tercer trimestre, respectivamente).

En general, la hipoplasia tímica se presentó en 16 casos según el método de medición utilizado en el presente trabajo, con una frecuencia del 7,2 %.

**Tabla 3.** Medición ecográfica del índice timo-tórax en la vista de 3 vasos, en el segundo y tercer trimestre de la gestación.

Índice timo-tórax	Segundo trimestre		Tercer Trimestre		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
<0,30	6	3,6	1	1,8	7	3,2
0,30	9	5,4	-	-	9	4,03
Hipoplasia	15	9,03	-	-	16	7,2
0,31-0,52	136	81,9	50	90	186	75,1
>0,52	15	9	4	7,3	19	8,6
<b>Total</b>	<b>166</b>	<b>100</b>	<b>55</b>	<b>100</b>	<b>221</b>	<b>100</b>

En la Tabla 4 se recogen los factores de riesgo que fueron motivo de consulta de los casos con hallazgo de un índice timo-tórax menor o igual a 0,30. Se puede observar que las frecuencias absolutas fueron más elevadas en aquellos cuyos motivos de remisión fue por imagen de sospecha de cardiopatía (5 fetos con hipoplasia de la glándula, 33,3 % del total de los 16 casos con hipoplasia), seguido del hipotiroidismo materno (4 casos, 26,6 % del total de fetos con hipoplasia tímica). Cuando se analizó la frecuencia de la hipoplasia tímica, según el motivo de indicación, lo que constituye el factor de riesgo por el cual se realizó el estudio, los factores de riesgo con PPE más elevada fueron: la TN aumentada (PPE 33,3 %), la imagen de sospecha de cardiopatías en el ultrasonido de pesquiasaje (PPE 20 %), el LES (PPE 16,7 %) y el hipotiroidismo materno (PPE 9,1 %). También se realizó el diagnóstico de hipoplasia tímica en un caso de edad materna avanzada (PPE 6,3 %), otro en una madre adolescente (PPE 3,4 %), y uno en las gestantes con riesgo de infección materna (PPE 2,3 %). Solo la PPE del factor de riesgo imagen de sospecha de cardiopatías se diferenció significativamente de la PPE de la muestra general del estudio ( $p = 0,0472$ ). No se consideraron los resultados de la hipoplasia tímica encontrada en los factores de riesgo: infertilidad e hijo previo con displasia tímica, con un caso positivo en ambas. Solo una gestante fue estudiada por cada factor de riesgo, lo cual distorsiona la evaluación de PPE, que obviamente resultó de 100 % en ambas situaciones.

**Tabla 4.** Gestantes con ecografía fetal con índice timo-tórax menor o igual a 0,30 en segundo y tercer trimestre, y proporción de positividad del estudio según riesgos.

Factor de riesgo	Gestantes	Hipoplasia Tímica			
	Totales	Sí	No	PPE (%)	p
Imagen de sospecha	25	5	20	20	0,0472
Hipotiroidismo	44	4	40	9,1	0,7534
Adolescente	29	1	28	3,4	0,7017
Avanzada edad materna sin DPC	16	1	15	6,25	0,9703
Hijo previo con disptimica	1	1	0	100	nr
TN aumentado	3	1	2	33,3	0,2117
LES	6	1	5	16,7	0,3765
Infertilidad	1	1	0	100	nr
Total 2do trimestre (166)	125	15	110	9,03 (12)	-
Riesgo infección materna	43	1	42	2,3	0,3226
Total 3er trimestre (55)	43	1	42	1,81 (2,3)	-
Total 2do y 3er trimestre (221)	168	16	152	7,24 (9,52)	

nr- no realizada

PPE - Proporción de Positividad del Estudio.

Como se muestra en la Tabla 5, en este período se logró realizar el diagnóstico de 5 cardiopatías congénitas en las consultas de ecocardiografía provincial (4 tuvieron el índice timo-tórax disminuido, 80 %).

**Tabla 5.** Índice timo-tórax en gestantes con diagnóstico prenatal de cardiopatía congénita o cromosomopatías en el período estudiado.

Cardiopatía con diagnóstico prenatal	ITT < o = a 0,30	ITT 0,31 -0,52	ITT No conocido	Total
Tetralogía de Fallot+ CIV	1	-	-	1
CIV	2	-	-	2
Tetralogía de Fallot	1	-	-	1
Coartación de la aorta	-	1	-	1
Total N	4	1	-	5
%	80	20	-	100
<b>Cromosomopatías con diagnóstico prenatal +</b>				
Trisomía 21	1	-	2*	3*
Trisomía 18	2	-	-	2
Trisomía 13	1	-	-	1
Translocación recíproca	-	1	-	1
Total N	4	1	2*	7*
%	80	20	-	
Valor de p	0,999			

\* Incluye dos gestantes con DPC +, por tanto, sin evaluación ecográfica de timo fetal.

En la presente investigación se diagnosticaron 3 cardiopatías conotruncales (2 tetralogía de Fallot y 1 hipoplasia de arco aórtico), de las cuales 2 (66,6 %) tenían hipoplasia tímica según la medición del índice timo-tórax; se logró corroborar un caso por anatomía patológica.

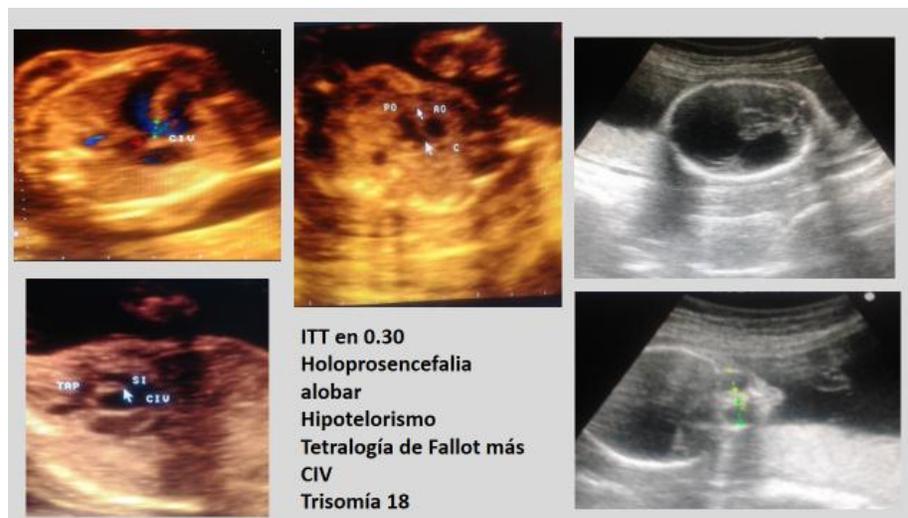
Fueron diagnosticadas prenatalmente 7 fetos con cromosomopatías, y se encontraron 3 con hipoplasia tímica (42,8 %). Se les diagnosticó a 2 mujeres de edad avanzada a las que se les realizó el diagnóstico prenatal citogenético a las 16 semanas. Estas no acudieron a realizarse la ecografía del segundo trimestre en la consulta de riesgo. No se tuvo en cuenta el timo fetal, pues solo 5 de las 7 gestantes lo tenían evaluado. La positividad del estudio fue 4/5 (80 %). Se corroboraron por anatomía patológica dos casos. No hubo diferencias en la PPE del estudio para cardiopatías y cromosomopatías.

La terminación de la gestación de las 16 gestantes con índice timo-tórax menor o igual a 0,30 se comportó de la siguiente forma: se hizo el diagnóstico de 4 cardiopatías (25 %, de 16 fetos con hipoplasia tímica), 2 tetralogías de Fallot y 2 comunicaciones interventriculares; en 3 casos el diagnóstico se confirmó por anatomía patológica.

En un total de 4 casos con índice timo-tórax disminuido, se realizó el diagnóstico de cromosomopatías (25 %) mediante DPC por amniocentesis; se observaron 2 casos de trisomía 18 (Figura 1). También se diagnosticó una trisomía 13 a través del estudio del tejido fetal posterior a la interrupción de la gestación por un defecto estructural. Los 3 casos tenían defectos estructurales asociados. De los 5 casos evaluados: 1 era una trisomía 21, en una mujer de 39 años, que se siguió por no realizarse DPC, los otros eran 2 trisomías 18 y 1 trisomía 13; se realizó el ultrasonido de seguimiento por alto riesgo, por la presencia de malformaciones estructurales asociadas.

La presencia de malformaciones congénitas estructurales se detectó en 3 de los casos con hipoplasia tímica (18,7%), todas fueron malformaciones del sistema nervioso central, 2 casos con holoprosencefalia asociados además a una trisomía

18 (Figura 1) y 13, respectivamente, y otro caso fue una porencefalia aislada. En estos 3 casos el diagnóstico ecográfico se confirmó por anatomía patológica. En cuanto a la relación de la hipoplasia tímica por la medición del índice timotórax y las enfermedades obstétricas, se obtuvo que 2 de estas gestantes desarrollaron una preeclampsia (12,5 %), una presentó una gestación con CIUR, otra una muerte fetal y en otro caso se presentó un parto pre-término, para 6,2 % en cada situación. En 4 gestaciones, el 25 % del total, se observaron recién nacidos normales y embarazos no complicados.



**Figura 1.** Feto afectado con cardiopatía conotruncal, portador de una trisomía 18.

## DISCUSIÓN

La literatura refleja que la medición del índice timo-tórax puede realizarse en el segundo y en el tercer trimestre. En esta serie pudo evaluarse el timo en todos los fetos después de la semana 15 de gestación. Esto constituye una ventaja sobre los otros métodos de medición porque al tratarse de una proporción, no necesita el establecimiento de valores para cada edad gestacional, las cuales obligan a trabajar con tablas por percentiles. Además, tiene utilidad en el caso de las cardiopatías troncoconales porque no se modifica con estas como el diámetro anteroposterior.<sup>(8)</sup>

El motivo por el cual se evaluaron las gestantes en consulta de riesgo, donde se efectuaron las mediciones del timo fetal, está en correspondencia con los criterios de alto riesgo establecidos por los servicios de Genética y los criterios específicos para ecocardiografía prenatal fetal. En este estudio, la alta frecuencia de gestantes hipotiroideas, seguido de las adolescentes, puede estar en relación con el aumento general del número de embarazos en las edades extremas.

El motivo de consulta por imagen de sospecha observada durante el pesquisaje en su área de salud, también entre los más frecuentes, evidencia el avance de dicho programa en el medio; la práctica diaria es el motivo de consulta que permite realizar el mayor número de diagnósticos de cardiopatías en la consulta de alto riesgo provincial, lo cual coincide con la literatura.<sup>(9)</sup>

Las gestantes con imagen de sospecha de cardiopatía en el ultrasonido de la atención primaria ha sido reconocido internacionalmente como el principal criterio para estudio ecocardiográfico fetal especializado, y por tanto, es un hallazgo frecuente en los motivos de consulta de los casos con un índice timo-tórax menor o igual a 0,30, lo que se explica precisamente por la relación de las cardiopatías congénitas con los trastornos del timo. No obstante, las evaluaciones del timo fetal por ultrasonido 3D deben reflejar mejor el desarrollo normal del timo en el útero que las mediciones de ultrasonidos 2D. Así como mediciones más bajas del timo deben esperarse en cardiopatías congénitas.<sup>(4)</sup>

Aunque la PPE se comportó con valores altos en gestantes con TN incrementada, imagen de sospecha de cardiopatía, madres con LES e hipotiroidismo, el hallazgo de que solo resultara significativa en la imagen de sospecha de cardiopatías, evidencia una elevada concordancia con la literatura.<sup>(10)</sup>

En la vida posnatal, la hipoplasia tímica puede relacionarse con posibles enfermedades autoinmunes e infecciosas que en las gestantes pueden provocar, al menos teóricamente, una afectación del timo del feto en desarrollo.

El LES, al igual que otras enfermedades autoinmunes, guarda una estrecha relación con la afección tímica, ya que el timo es esencial para la maduración y mantenimiento de las células del sistema inmune que es regulado por factores humorales desde la infancia hasta la pubertad. Estudios en un modelo murino de

LES han demostrado que el timo de ratones enfermos de LES presenta importantes alteraciones celulares como: cambios en los linfocitos T, y un aumento en la población de linfocitos B, en comparación a animales sanos. Por su parte, en el hipotiroidismo materno donde también hubo un número importante de casos, se ha planteado que aparte de un origen embrionario común, personas a las que se les ha extirpado el timo han desarrollado un LES, así como se han informado varios casos de individuos con hipotiroidismo que han desarrollado un LES, lo que es una evidencia del papel del timo en el origen de enfermedades autoinmunes.<sup>(11)</sup>

La literatura refiere una fuerte asociación de la hipoplasia tímica con las cardiopatías tronconales y del arco aórtico. La asociación de ambas enfermedades puede ser considerada como marcador ecográfico para la detección de la microdelección 22q11 o síndrome de Di George.

El hallazgo de cardiopatías es muy frecuente en este síndrome, donde se presentan: hipoplasia tímica, defectos faciales, cardiopatías conotruncuales, alteraciones renales, inmunológicas, como la disminución de los linfocitos CD 3 y en ocasiones de los linfocitos natural Killers, entre otros. Muchos pacientes con este síndrome en la etapa adulta cursan con hipotiroidismo, lo cual demuestra la relación entre la disfunción tímica y tiroidea.<sup>(12,13)</sup>

En este estudio, las cardiopatías conotruncuales diagnosticadas fueron: la tetralogía de Fallot y la hipoplasia de arco aórtico. Dos tercios de ellas tuvieron hipoplasia tímica, lo que se ha explicado porque el tracto de salida del corazón se forma a partir de las células que migran de la cresta neural cardíaca con un origen embrionario similar al timo (cresta neural craneal).<sup>(13)</sup>

Es de señalar que en un número importante de casos se pudo confirmar el diagnóstico de hipoplasia tímica por anatomía patológica, lo cual resulta de mucho interés a los efectos de validar la capacidad predictiva de la medición sonográfica empleada, por primera vez en este contexto, así como del uso del índice timo-tórax como criterio de hipoplasia.

Los resultados encontrados en dos fetos con trisomía 18 y una trisomía 13, concuerdan con los informes de la literatura ya que entre las afecciones que se

han relacionado con alteraciones en el tamaño del timo se encuentran algunas trisomías como la 21, 18 y 13, las que además pueden acompañarse de cardiopatías, como ocurrió en el presente estudio.<sup>(14)</sup>

La trisomía 21 se ha encontrado con elevada frecuencia hipoplasia tímica fetal. Se ha demostrado que la disfunción tímica del adulto con SD no se debe a la pérdida de función por la senescencia prematura del SD, sino que esta comienza muy temprano en la vida prenatal y que más del 50 % de los SD se ha podido demostrar por técnicas sonográficas prenatales que tienen un timo hipoplásico desde muy temprano. Las mediciones sonográficas han mostrado que dichos fetos tienen un timo más pequeño que los controles. Por otro lado, mediciones del índice timo-tórax, muestran un timo pequeño, lo que sugiere una acelerada involución tímica.<sup>(14)</sup>

En la medición del número de señales TCR se ha encontrado que en el timo de SD están disminuidas las salidas del timo, pero no se reduce la generación periférica y no se incrementa la pérdida de células T naive, lo cual resulta en un bajo número de células T naive encontradas en SD. En estudios en modelos animales de SD, Lorenzo y colaboradores, encontraron que defectos de los timocitos inmaduros subyacen en la disfunción inmunológica del SD, esto incrementa el estrés oxidativo y reduce las señales de citocinas, lo que afecta el desarrollo de las células T.<sup>(14,15)</sup>

En el SD las enfermedades autoinmunes son más frecuentes, por lo que se han investigado las alteraciones funcionales de las células regulatorias T naturales (nTreg); se encontró sobrepresada la población nTreg periférica, con una actividad inhibitoria deficiente que puede correlacionar con la autoinmunidad presente. Por otro lado, también se ha informado insuficiente expresión tímica de AIRE y antígenos periféricos.<sup>(15)</sup>

La desregulación genómica global del SD involucra mecanismos epigenéticos, con cambios globales en la cromatina y la expresión de los microRNA (miRNA) en linfocitos y sangre de cordón. También se ha descubierto que la mayoría de los miRNAs sobrepresados en DS no son derivados del cromosoma 21, por lo que

deben estar asociados probablemente a la desregulación de genes disómicos causada por la trisomía 21.

En la integración de la estructura del repertorio modular transcripcional para los miRNA diana, que fueron analizados para identificar redes de coexpresión génica (GCNs) que corresponde a la función del timo, tanto en sujetos normales como con SD, se consideraron solamente genes cuya transcripción está significativamente alterada en la T 21. Se encontró una desregulación genómica, en el programa transcripcional global de los órganos, que concuerda con hallazgos recientes que muestran que la T21 modifica el programa transcripcional de las células a través de la expresión de dominios de desregulación dispersos en diferentes cromosomas del genoma.<sup>(16)</sup>

Las redes génicas en individuos controles garantizan la funcionalidad del timo por vías canónicas. Las redes en pacientes con SD representan una vía no canónica, que significa la adaptación de los tejidos a la desregulación genómica de la trisomía 21 y su funcionamiento bajo condiciones de estrés. Esta adaptación es probablemente manejada por mecanismos epigenéticos que actúan a nivel de la cromatina y a través de programas de control transcripcional de miRNA que involucran redes de genes de alta jerarquía.<sup>(17)</sup>

Entre los genes jerárquicos que se han encontrado en estas redes se incluye el gen MAP4, que codifica una proteína de unión a microtúbulos, la cual es reguladora de crecimiento que interactúa con la Septina 9 (Sept9), para modular la dinámica de los microtúbulos. La Sept9 es una proteína formadora de filamentos, que tiene un papel crucial en la transición del estado doble negativo durante el desarrollo de los timocitos.<sup>(18)</sup>

Otro gen jerárquico que se desempeña en redes transcripcionales en el timo es KIAA1715 (LNP, LNP1), miembro de la familia Lunapark. Este juega un papel crucial en las redes de organización del RE tubular, y TMOD4, que codifica la tropomodulina 4, cuya expresión decrece en la miogénesis y se incrementa en la adipogénesis. Se conoce que en el timo existe un progresivo reemplazo de las zonas tímicas linfoestromales con adipocitos, lo que resulta obvio en el timo de infantes con SD.<sup>(19)</sup>

En las redes transcripcionales tímicas participa el SEMA4F, que codifica una semaforina transmembranal clase 4, (semaphorin 4A) que interviene en la regulación dinámica del desarrollo de los timocitos. Este gen juega un papel en la migración de las células T y está regulada por micro RNA.<sup>(20)</sup>

La presencia de malformaciones congénitas estructurales, en específico del sistema nervioso central, como la holoprosencefalia estuvieron con frecuencia asociadas a una trisomía 18 o 13, lo que resulta interesante.

En cuanto a la relación de la hipoplasia tímica por la medición del índice timotórax y las enfermedades obstétricas en el estudio, en específico: preeclampsia, CIUR y parto pre-término, existen varios estudios en la literatura que plantean la asociación con estas afecciones. Desde el punto de vista fisiopatológico se plantean varias teorías, aunque también coinciden en la necesidad de realizar estudios que abarquen un mayor número de casos y permitan hacer un seguimiento durante toda la gestación y al momento del parto, para confirmar aún más estas asociaciones.<sup>(21,22)</sup>

Los efectos desfavorables sobre el embarazo, analizados en este trabajo, aparecen en la bibliografía consultada; se ha descrito que un timo pequeño sugiere ser valorado como un precedente de una preeclampsia clínica. Por otro lado, la etiología de la preeclampsia no está muy clara y se han incluido factores inmunológicos basados en el rechazo del feto hacia la madre por un proceso vascular asociado a una pobre placentación. La disfunción inmunológica primaria está asociada con los cambios en la composición del timo materno derivados de los linfocitos T y marcadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral. En respuesta al estrés, el timo fetal puede liberar mediadores no específicos como los corticoides endógenos, mediadores inflamatorios sistémicos y otros.<sup>(23)</sup>

La deficiencia de vitaminas, minerales y proteínas de forma consistente, tiene como resultado una reducción dramática del tamaño del timo como respuesta fisiológica, en tal caso, se observan: cambios histopatológicos y retardos del crecimiento intrauterino.

El tamaño del timo se ha encontrado disminuido en el examen de ultrasonido en los fetos que sufren desnutrición. Los mecanismos por los cuales esta condición

afecta el tamaño del órgano parecen responder a una vía neuroendocrina que produce un desbalance, con una producción deficiente de leptina y aumentada de glucocorticoides. El desarrollo del timo dañado en los fetos con retardo del crecimiento puede conllevar a alteraciones inmunológicas que permanecen a lo largo de la vida. No obstante, los resultados son contradictorios y algunos no encuentran relación.<sup>(24)</sup>

Varios estudios han demostrado, además, que la medida del timo fetal se reduce significativamente en niños pre-términos nacidos de madres con corioamnionitis. En estudios recientes se expone la asociación de la medida del timo fetal y la evidencia histológica de infección intrauterina, sobre todo en embarazos pre-términos.

La rotura prematura de membranas ocurre aproximadamente en un tercio de las pacientes con trabajo de parto pre-término, y la incidencia de infección intraamniótica es de un 30 %. Es muy importante su detección temprana en el pronóstico materno fetal por diferentes estudios como: la realización de Gram en el líquido amniótico, el conteo de leucocitos sanguíneo y la concentración de interleuquina- 6, necesarios para el tratamiento de la infección subclínica.<sup>(18,24)</sup>

La infección fetal se ha asociado a la hipoplasia tímica en un estudio explicado por el síndrome de respuesta inflamatoria fetal, por lo que se ha sugerido que mujeres con labor pre-término y membranas intactas, deben realizarse un detallado estudio sonográfico del timo fetal, como un marcador de procesos inflamatorios intrauterinos.<sup>(25)</sup> Además, se pueden determinar las concentraciones en el LA de la fracción soluble CXCR3, y cambios en sus ligandos CXCL9 y CXCL10, en pacientes cuyas placentas muestran evidencias de corioamnionitis crónica u otras lesiones placentarias consistentes con rechazo materno anti fetal.<sup>(25)</sup>

## CONCLUSIONES

De los resultados encontrados en la presente investigación puede concluirse que la determinación ecográfica del índice timo-tórax permitió, por primera vez en este contexto, el diagnóstico de la hipoplasia tímica, tanto en el segundo como en el

tercer trimestre de la gestación, lo que corroboró la factibilidad de hacerlo con ultrasonido 2D. Se hallaron algunos motivos de referencia para el estudio de PPE elevados, lo que permite sugerir mantenerlos como criterios de selección para el estudio del timo fetal en gestantes de riesgo. Se evidenció la relación de la hipoplasia tímica con: cardiopatías conotruncuales, síndromes cromosómicos, sobre todo la trisomía 18, y efectos obstétricos adversos. La hipertensión gestacional fue la más frecuente, lo que avala que la medición ecográfica del timo podría constituirse en una herramienta diagnóstica útil para una mejor valoración y seguimiento de las gestantes de riesgo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mingueneau M, Kreslavsky T, Gray D, Heng T, Cruse R, Ericson J, *et al.* The transcriptional landscape of  $\alpha\beta$  T cell differentiation. *Nat Immunol.* 2013;14:619-32.
2. Yui MA, Rothenberg EV. Developmental gene networks: a triathlon on the course to T cell identity. *Nat Rev Immunol.* 2014 Jul. 25;14:529-45.
3. Tangshewinsirikul C, Panburana P. Sonographic measurement of fetal thymus size in uncomplicated singleton pregnancies. *J Clin Ultrasound.* 2017 Mar. 4;45(3):150-9.
4. Tonni G, Rosignoli L, Cariati E, Martins WP, Miyague AH, Bruns RF, *et al.* Fetal thymus: visualization rate and volume by integrating 2D- and 3D-ultrasound during 2nd trimester echocardiography. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(14):2223-8.
5. Martínez González LR. Valor del estudio por ultrasonido del timo fetal *Rev Cubana Genét Comunitaria.* 2012;6(3):5-9.
6. Paladini D. How to identify the thymus in the fetus: the thy-box. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Apr.;37(4):488-92.
7. Muñoz-Chápuli M, Gámez F, Bravo C, Ortiz L, Pérez R, De León-Luis JA. The Thy-Box for Sonographic Assessment of the Fetal Thymus: Nomogram and Review of the Literature. *J Ultrasound Med.* 2015 May;34(5):853-8.

8. Wiechec M, Knafel A, Nocun A. Prenatal detection of congenital heart defects at the 11- to 13-week scan using a simple color Doppler protocol including the 4-chamber and 3-vessel and trachea views. *J Ultrasound Med.* 2015;34(4):585-94.
9. Sze Lai CW, Tung Chau AK, Peng Lee C. Comparing the accuracy of obstetric sonography and fetal echocardiography during pediatric cardiology consultation on the prenatal diagnosis of congenital heart disease. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016 Feb.;42(2):166-71.
10. Vigneswaran TV, Homfray T, Allan LD, Simpson JM, Zidere V. Persistently elevated nuchal translucency and the fetal heart. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 Sep.;31(18):2376-80.
11. Hidalgo-Fadic Y. Alteraciones funcionales del timo en el modelo murino NZBWF1 de lupus eritematoso sistémico [tesis]. Chile: Repositorio ANID; 2018.
12. Patel A, Costello JM, Backer CL, Pasquali SK, Hill KD, Wallace AS, *et al.* Prevalence of Noncardiac and Genetic Abnormalities in Neonates Undergoing Cardiac Operations: Analysis of The Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database. *Ann Thorac Surg.* 2016 Jun. 17;102(5):1607-14.
13. Sierra Santos, L, Casaseca García P, García Moreno A, Martín Gutiérrez V. Síndrome de Di George. *Rev Clín Med Familia.* mayo-ago. 2014;7(2):141-3.
14. Karl K, Heling KS, Sarut López A, Thiel G, Chaoui R. Thymic-thoracic ratio in fetuses with trisomy 21, 18 or 13. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012 Oct.;40(4):412-7.
15. Bogarapu S, Pinto NM, Etheridge SP, Sheng X, Liesemer KN, Young PC, *et al.* Screening for Congenital Heart Disease in Infants with Down Syndrome: Is Universal Echocardiography Necessary? *Pediatr Cardiol.* 2016 Jun. 9;37(7):1222-7.
16. Bergström S, Carr H, Petersson G, Stephansson O, Bonamy AK, Dahlström A, *et al.* Trends in Congenital Heart Defects in Infants With Down Syndrome. *Pediatrics.* 2016 Jun. 1;138(1):pii: e20160123.
17. Moreira-Filho CA, Bando SY, Bernardi Bertonha F, Nascimento Silva F, Da Fontoura Costa L, Rodrigues Ferreira L. Modular transcriptional repertoire and

MicroRNA target analyses characterize genomic dysregulation in the thymus of Down syndrome infants. *Oncotarget*. 2016 Feb. 16;7(7):7497-533.

18. Sciaky-Tamir Y, Hershkovitz R, Mazor M, Shelef I, Erez O. The use of imaging technology in the assessment of the fetal inflammatory response syndrome- imaging of the fetal thymus. *Prenat Diagn*. 2015 May;35(5):413-9.

19. Zhao X, Huang Z, Liu X, Chen Y, Gong W, Yu K, *et al*. The switch role of the Tmod4 in the regulation of balanced development between myogenesis and adipogenesis. *Gene*. 2013 Sep. 11;532(2):263-71.

20. Linder GE, Chuntova PD, McLelland BT, Añó L, Obodo UC, Crider NJ, *et al*. Semaphorin 4A is dynamically regulated during thymocyte development in mice. *Cell Immunol*. 2013 Apr. 12;281(2):150-8.

21. Caissutti C, Familiari A, Khalil A, Flacco ME, Manzoli L, Scambia G, *et al*. Small fetal thymus and adverse obstetrical outcome: a systematic review and a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017 Dec. 6;97(2):111–21.

22. Ekin A, Gezer C, Taner CE, Solmaz U, Gezer NS, Ozeren M. Prognostic value of fetal thymus size in intrauterine growth restriction. *J Ultrasound Med*. 2016 Feb. 9;35(3):511-7.

23. Brandt JS, Bastek JA, Wang E, Purisch S, Schwartz N. Second-Trimester Sonographic Thymus Measurements Are Not Associated With Preterm Birth and Other Adverse Obstetric Outcomes. *J Ultrasound Med*. 2016 Apr. 12;35(5):989-97.

24. Maymon E, Romero R, Bhatti G, Chaemsaitong P, Gómez-López N, Panaitescu B, *et al*. Chronic inflammatory lesions of the placenta are associated with an up-regulation of amniotic fluid CXCR3: A marker of allograft rejection. *J Perinat Med*. 2018 Feb. 23;46(2):123-37.

25. Borgelt JM, Möllers M, Falkenberg MK, Amler S, Klockenbusch W, Schmitz R. Assessment of first-trimester thymus size and correlation with maternal diseases and fetal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016 Nov. 17;95(2):210-6.

### **Conflicto de intereses**

Los autores del artículo declaran no tener conflictos de intereses.