

REVISION BIBLIOGRAFICA**Glándula timo: aspectos morfofuncionales y clínicos. Revisión bibliográfica.****Thymus' gland. Clinical, morphological and functional aspects.**

Dra. Carmen Niurka Piña Loyola¹, Dra. Galia Ivis Pérez Rumbaut², Dra. Dunia Reyes Hernández³, Dra. Mayra Gil León⁴.

¹Especialista de II Grado en Embriología. Profesora Auxiliar, ²Especialista de I Grado en Histología. Profesora Asistente, ³Especialista de I Grado en Histología. Profesora Instructora, ⁴Especialista de I Grado en Anatomía. Profesora Asistente. Máster en Educación Médica Superior. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Raúl Dorticós Torrado", Cienfuegos.

RESUMEN

Se realiza una revisión actualizada sobre el timo en la que se hace referencia a aspectos relacionados con su desarrollo embriológico, funciones, morfología, las hormonas que produce y sus principales efectos, la involución tímica, y las alteraciones estructurales de dicho órgano, con el objetivo de brindar información suficiente para que se comprenda su importancia funcional, más si consideramos que durante mucho tiempo fue considerado un órgano no funcional.

Palabras Clave: Timo; hormonas del timo

ABSTRACT

This article contains an updated review about the thymus making references to aspects related to its embryologic development, functions, morphology, and hormones the thymus produces and its principal effects, as well as the thymus; involution and its structural alterations, with the aim of offering enough information that allows the comprehension of the functional importance of this organ which has been considered as a non-functional organ for a long time.

Key words: Thymus; thymus hormones

INTRODUCCIÓN

Durante un largo tiempo apareció en la literatura evolucionista el concepto de "órganos atrofiados" como una "evidencia" de la evolución. La lista de órganos atrofiados hecha por el anatomista alemán R. Wiedersheim en 1895 incluía aproximadamente 100 órganos, entre ellos

el apéndice y el coxis, las amígdalas, el timo, etc.(1) Con el progreso de la ciencia se descubrió que todos los órganos en la lista de Wiedersheim tenían en realidad funciones muy importantes en el cuerpo. Esos "órganos no funcionales" eran en realidad órganos cuyas funciones aún no se habían descubierto.

El timo es una glándula que se localiza en el tórax, caudal al tiroides, dorsal al esternón y ventral al corazón y los grandes vasos, que desempeña un importante papel en el desarrollo de la inmunidad mediada por células.(2)

La eliminación de este órgano meses antes del nacimiento puede evitar el desarrollo de toda inmunidad celular, lo cual provoca un serio deterioro de las defensas inmunológicas que como es bien conocido dependen de los linfocitos T derivados del timo.(3)

Las personas que tienen una falta genética de linfocitos o cuyos linfocitos han sido destruidos por radiaciones o sustancias químicas, no pueden desarrollar inmunidad adquirida y después del nacimiento son atacadas por infecciones bacterianas y mueren. Está claro que los linfocitos son esenciales para la supervivencia del ser humano.(4)

Estas razones motivaron la búsqueda de información actualizada en relación con la glándula a que se hace referencia para proporcionar una serie de elementos que contribuyan a un mejor conocimiento de la misma.

DESARROLLO**Morfología del timo**

El timo, antiguamente inmerso en la oscuridad del mediastino, ha resurgido para desempeñar un papel estelar en la inmunidad celular.

Recibido: 2 de mayo de 2004

Aprobado: 10 de julio de 2004

Correspondencia:

Dra. Carmen Niurka Piña Loyola

Su origen en el hombre tiene lugar al final de la cuarta semana del desarrollo intrauterino a partir de la porción ventral de la tercera bolsa faríngea. Los dos esbozos del timo originalmente huecos, forman cordones epiteliales multiestratificados, densos, los cuales constituyen el primordio de los lóbulos poliédricos del timo. Estos cordones son rodeados por una cápsula de tejido conectivo y septos derivados de células de las crestas neurales que penetran entre los cordones epiteliales. Durante el desarrollo del timo se establece una interacción entre las células endodérmicas y las de las crestas neurales sin las cuales no se desarrolla la parte endodérmica, ya sea por defecto de migración o inactivación de las crestas neurales. (2-7)

Algunos autores, como Halminton y Larsen, consideran que las células ectodérmicas de la tercera hendidura branquial y células mesodérmicas del tercer arco faríngeo contribuyen a la formación del timo. (3,5) Otros como Afanasiev y Aster plantean que también participa el IV par de bolsas branquiales.(4,8)

Como se evidencia el origen embriológico del timo aún es discutido, la mayoría de los autores revisados refieren el origen a partir del endodermo de la tercera bolsa faríngea, pero los septos mesenquimatosos que dividen la parte periférica del esbozo epitelial del órgano en lobulillos incompletos, pueden ser de origen mesodérmico y las células de este tipo más cercanas son las células mesodérmicas del tercer arco faríngeo o las derivadas de células de las crestas neurales; de estas últimas se refiere que son indispensables para que se desarrolle la parte endodérmica, los vasos sanguíneos son también de origen mesodérmico. Por otra parte los corpúsculos tímicos que contienen filamentos de queratina del mismo tipo que los de las células escamosas de la epidermis, han llevado a pensar que el ectodermo contribuye a la formación del timo y las células de este tipo más cercanas son las células ectodérmicas de la tercera hendidura branquial o faríngea. Parece ser, que esta glándula tan importante para la inmunogénesis tiene los tres orígenes embriológicos.

Entre la cuarta y séptima semanas, los esbozos del timo pierden su conexión con la faringe y migran a su localización definitiva en el tórax, caudal al tiroides en desarrollo, dorsal al esternón y ventral al corazón y los grandes vasos. Aquí se fusionan ambos primordios quedando íntimamente unidos por tejido conjuntivo y forman la glándula tímica bilobulada con sus pequeños procesos que se extienden dentro del cuello.(3,5) El timo o parte de él, puede estar situado ectópicamente en el cuello o en la superficie de la pleura. En el 25 % de la población hay tejido tímico ectópico. (9)

El timo es el único órgano linfoide primario que se ha identificado claramente como tal en los mamíferos y es el único órgano que se hace linfoide durante la vida embrionaria, siendo el tejido linfopoyético más activo durante este periodo. (10)

Para la séptima semana del desarrollo en el estroma

epitelial del timo se aprecian los primeros linfocitos pequeños o timocitos.

En la octava semana de gestación se pueden apreciar en el parénquima del timo células mioides aisladas y pequeños corpúsculos tímicos que contienen filamentos de queratina del mismo tipo que los de las células escamosas de la epidermis.

Entre la novena y décima semanas del desarrollo, el timo secreta péptidos que inducen a los promielocitos, derivados de células madres hematopoyéticas pluripotenciales provenientes de la médula ósea, hígado, saco vitelino y la bolsa omental, a invadir la parte epitelial del timo, la cual se transforma en un retículo epitelial esponjoso o citoretículo. Los promielocitos proliferan y forman acúmulos de timocitos o linfocitos pequeños. (4)

De la octava a la oncenava semanas los septos mesenquimatosos que proliferan en el esbozo epitelial del órgano junto con los vasos sanguíneos avanzan hasta la frontera corticomedular y subdivide su parte periférica en lobulillos incompletos, los cuales presentan corteza y médula común, estroma retículoepitelial y parénquima predominantemente linfocitario. Los lobulillos son estructuras intensamente dinámicas donde se producen de forma continua linfocitos en la corteza y aunque algunos mueren por apoptosis, la mayoría migran hacia la médula y como ya se han formado los espacios perivasculares que constituyen la vía principal para la salida de linfocitos maduros del timo, estos entran en el torrente circulatorio a través de las paredes de las vénulas poscapilares. (4,10,11)

De la semana 11 a la 12 tiene lugar la diferenciación de los linfocitos y en la superficie celular de los mismos se forman los receptores y antígenos-T.

Para las 12 semanas cada lobulillo tímico tiene de 0.5 a 2 mm de diámetro y están sostenidos por tabiques mesenquimatosos.

A finales del tercer mes ya está bien definida la corteza y la médula del timo. En la zona cortical se agrupan densamente la mayoría de los timocitos inmunoincompetentes en fase de proliferación, mientras que en la médula se ubican los inmunocompetentes lo que explica que existe un gradiente de diferenciación de la corteza a la médula.

Se han descrito 6 tipos morfológicamente distintos de células epiteliales reticulares, tres para la corteza denominadas tipo I al III y tres para la médula del tipo IV al VI.

No está descrito totalmente claro si los 6 tipos de células epiteliales son en realidad diferentes tipos celulares o se trata de diferentes estados funcionales de un número menor de tipos celulares y la función de las mismas sigue sin aclararse. (10,11)

A la vez que los linfocitos pretímicos comienzan a colonizar el timo e interaccionar con éste, reciben influencias importantes del microentorno tímico, mediante la secreción de polipéptidos tales como hormonas e inter-

leuquinas, en forma de interacciones de membranas mediante productos del complejo de histocompatibilidad mayor (MHC) y las moléculas de adhesión, ambos expresados en las células epiteliales tímicas, los macrófagos y las células interdigitantes, alterando la expresión de varios antígenos de membrana como el CD3, CD4, CD8, moléculas receptoras de células T (TCR). (12)

La presencia de componentes de la matriz extracelular en el timo, juega un papel en los eventos intratímicos de la diferenciación de las células T. En estudios realizados, se ha podido comprobar que en las infecciones por sífilis congénita, citomegalovirus y rubéola hay una estrecha relación entre el grado de atrofia tímica y el aumento de componentes de la matriz extracelular, independientemente del trastorno de que se trate. Estas anomalías de la matriz extracelular en fetos o en el periodo neonatal, pueden modificar de alguna forma el patrón normal del repertorio de células T. Este repertorio no es más que el número total de especificidades diferentes de linfocitos T en un individuo.

La maduración tímica consiste en tres procesos relacionados:

- 1.- **Migración y proliferación:** Las células pre-T que nacen en la médula ósea migran a través del timo, donde algunas son estimuladas, con lo que pasan a la médula tímica, desde donde son liberadas a la circulación como células T maduras (con los consiguientes marcadores de superficie, incluyendo TCR, CD4 o CD8) y otras células pre-T mueren.
- 2.- **Diferenciación:** El fenotipo maduro de las células T se desarrolla en el timo, es decir, las células pre-T en el timo adquieren las moléculas de superficie de las células T maduras con funciones de reconocimiento de antígenos y activación de las células T, esta maduración funcional consiste en la capacidad de ejercer acciones cooperadoras o citolíticas que dependen fundamentalmente de la adquisición de esas moléculas.
- 3.- **Selección:** El repertorio maduro de células T antígeno-específicas, restringidas por el complejo de histocompatibilidad mayor (MHC) propio, se selecciona en el timo.

Todos los individuos contienen los mismos genes que codifican para el receptor de células T (TCR) en el genoma. Estos genes del receptor de células T deben poder codificar para el reconocimiento de cualquier antígeno (propio y no propio) asociado a cualquier molécula del complejo de histocompatibilidad mayor (también propias o no propias) cuando los diferentes receptores de células T con diferentes especificidades se han expresado en la superficie de los diferentes clones de células T en desarrollo, ese repertorio es modificado, mediante 2 fenómenos de selección:

- La selección positiva, por la que el repertorio es restringido por el complejo de histocompatibilidad mayor propio (proceso de educación tímica). Este tipo de selección se consigue mediante la expansión clonal de

células T con receptores para lo no propio, siendo estas células las que son liberadas al torrente sanguíneo como linfocitos T maduros CD-8.

- La selección negativa, que elimina o inactiva clones potencialmente autoreactivos, asegurando con ello que el repertorio final de células T maduras sea auto-tolerante. Este tipo de selección explica el número tan grande de linfocitos inmaduros (> 90 %) que mueren en la corteza del timo.

Estos procesos de selección que suceden en todas las células T que están desarrollándose en el timo, se deben a un crecimiento selectivo de algunos clones y a la muerte de otros. (12,13)

En resumen, la maduración de los timocitos tiene lugar mediante una secuencia de acontecimientos que son los siguientes:

- 1) Migración de los precursores de células T a la corteza del timo.
- 2) Adquisición de marcadores de superficie específicos y especificidad tipo CMH.
- 3) Reajustes genéticos para crear diversidad de cadenas de receptores.
- 4) Síntesis de receptores de células T e inserción en la membrana.
- 5) Selección negativa mediante la eliminación de células que reaccionan frente a lo propio.
- 6) Selección positiva mediante expansión clonal de células capaces de reaccionar frente a lo no propio.
- 7) Liberación de linfocitos T inmunocompetentes.

Esta sucesión de acontecimientos en la diferenciación de linfocitos T, depende del microambiente tímico creado por los tipos de células no linfoides residentes en el mismo. Se sabe en la actualidad que las células epiteliales del estroma segregan citocinas involucradas en la diferenciación de linfocitos y los macrófagos segregan varias citocinas que pueden afectar la maduración de células T y la proliferación clonal. (10)

Los timocitos que están destinados a formar linfocitos T y son preprocesados en el timo, presumiblemente viven en él por mecanismos quimiostáticos. El 90% de los linfocitos se localizan en la corteza en la cual hay una activa mitosis. A partir del cuarto mes y hasta el final del desarrollo intrauterino la cantidad de linfocitos T no cambia prácticamente.

En la semana 16, los timocitos de la médula degeneran o migran y las células del retículo epitelial forman estructuras epiteliales esféricas, pequeñas, los llamados corpúsculos epiteliales estratificados (o corpúsculos tímicos o de Hassall), con células dispuestas concéntricamente, cuyo centro está queratinizado. Se supone que los corpúsculos tímicos se originan de células ectodérmicas de la tercera hendidura faríngea mientras es organizado el retículo epitelial del timo de origen endodérmico.

Con la diferenciación de estos corpúsculos, el timo ad-

quiere la estructura definitiva o adulta. (4,5,6,8,14,15) El número de corpúsculos tímicos humanos aumenta desde la etapa fetal hasta la pubertad, etapa en la cual alcanzan su máximo desarrollo.

A pesar de que se conoce la diferenciación del timo, se ignora la función de los corpúsculos tímicos, aunque se les ha considerado centros de depósitos de células tímicas muertas o regiones en que se concentran las inmunoglobulinas.⁽⁹⁾ Estos, después de la pubertad, disminuyen, empezando por los más pequeños. Los más grandes aumentan de tamaño, mientras el timo involuciona, pero no desaparece. Las células de los corpúsculos se hinchan, se calcifican, se necrosan, pero después de la lisis, algunas se transforman en quistes, otros tienen células queratinizadas como las de la epidermis o tienen en el centro una sola célula enorme, que se hincha, se calcifica y degenera. (4)

Los linfocitos T de la sustancia cortical migran al flujo sanguíneo, sin entrar en la sustancia medular (estos linfocitos se diferencian por la composición de los marcadores y receptores de los linfocitos T de la médula) y penetran en los órganos periféricos de la linfocitopoyesis (ganglios linfáticos o linfonodos principalmente axilares e inguinales, bazo, tonsilas palatinas, faríngeas y lingual, folículos linfáticos agregados o placas de Peyer, tejido linfoide de aparato vermiforme) donde se diferencian en subclases: Killers antígeno reactivos (inactivadores), Helpers (activadores) y supresores, actuando para que el individuo tenga una respuesta inmunológica celular. Todas las estructuras linfoides son histológicamente maduras al año de vida.

Los linfocitos T del timo, son maduros, pero inocentes o vírgenes y en el bazo se encuentran con antígenos que los estabilizan, sin activarlos inmunológicamente, con lo que se vuelven maduros y complejos. Los que no se ponen en contacto con los antígenos mueren en el bazo.

No todos los linfocitos que se forman en el timo salen a la circulación, sino solo aquellos que pasaron el "adiestramiento" y adquirieron los citorreceptores específicos para los antígenos ajenos. Es decir, que cada uno de los linfocitos tímicos desarrollan una reactividad específica contra un antígeno determinado. Esto continúa hasta que hay diferentes linfocitos tímicos con reactividades específicas frente a millones de antígenos diferentes, fenómeno conocido como "repertorio de células T". Las nuevas generaciones de linfocitos aparecen en el timo cada 6 a 9 horas. El número absoluto de linfocitos en sangre periférica llega a su máximo durante el 1er año de vida. (7)

El timo también asegura que los linfocitos T que libera no reaccionen contra proteínas u otros antígenos presentes en los tejidos propios del cuerpo, sino solo frente a antígenos de origen externo, como bacterias, toxinas y tejido transplantado de otras personas. El linfocito T se une a la célula infectada y la "bombardea" con, por lo menos, dos tipos de proteínas que, juntas, llevan a la

muerte de la célula por necrosis o apoptosis. Los linfocitos que tienen citorreceptores para sus propios antígenos, como regla mueren en el timo, por apoptosis, solo sobreviven los que se unen a componentes extraños, lo que sirve de manifestación de la selección de las células inmunocompetentes. Al penetrar por cualquier causa estos linfocitos T en el flujo sanguíneo se desarrolla la reacción autoinmune. (16)

La mayor parte del preprocesamiento de los linfocitos T en el timo se produce poco después del nacimiento y durante unos meses después. Mas allá de este periodo la disminución de la glándula tímica reduce el sistema inmunitario de las células T, las cuales son células efectoras capaces de realizar varias funciones en las respuestas inmunes mediadas por células y son células auxiliares en las reacciones inmunitarias humorales, cooperando con los linfocitos B. (10,17)

FUNCIONES DEL TIMO

1. Es el órgano linfoide primario esencial para el desarrollo de los linfocitos T
2. Es un órgano fundamental en la linfocitopoyesis y la inmunogénesis.
3. Controla la función inmunológica de otros órganos linfoides (ganglios, bazo y nódulos).
4. Sintetiza la hormona timulina, timopoyetina, factor humoral tímico, timosina y otras sustancias necesarias para la formación de los linfocitos T.
5. Actúa como antagonista de la función gonadal durante el desarrollo embrionario.
6. Juega un importante papel en la inmunidad del recién nacido.

El timo totalmente desarrollado tiene forma de pirámide, con un color rojizo en estado fresco debido a su gran vascularización y un peso máximo de 20 a 50 g a los 12 años, está bien encapsulado y formado por 2 lóbulos unidos. La cápsula presenta expansiones que dividen a cada lóbulo en muchos lobulillos, cada uno de los cuales tiene una capa cortical externa que rodea a la médula central. (4,8,9,18,19)

Las arterias que irrigan a esta glándula provienen de ramas de las arterias mamarias internas y de la arteria tiroidea inferior, a veces existe irrigación de la arteria tiroidea superior.⁽⁹⁾ Se ha observado que hay un escaso movimiento de macro moléculas desde la sangre al parénquima tímico a través de las paredes de los capilares corticales, mientras que los grandes vasos de la médula son muy permeables a las sustancias del plasma. Por tanto, solo la población linfoide de la corteza está protegida frente a la influencia de macromoléculas circulantes. Esta es la base estructural de la llamada barrera hematotímica frente a los antígenos. En la actualidad esto se ha cuestionado, de tal manera que aunque en realidad exista una barrera hematotímica no se puede seguir manteniendo la idea clásica de que el timo es un microambiente libre de exposición de antígenos. Se cree que los antígenos propios circulantes pueden

entrar en la corteza por medio de la ruta transcapsular y contribuir a la inducción de tolerancia hacia lo propio mediante supresión clonal. (10)

Las células epiteliales, también son el principal componente de la barrera hematotímica, que aísla tanto a la corteza como a la médula, al "acordonarlos" y evitar influencias externas.

Las venas afluyen a las venas mamarias internas y en la vena tiroidea inferior. La multitud de vasos linfáticos que acompañan a los troncos sanguíneos terminan en los linfonodos vecinos, localizados en el mediastino. No hay linfáticos aferentes, los eferentes que se originan en la médula y en la unión corticomedular drenan por los espacios extravasculares en compañía de las arterias y venas. (9)

La inervación corresponde al tronco simpático, al nervio vago, y también a los nervios espinales cervicales. (9,20)

Antes de que el timo sea invadido por células linfáticas, las fibras nerviosas autónomas penetran el primordio del timo. Es posible que estas fibras desempeñen un papel destacado en la vinculación de las funciones neurales e inmunológicas. (21)

El timo sintetiza ácidos básicos como; ADN, ARN, ATP y la colinesteraza, elementos importantes en los movimientos de los músculos que intervienen en el proceso de aferencia y eferencia del sistema nervioso central y periférico. (18)

En el timo hay varias poblaciones celulares, pero predominan las células epiteliales y los linfocitos T, pueden encontrarse además macrófagos, fibroblastos, eosinófilos, linfocitos B y dispersas células mioides en médula y unión corticomedular (parecidas a las musculares, que aparentemente degeneran y desaparecen durante la vida fetal). Estas últimas células, aunque su función se desconoce, son de especial interés porque el timo está relacionado de forma un tanto oscura con la miastenia grave, una enfermedad musculoesquelética de aparente origen inmunitario. También se ha sugerido que las contracciones de estas células podrían facilitar el movimiento de los linfocitos a través del timo o fuera de él. (9,22)

Las células epiteliales sintetizan varios péptidos que han sido considerados como hormonas tímicas y un factor mitogénico, producido por los macrófagos, todas estas sustancias, son responsables de la multiplicación, condicionamiento (o adiestramiento o preprocesamiento) y capacitación de los promielocitos que llegan al timo, para su transformación en linfocitos T.

No se conoce bien la función de estas hormonas, en la actualidad no se mantienen las afirmaciones iniciales respecto a que eran liberadas al torrente sanguíneo. Parece más probable que medien interacciones a corto plazo dentro del propio timo, es decir, que tengan un efecto paracrino. (23)

Hormonas tímicas:

- La timulina, se une ávidamente a los receptores de los linfocitos inmaduros para inducir la síntesis de marca-

dores de superficie de células T.

- El factor humoral tímico, es esencial para la diferenciación y expansión clonal de linfocitos T.
- La timopoyetina, promueve la diferenciación de los timocitos, aunque puede tener otras funciones no directamente relacionadas con el sistema inmunitario. Se ha visto que tiene una gran afinidad para unirse a los receptores de acetilcolina y se sospecha que está involucrada en la patogénesis de la miastenia gravis.
- A la timosina, se le habían atribuido varios efectos inmunomoduladores. En la actualidad se ha demostrado que aparece como una molécula la protimosina, la cual actúa como un péptido señal, cuyo objeto diana es el núcleo. No se encuentra confinada al timo y aunque pueda jugar un papel en la replicación del ADN no existen pruebas de que sea liberada de la célula por lo que probablemente no tenga ningún efecto paracrino en el timo, sino autocrino.

La inyección de hormonas tímicas mejora la inmunocompetencia del hombre y los animales pues modulan los epítomos de superficie en pacientes con deficiencias inmunitarias. (9,24)

Cada vez es mayor la importancia que se concede a estas hormonas y mundialmente ya se muestran resultados muy esperanzadores en la utilización de las sustancias tímicas por su amplio espectro de acción terapéutica y valor diagnóstico en inmunodeficiencias primarias, enfermedades infecciosas autoinmunes, envejecimiento, las relacionadas con el estrés y el sistema neuroendocrino (incluyendo el reproductor), cáncer, quemaduras, alergias, entre otras.

Existen pocos datos a favor de los efectos a distancia de las hormonas tímicas, sin embargo sí se conoce que la secreción de otras glándulas endocrinas influyen en el timo.

Los esteroides adrenales y gonadales administrados en exceso provocan una disminución significativa de la población de timocitos en la corteza; el cortisol y las hormonas esteroides relacionadas con este, pueden provocar involución "accidental" del timo. La ausencia de timo aumenta la mortalidad en fetos masculinos, como si en ausencia de la glándula el feto no tolerara la acción de los andrógenos, por esta razón se considera que el timo actúa como antagonista de la función gonadal durante el desarrollo embrionario. (4) y la adrenalectomía o la gonadectomía provoca un aumento en el peso del timo. La administración de tiroxina se acompaña de una hipertrofia de las células epiteliales y un aumento en la secreción de timulina. La somatostatina, de la que hasta hace poco se creía que su función se limitaba a regular la secreción de la hormona de crecimiento por la hipófisis, en la actualidad se ha visto que ejerce un papel sobre las células del sistema inmune. Se han encontrado receptores para esta hormona en los linfocitos y monocitos, detectándose en bajas concentraciones en el bazo, timo y bolsa de Fabricio. En el timo se ha podido localizar a nivel de la frontera corticomedular y en la

médula. Aún se desconoce su significado fisiológico en éste y en el resto de los órganos linfoides. (10)

La función del sistema nervioso y otros elementos neuroendocrinos en la biología general del timo, están lejos de conocerse bien y sugieren muchas posibilidades interesantes. (9)

Los linfocitos T constituyen el 50 % de la población de células de la leche materna y estos, en comparación con los linfocitos sanguíneos, presentan una proliferación disminuida en sus diferentes activadores en relación con la citotoxicidad mínima de las células dependientes de anticuerpos. La proliferación de linfocitos en el calostro y la leche materna, evidencian una respuesta a la estimulación de antígenos virales de rubéola, citomegalovirus y parotiditis, pero están limitados en su potencial para reconocer o responder a ciertos agentes infecciosos, comparados con las células T de la circulación periférica.

Los linfocitos del calostro y la leche materna producen efectos inmunológicos que benefician al lactante durante sus primeros años de vida, al protegerlo de numerosas enfermedades, como enterocolitis necrotizante, meningitis neonatal, infecciones del tractus digestivo, respiratorio y genitourinario. (25)

Involución del timo

El timo es altamente activo durante el periodo prenatal, trabaja al máximo a los 6 meses de edad y continúa su crecimiento durante la niñez alcanzando su máximo tamaño durante la pubertad. Después de esta etapa la glándula comienza una involución gradual fisiológica, llamada "involución natural" con el consiguiente descenso en la producción de linfocitos y es representada por pequeños vestigios en el adulto. Sin embargo, el tejido linfoide que persiste mantiene algo de función. (7)

Al nacer, el timo pesa de 10 a 35g, y su tamaño sigue aumentando hasta la pubertad momento en el que alcanza su peso máximo de 20 a 50g. El timo puede involucionar por el efecto de varios factores que han sido clasificados como fisiológicos y patológicos. Por lo general, la hipoplasia de la glándula timo provoca una serie de trastornos inmunológicos que están relacionados con la disminución del número y de la competencia de los linfocitos T. Los principales factores fisiológicos que pueden provocar una involución o hipoplasia del timo generalmente se presentan a causa de cambios hormonales por: pubertad, el embarazo y el envejecimiento. Las situaciones patológicas más comunes que provocan la atrofia del timo son: estrés intenso (principalmente en ratones), deficiencia de zinc, administración de IL-1, administración de dosis altas de glucocorticoides, y de esteroides gonadales, liberación de endotoxinas, desnutrición, infecciones graves, radiaciones ionizantes y, septicemias. (12,26)

En niños y adultos jóvenes con enfermedades como la infección por VIH, en estados avanzados de SIDA, el timo aparece como "tierra desbastada" debido a la des-

población linfoide. Se ha tratado de trasplantar un timo humano o animal en una persona con VIH positiva. También se ha tratado de estimular el timo utilizando hormonas tímicas. Se ha comprobado que los medicamentos antivirales potentes permiten que el timo reemplace las células T perdidas. Estas técnicas quizás sigan siendo importantes para personas VIH positivas de edad avanzada. (12)

A partir de la pubertad, cuando ocurre la maduración sexual y se presenta un incremento importante en la producción de esteroides gonadales, el timo comienza a involucionar y, desde ese momento en adelante, su peso va disminuyendo paulatinamente hasta pesar poco más de 5 a 15 g en ancianos, aunque estas medidas difieren de un autor a otro. Su velocidad de crecimiento en el niño y de involución en el adulto es sumamente variable, y por eso es difícil estimar su peso a través de la edad. La atrofia interesa particularmente las zonas laterales e inferiores de la glándula, de modo que en el adulto, adquiere una forma más alargada y un color gris. Durante la involución la corteza se adelgaza, los elementos glandulares del parénquima son sustituidos en grado considerable por tejido adiposo tornándose entonces en color amarillento. (7,9,26)

Los linfocitos T son los responsables de la inmunidad celular mediada por células, en la sangre periférica ellos representan el 60 a 70 % de los linfocitos totales, el resto se encuentra en la áreas paracorticales de los ganglios linfáticos y en los manguitos periarteriolas del bazo. (7)

Si el timo es agredido ya sea de causa nutricional, infecciosa o emocional y presenta hipoplasia o atrofia, esto produce una estimulación del eje hipotálamo hipofisario, con la consiguiente liberación de glucocorticoides, por las glándulas suprarrenales; estos activan el proceso de apoptosis en los linfocitos T inmaduros intratímicos (corticales) y hacen que este órgano se convierta en tejido fibrograso (4)

También se sabe que la desnutrición causa un gran deterioro en el sistema inmune. Un niño desnutrido no puede defenderse ante la agresión de los microorganismos y tampoco puede responder a la aplicación de vacunas porque no es capaz de fabricar anticuerpos, pues al estar afectados los linfocitos T no pueden defenderse contra virus y bacterias.

En la desnutrición el timo resulta seriamente dañado y los linfocitos T no llegan a madurar antes de emigrar. Éstos ejercen sus funciones en diferentes partes del organismo, como por ejemplo en la mucosa que tapiza el interior de las vías aéreas y el intestino. Si las células T no están maduras no cumplen su función en forma adecuada, y ello se refleja precisamente en las mucosas, unas de las áreas más grandes del cuerpo que están en contacto con microorganismos del medio externo.

En estudios realizados en ratas desnutridas a las que se realimentó hasta alcanzar el peso normal, el timo recu-

peró su volumen y el número de células pero el tamaño y la composición de estas no era normal y no sintetizaban todos los componentes de una célula normal, por ejemplo, ciertas proteínas de la membrana celular denominadas receptores, encargadas de la comunicación entre las células y de distinguir lo propio de lo ajeno. (27)

La falta de una adecuada producción y utilización de los factores del timo ocasionan un desbalance inmune que contribuye al surgimiento de muchas de las enfermedades del envejecimiento como tal, pues se ha apreciado que a medida que el timo involuciona con la edad y con él la producción de los factores tímicos y la inmunidad que depende de él, aumenta la incidencia de afecciones relacionados con el envejecimiento: cáncer, enfermedades infecciosas y autoinmunes.

Recientemente se han descubierto interacciones timo-cerebro, lo que ha sentado las bases para formular la hipótesis de que la involución del timo y la disminución del nivel de sus hormonas en sangre puede ser la señal que indique al cerebro el desencadenamiento de diferentes mecanismos que conduzcan a los complejos procesos del envejecimiento. (24)

Lesiones morfológicas del timo

Las lesiones morfológicas del timo se asocian a varios procesos generales cuya naturaleza varía, pudiendo ser inmunitaria, hematológica, neoplásica, infecciosa, y endocrina. (8)

Las alteraciones del propio timo son poco variadas y se pueden clasificar en:

1.- Trastornos del desarrollo:

- Hipoplasia o aplasia del timo en el Síndrome de DiGeorge: que provoca la ausencia completa o un déficit grave de la inmunidad celular asociada, a menudo, a hipoparatiroidismo, defectos del corazón, grandes vasos y de otros lugares.
- Quistes del timo: lesiones raras de no más de 4 cm que constituyen hallazgos quirúrgicos o necrológicos. Es raro que deformen el contorno del timo y carecen de trascendencia clínica.

2.- **Timomas:** tumores del timo formados por células epiteliales, normalmente presentan un fondo escaso o abundante de células T inmaduras (timocitos). Son masas lobuladas de 15 a 20 cm.

Los timomas pueden dividirse en 2 grupos:

- Timoma benigno o encapsulado: citológica y biológicamente benigno.
- Timoma maligno:
 - Tipo I, también llamado timoma invasor: es benigno citológicamente, pero agresivo biológicamente y capaz de producir invasión local y, rara vez, diseminación a distancia.
 - Tipo II, llamado también carcinoma del timo: citológicamente maligno, con todas las características de un cáncer y el comportamiento que le corresponde.

El timoma es el tumor más frecuente del mediastino, localizado casi exclusivamente en el compartimiento anterior, constituye en el adulto aproximadamente del 20 al 30 % de todos los quistes y tumores mediastinales. Se han descrito aisladamente timomas en el mediastino posterior, cuello, pulmón y pleura (5 % de los casos) Se presenta preferentemente entre la cuarta y quinta década de la vida (promedio 48-50 años), sin predilección de sexo. Su presencia en los niños es excepcional, sobre 206 casos publicados por la Mayo Clinic, sólo uno tenía menos de 20 años.

En un 30 al 50 % de los pacientes es asintomático y descubierto por una rayos X de control. Alrededor del 20 % presenta síntomas y signos originados por la compresión o invasión de los órganos vecinos, y que generalmente sugieren malignidad; como puede ser: tos irritativa, disnea, dolor retroesternal, disfonía, parálisis frénica, síndrome de vena cava superior, derrame pleural.

Es un tumor de crecimiento muy lento, requiriendo varios años antes de invadir estructuras vecinas; las metástasis a distancia son poco frecuentes, cuando existen afectan al pulmón, ganglios linfáticos, hígado y huesos.

El timoma puede estar asociado a algunas enfermedades sistémicas por autoinmunidad. Del 30 al 40 % de los pacientes con miastenia gravis presentan timomas.

En estos pacientes la detección temprana de un timoma tiene una significativa importancia en el tratamiento y pronóstico de su enfermedad.

Con menor frecuencia se asocia a hipogammaglobulinemia adquirida o síndrome de Good (5 %), aplasia roja pura (5 %), polimiositis y miocarditis, entre otras.

Los rayos X detectan más del 80 % de los timomas. Cuando clínicamente se sospeche la existencia de un timoma, frecuentemente en pacientes con miastenia gravis, que no es detectado por los estudios radiológicos (menor de 4-5 cm) corresponde realizar una TAC. La contribución de la RNM al estudio de un timoma se refiere a la posibilidad de descartar un tumor vascular sin utilizar medio de contraste. (8,28-32)

Timoma y miastenia gravis

La miastenia gravis (M.G.) es una enfermedad neuromuscular que se caracteriza por el agotamiento muscular temprano con el ejercicio y lento retorno al estado normal. La fisiopatología se centra en la destrucción, por mecanismo autoinmune, de los receptores acetilcolina de la placa neuromuscular, que se encuentran cuantitativamente disminuidos.

Se acepta que el timo juega un importante rol en el fenómeno de autoinmunidad, participando activamente en la producción de anticuerpos contra los receptores acetilcolina (ACRA o AChR), que se hallan habitualmente elevados en los pacientes miasténicos portadores de un timoma. Una hipótesis en auge en la actualidad es que el tumor benigno del timo (timoma) y la hiperplasia tímica,

dan lugar a una hipersecreción de timopoyetina la cual se une a los receptores de acetilcolina a nivel de las uniones neuromusculares. Si esto se confirma, se demostraría que esta hormona tímica es liberada a la circulación. (10) De esta forma se explica porqué los pacientes se benefician con la timectomía, que coincide con el descenso del título de los anticuerpos. No obstante esta interpretación fisiopatológica tiene un aspecto discordante aún sin dilucidar: la exacerbación, o aparición, del cuadro de miastenia luego de realizada la timectomía, sin cuadro previo de la enfermedad, esto sugiere que deben existir otros mecanismos que produzcan la debilidad muscular. Por lo tanto ante todo paciente portador de un timoma debe siempre descartarse la existencia de una miastenia subclínica mediante electromiograma y dosaje de anticuerpo antireceptor acetilcolina.

3.- Hiperplasia del timo: El requisito más fidedigno es la presencia de folículos linfoides, pues en el timo normal no hay; cuando están presentes se considera que hay hiperactividad tímica. El término se aplica por el aspecto que ofrecen los folículos linfoides del timo, estos folículos son iguales a los que se encuentran en los ganglios linfáticos y aunque pueden aparecer en procesos inflamatorios crónicos e inmunitarios, esta hiperplasia folicular se observa con mayor frecuencia en la miastenia grave, estando presente en el 65 a 75 % de esos casos.

Cualquiera que sea el patrón de afectación tímica en la miastenia grave, la mayor parte de los pacientes presenta mejoría tras la timectomía, aunque también se utilizan fármacos anticolinesterasa, prednisona, plasmaféresis y resección del timoma para disminuir los títulos de anticuerpos. (8,28,33)

El sistema inmunitario, aunque vital para la supervivencia, es similar a la proverbial espada de doble filo. Por un lado, los cuadros de inmunodeficiencia hacen del ser humano presa fácil de las infecciones y, posiblemente, de los tumores; por otro, un sistema inmunitario excesivamente activo puede provocar enfermedades mortales, como sucede con la reacción alérgica fulminante a la picadura de una abeja.

Además, existen otros trastornos en los que el sistema inmunitario puede perder su capacidad normal para distinguir entre lo propio y lo extraño, lo que se traduce en el desarrollo de inmunidad frente a algunas de las células o tejidos propios (autoinmunidad). (34,35)

Las enfermedades autoinmunes pueden ocurrir por aumento de las citoquinas proinflamatorias, disminución de las citocinas antiinflamatorias, aumento de la expresión del hla, desequilibrio en el repertorio de linfocitos T e incremento del número y actividad de linfocitos B.

Lo fundamental es un defecto en la capacidad de eliminar las células T o B autorreactivas. En las células linfoides es de importancia la apoptosis inducida por activación la que consiste en la muerte de la mayoría de los linfocitos cuando, previamente activados, son reestimulados por un antígeno; este mecanismo evita la respuesta inmune exagerada y la proliferación celular incontrolada, elimina además, entre otros, los clones de células autorreactivas las cuales desencadenan una respuesta inflamatoria incontrolada que afecta las articulaciones, pared de los vasos sanguíneos, riñón y pulmón. (36)

En resumen, en el sistema inmune un desequilibrio en la regulación de la apoptosis podría ocasionar errores que fluctúan desde la inmunodeficiencia hasta los fenómenos de autoinmunidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Yahya H. El engaño del evolucionismo. La falacia de los órganos atrofiados. [en línea]. [24 enero 2003] URL disponible en: <http://www.harunyahya.org/other/evolucionismo/evoluc12.html>
- 2.- Sadler TW. Langman. Embriología médica. 7^{ma}. ed. Bogotá: Editorial Médica Panamericana; 1996. p. 292- 324.
- 3.- Hamilton WJ, Boyd JD, Mossman HW. Embriología humana. La Habana: Pueblo y Educación; 1976. p.215-83.
- 4.- Afanásiev Yu I. Órganos de la hemopoyesis y de la defensa inmunológica. En: Eliséiev VG, Afanásiev Yu I, Yórina NA. Histología. Moscú: Mir; 1985. p.353-78.
- 5.- Larsen WJ. Development of the Head, the Neck, and the Eyes and Ears En: Human Embriology. 2.ed. New York: Churchill Livingstone; 1998.p. 345-404.
- 6.- Márquez-Orozco MC. Biología del desarrollo.3th.ed.México: McGraw Hill- Interamericana; 1996.p.1-2.
- 7.- Guyton AC, Hay JE. Tratado de Fisiología Médica.t2. Madrid: Interamericana-Mc Graw Hill; 1996. p.487-98.
- 8.- Aster J, Kumar V. Leucocitos, ganglios linfáticos, bazo y timo. En: Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins. Patología estructural y funcional. 6^{ta}.ed. Madrid: Mc GrawHill- Interamericana; 2000.p.675-726.
- 9.- Bannister LH. Timo. En: Williams PL. Anatomía de Gray: bases anatómicas de la medicina y cirugía. 38.ed. Madrid: Harcourt; 1998. p.1423-31.
- 10.- Rabiola E. Timo. En: Fawcett DW. Tratado de Histología.12 ed. Nueva York: Interamericana- McGraw Hill; 1995.p.479-93.
- 11.- Piuze ML. Estudio preliminar del timo humano en diferentes etapas del desarrollo. [en línea]. [10 septiembre 2003] URL disponible en: <http://www1.unne.edu.ar/cyt/medicina/m-006.pdf>
- 12.- Fonseca EC, Almeida MP, Maia EH. María, Menezes DM, Savino W. Cambios en el microambiente tímico en la

- sífilis congénita humana. [en línea]. [8 enero 2003]. URL disponible en: http://www.conganat.org/icongreso/comunic/com_096/intro.htm
- 13.- Maduración tímica y desarrollo del repertorio de células T. [en línea]. [8 enero 2003] URL disponible en: <http://www.uib.es/depart/dba/microbiologia/inmunologia/timo.html>
- 14.- Fanaroff AA, Martín RJ, Merkatz JR. Behrman Enfermedades del feto y del recién nacido: Perinatología-Neonatología.t2. Ciudad de La Habana: Científico-Técnica; 1985.p.763-84.
- 15.- O'Rahilly R, Müller F. The endocrine system. En: Human Embriology & Teratology. 2.ed. New York: Wiley-Liss; 1996. p. 317-327.
- 16.- Descifrando el programa letal. [en línea]. [4 marzo 2003] URL disponible en: <http://www.ciencia-hoy.retina.ar/hoy53/Apoptosis/apop3.htm>
- 17.- Lydgard P, Grossi C. Células que intervienen en la respuesta inmunitaria. En: Roitt I, Brostoff J, Male D. Inmunología. Madrid: Harcourt; 1998.p.31-41.
- 18.- Sáez Vega JJ. Aprestamiento sensoriomotor en la orientación de aprendizaje de la Matemática. [en línea]. [4 marzo 2003] URL disponible en: <http://143.107.183.180/~ecuadros/TT103/>
- 19.- Latajet A. Timo. Testut. Tratado de Anatomía Humana. Vol 3. 8va.ed. Buenos Aires: Salvat Editores; 1942. p.1081-97.
- 20.- Prives M, Lisenkov N, Bushkovich V. Anatomía Humana. 4.ed. Moscú: Mir; 1981.p.603-18.
- 21.- Carlson BM. Embriología básica de Patten.5ta.ed.México:Interamericana-McGraw Hill; 1990.p.548-63.
- 22.- Buckler RH. Sistema celular T,B y citolíticos. En: Behrman RE, Kliegman RM, Harbin HM. Nelson. Tratado de Pediatría. 15.ed. Madrid: Mc GrawHill- Interamericana; 1996. p. 703-11.
- 23.- Hormonas. [en línea]. [7 noviembre 2003] URL disponible en: <http://www.fciencias.unam.mx/Cursos/Biologia/AnimalesII/horm.html>
- 24.- Algunas consideraciones sobre el timo humano. Granma 1989; oct 13: 1-2 25.-Riverón Corteguera R. Valor inmunológico de la leche materna. [en línea]. [17 marzo 2004] URL disponible en: http://www.infomed.sld.cu/revistas/ped/vol67_2_95/ped06295.htm
- 26.- La involución del timo. [en línea]. [7 noviembre 2003] URL disponible en: <http://depa.pquim.unam.mx/inmuno/contenido/capi-2/timo-16.htm>
- 27.-Malnutrición y sistema inmune. [en línea]. [17 marzo 2004] URL disponible en: <http://www.salud.bioética.org/malnutrición.htm>
- 28.- Quistes y tumores del timo. [en línea]. [24 enero 2003] URL disponible en: <http://www.sact.org.ar/timo.htm>
- 29.- Cooper MD. Enfermedades del timo. En: Bennett JC, Plum F. Cecil. Tratado de Medicina Interna. 20.ed.México: Mc Graw Hill-Interamericana; 1996.p.1661-2.
- 30.- Hinkle AS, Schwartz CL. Cáncer en la infancia. En: Hoekelman RA, Adam HM, Weitzman ML, Wilson MH. Atención primaria en Pediatría. Vol 2. 4ta ed. Madrid: Elsevier Science; 2002.p.1498.
- 31.- Cameron RB, Loehrer PJ, Thomas CR. Neoplasms of the mediastinum.En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer: principles and practice of Oncology. 6.ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2001. p.1023-8.
- 32.- Rush VW, Ginsberg RJ. Chest Wall, pleura, Lung and mediastinum. En: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, Daly JM, Fischer JE, Galloway AC. Principles of Surgery. Vol 1. 7.ed. New York: Mc Graw-Hill; 1999.p.775-6.
- 33.-Drachman DB. Miastenia grave y otras enfermedades de la unión neuromuscular. En: Fauci AS, Braunwald E, Jsselbacher KJ, Wilson JD, Martín JB, Kasper DL, et al. Harrison. Principios de Medicina Interna. Vol 2. 14 ed. Madrid: Mc Graw Hill; 1998. p.2815-6.
- 34.-Apoptosis.[en línea].[28 abril 2004] URL disponible en: <http://es.wikipedia.org/wiki/Apoptosis>.
- 35.- Hong R. Combined inmunodeficiency diseases. En: Mc Millan JA, De Angelis CD, Feigin RD, Warshaw JB. Oski's Pediatrics: principles and practice. 3.ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001.p.1023-8.
- 36.- La glándula timo. [en línea]. [20 febrero 2003] URL disponible en: <http://www.bibliotecagnostica.com/tibet47.htm>