



Evaluación ecográfica del timo fetal

RESUMEN

En los últimos años se ha incrementado la cantidad de estudios ecográficos del timo fetal en los que se pone de manifiesto que las alteraciones en su desarrollo se relacionan con: el síndrome de DiGeorge, malformaciones cardíacas conotruncales, defectos cromosómicos y situaciones con riesgo perinatal adverso, como el crecimiento intrauterino retardado, la prematuridad, etc. A pesar de que ya se han publicado diferentes propuestas sistemáticas de evaluación ecográfica del timo fetal aún queda pendiente alcanzar un consenso de la técnica ideal. En esta revisión se describen las distintas estrategias de exploración y medición ecográfica del timo fetal desarrolladas en los últimos años y se discute su aplicación práctica.

Palabras clave: timo, feto, evaluación ecográfica,

Mar Muñoz-Chápuli Gutiérrez, Coral Bravo Arribas, Francisco Gámez-Alderete, Ricardo Pérez Fernández-Pacheco, Luis Ortiz-Quintana, Juan De León-Luis

Unidad de Medicina Fetal, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital General Gregorio Marañón, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

Ultrasound scan of the fetal thymus

ABSTRACT

There is an increased interest nowadays on ultrasound analysis of the fetal thymus. Abnormal fetal thymic growth have been associated with DiGeorge syndrome, conotruncal cardiac malformations, chromosomal abnormalities and adverse outcome in different perinatal conditions as intrauterine growth restriction, preterm birth and others. Different methodologies that measure the fetal thymus by ultrasound have been published, however there is not a consensus of which one is the most useful. Our aim is to describe these methodologies and discuss their clinical applications.

Key words: Thymus, fetus, ultrasonographic evaluation.

Recibido: 10 de agosto 2013

Aceptado: 19 de diciembre 2013

Correspondencia

Dr. Juan De León-Luis
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Unidad de Medicina Fetal
O' Donnell 48
28009 Madrid, España
Teléfono:+34 91 5290218
jdeleonluis@yahoo.es

Este artículo debe citarse como:

Muñoz-Chápuli Gutiérrez M, Bravo-Arribas C, Gámez-Alderete F, Pérez-Fernández-Pacheco R, Ortiz-Quintana L, Juan De León-Luis. Evaluación ecográfica del timo fetal. Ginecol Obstet Mex 2014;82:43-49.

El timo es una glándula que se localiza en el mediastino anterior. Su función inmunológica lo convierte en un órgano decisivo en el desarrollo y maduración de los linfocitos T en la etapa fetal e infantil. El estudio ecográfico del timo fue descrito por primera vez por Felker y su grupo en 1989.¹ Se ha estudiado con detalle en relación con el síndrome de DiGeorge, consistente en la asociación de anomalías cardíacas, sobre todo conotruncales, déficit de células T por aplasia e hipoplasia tímica, y otras malformaciones asociadas a la delección 22q11 (CATCH22).²⁻⁴ Hace poco se demostró que el hallazgo prenatal de hipoplasia de timo puede ser un marcador útil como prueba de cribado de la microdelección 22q11.2 en fetos con cardiopatías conotruncales.⁵ Además, recientemente se describieron nuevas asociaciones entre la hipoplasia de timo y diversas afecciones obstétricas.⁵⁻¹⁰ Ante estos retos se desarrollaron diferentes posibilidades de evaluación ecográfica del timo fetal, sin que hasta ahora se haya alcanzado unanimidad en una técnica ideal. Esta es la razón por la que en esta revisión se describen las distintas estrategias de exploración y medición ecográfica del timo fetal desarrolladas en los últimos años y se discute su aplicación práctica.

Se efectuó una revisión bibliográfica de las distintas metodologías utilizadas para explorar y medir con el auxilio de la ecografía el eje axial del timo fetal. Se efectuó una búsqueda en PubMed de palabras clave que incluyeran los términos “fetal thymus”. Se incluyeron los artículos publicados de 1989 a la fecha que describían nomogramas de medidas sistemáticas del timo con cortes ecográficos axiales en gestaciones únicas y gemelares. Se incluyeron estudios de fetos sanos a partir del segundo trimestre hasta el término de la gestación, y de fetos afectados de cardiopatías congénitas y de microdelección 22q11 comprobada prenatalmente en algunos casos. Se excluyeron, *a priori*, los artículos que incluyeron fetos con alguna afectación en el cre-

cimiento intrauterino restringido, con anomalías morfológicas, o de edad gestacional desconocida o no especificada. Las variables a estudiar fueron: diámetro del timo propuesto por los autores en un corte axial, número de fetos incluido en cada nomograma, capacidad de medición (*feasibility*) de cada técnica y las conclusiones obtenidas por los distintos autores, así como las posibles ventajas e inconvenientes de cada método. Las técnicas de medida incluidas en este estudio fueron el diámetro anteroposterior, el transverso, el perímetro, el volumen en tres dimensiones y el área transversa, la razón timo-tórax y el Thy-box, que se señalará en los resultados.^{1,3,4,10,15}

En 1989 Felker y su grupo publicaron el primer nomograma del timo fetal que describía el diámetro anteroposterior de esa glándula en un corte axial del tórax fetal a nivel del corte de tres vasos-tráquea.¹ Esta fue la primera vez que se describió el patrón ecográfico del timo normal (Figura 1).^{3,4} En el Cuadro 1 se exponen las diferentes técnicas de medición del timo fetal descritas en la bibliografía: diámetro anteroposterior,¹ perímetro,¹¹ diámetro transverso,¹² volumen en 3D y área transversa,¹⁵ razón timo-tórax³ y Thy-box.⁴

Con el fin de describir las posibles diferencias sexuales en las medidas del timo fetal, De León-Luis y sus colaboradores lo estudiaron en cohortes de fetos únicos sanos, varones y mujeres.¹³ Ellos midieron el perímetro y el diámetro transverso del timo en cohortes de fetos de distinto sexo comprobado postnatalmente y observaron que no existían diferencias estadísticamente significativas de tamaño del timo fetal en función del sexo.¹³ Gámez y sus colaboradores evaluaron el timo fetal y compararon gestaciones normales únicas y gemelares.¹⁴ Para ello estudiaron gestaciones únicas, gemelares monocoriales y biciales normoevolutivas en las que determinaron el perímetro y el diámetro transverso del timo. Observaron que no existían



diferencias estadísticamente significativas entre gestaciones únicas y gemelares.¹⁴ Este estudio incluye la mayor cohorte de fetos para la evaluación del timo fetal hasta el momento.^{3,14}

Chaoui y su grupo introdujeron en 2011 una técnica sencilla para la evaluación ecográfica del timo fetal: la razón timo-tórax (thymic-thoracic ratio, TTR) que se obtiene mediante el cociente del diámetro anteroposterior del timo en el corte axial de tres vasos entre el diámetro anteroposterior del tórax en ese mismo corte (Figura 1). Sólo se seleccionaron casos con condiciones óptimas de visualización, por lo que no se evaluó la capacidad de medición con esta técnica. Los investigadores observaron que el valor de la razón obtenida es independiente de la edad gestacional, lo que facilita su uso en la práctica clínica.³ Sin embargo, esta técnica no da una medida real del tamaño del timo, sino relativa al diámetro del tórax.³

Paladini, en 2011, describió una nueva opción de medida del timo fetal.⁴ En el corte de tres vasos-tráquea e incluyendo ambas arterias mamarias internas visualizadas con Doppler color, el timo aparece encuadrado en el *Thy-box*, delimitado en su cara anterior por el esternón, en ambas caras laterales por las arterias mamarias internas y en su cara posterior por los tres vasos y la tráquea; esto facilita la medición de los diámetros anteroposterior y transverso (Figura 2). Paladini también describió la visualización de timos hipoplásicos mediante este sistema.⁴ Esta técnica, según su autor, facilita la delimitación de un territorio anatómico para medir el timo sano o hipoplásico. Sin embargo, esta afirmación no se ha comprobado hasta ahora en cohortes de fetos sanos (Cuadro 1).

COMENTARIO

Fue en 1989 cuando se realizó la primera descripción de la evaluación ecográfica del timo y

se propuso la medición de su diámetro anteroposterior,¹ éste se ha estudiado ecográficamente, sobre todo en el contexto de cardiopatías conotruncales y de la asociación CATCH22, que es la que más ha potenciado su estudio prenatal.^{3,4} Hace poco la hipoplasia tímica demostró estar relacionada con diversas afecciones obstétricas y perinatales.⁵⁻¹⁰

La hipoplasia tímica, definida como el perímetro inferior al percentil 5, según el nomograma de Zalel,¹¹ en gestantes con rotura prematura de membranas pretérmino entre las semanas 28 y 37 tiene una sensibilidad de 93% y especificidad de 75% para el diagnóstico de corioamnionitis histológica.^{5,6}

En un estudio de casos y controles con fetos con diagnóstico de crecimiento intrauterino restringido, la proporción de fetos con un perímetro tímico inferior al percentil 5 para la edad gestacional es significativamente mayor en fetos con crecimiento intrauterino restringido, y el ratio de medición observado y esperado es menor en fetos con crecimiento intrauterino restringido, con vasodilatación cerebral comparados con fetos CIR sin alteraciones en el Doppler de la arteria cerebral media.⁷ En otro estudio de casos y controles de mujeres con preeclampsia se observó que el perímetro del timo es significativamente menor en éstas que en embarazadas sanas, independientemente de la edad gestacional, peso fetal estimado y tratamiento prenatal con corticoesteroides.⁸

En un estudio de casos y controles con fetos con síndrome de Down se observó que estos tienen perímetro y diámetro transverso significativamente menores que los fetos sanos,⁹ al igual que ocurre con la medición del TTR en casos de trisomía 21 y 18.¹⁰ La disminución en el tamaño del timo con estas mediciones no es tan notable como en casos de microdeleción 22q11, lo que podría sugerir una involución tímica acelerada en estos casos, distinta de la

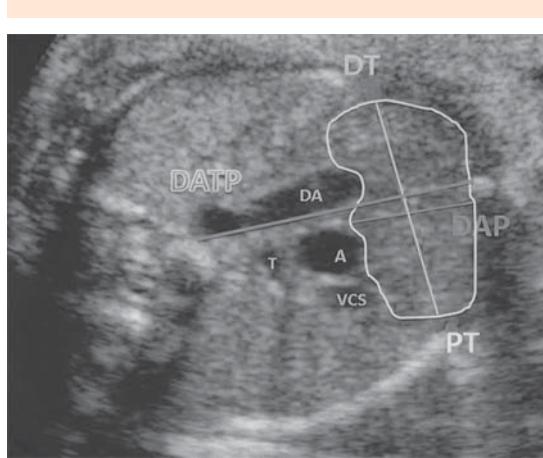


Figura 1. Corte axial de tórax fetal a nivel de tres vasos tráquea en un feto normal de 20 semanas que muestra los diferentes métodos de medición del timo a este nivel.

DT: diámetro transverso; DAP: diámetro antero posterior; PT: perímetro tímico. Medición de la razón timo-tórax o thymic-thoracic ratio (TTR): 1) Diámetro anteroposterior del timo (DAP). 2) Diámetro antero-posterior del tórax (DATP). De la razón de estas dos medidas se obtiene el TTR. VCS: vena cava superior; A: aorta; DA: arco del ductus arterioso; T: tráquea.

hipoplasia primaria característica del CATCH 22. Esto parece correlacionarse, además, con la respuesta inmunitaria reducida observada en niños con síndrome de Down.¹⁰

Hasta ahora se han descrito diversos métodos de medición sin que alguno haya alcanzado consenso entre autores.

Felker y sus colaboradores fueron los primeros en describir el patrón ecográfico del timo normal, que se caracteriza por: 1) variación notable en su tamaño con la edad gestacional, 2) inconstancia de su forma, como se ha descrito en la vida postnatal y 3) la ecogenicidad de su parénquima es levemente hipoeccogénico respecto al pulmón adyacente y tiene un fino punteado hiperrefringente que también varía con la edad gestacional.¹ La medición del diámetro anteroposterior del timo tiene el problema de que en casos de cardiopatías congénitas, sobre todo conotruncales, el corte axial a nivel de los tres vasos muestra un desplazamiento hacia el esternón de estas estructuras, lo que dificulta la correcta medición del timo fetal.^{3,4}

La medición del perímetro del timo tiene la capacidad de medición de 99%, por encima de la descrita para la medición del diámetro anteroposterior.¹¹ Un inconveniente es que la técnica requiere aumento del tiempo necesario para la exploración ecográfica y en la práctica, en casos de trasmisión ecográfica desfavorable, no siempre es fácil delimitar la totalidad del perímetro del timo.^{3,4}

La capacidad de medición del diámetro transverso del timo es de 94%.¹² La principal causa por la que esta medición se dificulta, según los propios autores, es la trasmisión ultrasónica inadecuada y la actitud fetal desfavorable.¹²

En la práctica, el diámetro anteroposterior ha dejado de emplearse por las ventajas que ofrecen



Figura 2. Corte axial del tórax fetal en un feto sano de 27 semanas que muestra el Thy-box: el timo está delimitado por el esternón en su cara anterior, por ambas arterias mamarias internas lateralmente y por la vena innominada en su cara posterior.

T: tráquea; AMI: arterias mamarias internas; VI: vena innominada.

**Cuadro 1.** Descripción de las distintas técnicas empleadas para medir el timo fetal y sus características relevantes

Autores	Técnica	n	Rango de EG (semanas)	Capacidad de medida (%)	Características
Felker y col. 1989	Diámetro antero-posterior	251 fetos normales	14-40	74	Primera vez que se describe el patrón ecográfico del timo sano Primer nomograma Problema de sesgo por desplazamiento anterior de tres vasos.
Zalel y col. 2002	Perímetro	406 fetos normales	14-38	99	Más potencia que diámetro AP Requiere más tiempo Dificultad de delimitación completa
Cho y col. 2007	Diámetro transverso	352 fetos normales	19-38	94	Requiere menos tiempo que el perímetro Menor dificultad que el perímetro pero la interfase pulmón-timo varía según EG
Li y col. 2011	Volumen 3D Área transversa	238 fetos normales 68 gemelos 19 cardiopatías	17-39	95,8 93,8 94,7	La medición del volumen es factible Nomograma del volumen y del área transversa El volumen del timo es menor en fetos con cardiopatía Requiere más tiempo para su aplicación Requiere tecnología 3D
De León-Luis y col. 2009	Perímetro Diámetro transverso	35 fetos varones 24 fetos mujeres	24-37	-	No existen diferencias significativas en el tamaño del timo de fetos masculinos o femeninos
Gámez y col 2010	Perímetro Diámetro transverso	.659 gestaciones únicas .98 gemelares biconiales y monocoriales	19-38	97,2 87,5	No existen diferencias significativas en el tamaño del timo de fetos de gestaciones únicas y gemelares. Se propone el uso de tablas de gestaciones únicas para la evaluación de gestaciones gemelares
Chaoui y col 2011	Razón timo-tórax (TTR)	302 gestaciones únicas 90 cardiopatías sin microdeleción 22q11 20 cardiopatías con microdeleción 22q11	15-39	-	Solo condiciones óptimas de visualización: no se evalúa la capacidad de medición TTR es independiente de EG Fetos cardiópatas sin microdeleción 22q11 tienen TTR similar al de fetos sanos Fetos cardiópatas con microdeleción 22q11 tienen TTR significativamente menor Es una medida relativa al diámetro torácico
Paladini y col. 2011	Thy Box	-	-	-	Territorio anatómico descrito No evaluado en cohortes

EG, edad gestacional

el perímetro y el diámetro transverso.^{13,14} Entre estas dos mediciones, el perímetro requiere más tiempo de aplicación, pero es la que tiene mayor capacidad de medición. El diámetro transverso no siempre es fácil de obtener pero es el que menos tiempo requiere. En el estudio de cardiopatías conotruncales y de otra afección obstétrica se ha optado, predominantemente, por estudiar el perímetro⁵⁻⁷ o asociar estas dos medidas;^{8,9} sin embargo, no existen estudios que se limiten al diámetro transverso. En la práctica clínica el empleo del perímetro y del diámetro transverso requiere la aplicación de nomogramas en función de la edad gestacional. El estudio volumétrico del timo fetal se demostró factible y se estudió en fetos sanos y con cardiopatías congénitas sin especificar. Se describió que el volumen del timo es significativamente menor en fetos con cardiopatías congénitas.¹⁵ Esta técnica, sin embargo, requiere mayor tiempo de exploración que las mediciones uniplanares y no es aplicable en todos los centros porque se requieren equipos con tecnología 3D¹⁵. Además, no aporta datos de frecuencia de delección 22q11, por lo que no es evaluable el peso de ésta en la cohorte con cardiopatía y en el hallazgo de mayor incidencia de hipoplasia tímica.^{3,4}

Se requieren más estudios para demostrar las ventajas que ofrece esta técnica con respecto a las mediciones axiales.

La razón timo-tórax (Figura 1) se evaluó en fetos sanos y con cardiopatías conotruncales con o sin asociación con la microdelección 22q11.³ Se demostró que la cohorte de fetos con cardiopatías no asociadas con la microdelección 22q11 tuvo mediciones de la razón timo-tórax que no difirieron significativamente de las de los fetos sanos, y que, sin embargo, los fetos con cardiopatías congénitas y delección sí tuvieron esa razón significativamente menor. Esto permitiría utilizar el hallazgo de hipoplasia de timo en casos de cardiopatías congénitas como marcador de

riesgo de microdelección 22q11 para seleccionar poblaciones que requieren estudios invasivos.³

El Thy-Box, al definir un territorio anatómico común,⁴ se vislumbra como una herramienta prometedora para alcanzar el consenso entre autores a la hora de evaluar el timo fetal en el contexto de patología perinatal tan diversa como la hasta ahora estudiada.⁴⁻¹⁰

CONCLUSIÓN

El interés vigente en las posibilidades diagnósticas prenatales de las afecciones del timo ha generado en la bibliografía actual múltiples métodos de medición, circunstancia que ha dificultado llegar a la unanimidad de criterios. La estandarización para la medición del timo fetal sigue siendo decisiva a la hora de estudiar esta glándula en un feto sano, su patología y sus posibles asociaciones fetales, obstétricas y perinatales.^{2,3,4} La medición del perímetro, asociada o no con el diámetro transverso, es el recurso más utilizado hoy en día para el estudio ecográfico del timo fetal. En fetos con cardiopatías conotruncales, la razón timo-tórax es una medición de gran valor en la práctica clínica. En el estudio del timo fetal, en el marco de otras afecciones perinatales, el Thy-Box se plantea como una herramienta prometedora, a la espera de ser evaluada en cohortes más amplias.

REFERENCIAS

1. Felker RE, Cartier MS, Emerson DS, Brown DL. Ultrasound of the fetal thymus. *J Ultrasound Med* 1989;8:669-73.
2. Di George AM, Lischner HW, Dacou C, Arey JB. Absence of the thymus. *Lancet* 1967; 1:1387.
3. Chaoui R, Heling KS, Sarut López A, Thiel G, Karl K. The thymic-thoracic ratio in fetal heart defects: a simple way to identify fetuses at high risk for microdeletion 22q11. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:397-403.
4. Paladini D. How to identify the thymus in the fetus: the thy-box. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:488-92.
5. El-Haieg DO, Zidan AA, El-Nemr MM. The relationship between sonographic fetal thymus size and the components



- of the systemic fetal inflammatory response syndrome in women with preterm prelabour rupture of membranes. BJOG 2008;115:837-41.
6. Yinon Y, Zalel Y, Weisz B, Mazaki-Tovi S, Sivan E, Schiff E, Achiron R. Fetal thymus size as a predictor of chorioamnionitis in women with preterm premature rupture of membranes. Ultrasound Obstet Gynecol 2007;29:639-43.
 7. Chromi A, Ghezzi F, Raffaelli R, Bergamini V, Siesto G, Bolis P. Ultrasonographic measurement of thymus size in IUGR fetuses: a marker of the fetal immunoendocrine response to malnutrition. Ultrasound Obstet Gynecol 2009;33:421-26.
 8. Mohamed M, Eviston DP, Quinton AE, Benzie RJ, Kirby AC, Peek MJ, Nanan RK. Smaller fetal thymuses in pre-eclampsia: a prospective cross-sectional study. Ultrasound Obstet Gynecol 2011;37:410-5.
 9. De León-Luís J, Santolaya J, Gámez F, Pintado P, Pérez R, Ortiz-Quintana L. Sonographic thymic measurements in Down syndrome fetuses. Prenat Diagn 2011;Doi 10.1002/pd 2783.
 10. 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;40:412-7.
 11. Zalel Y, Ganzu R, Mashiach S, Achiron R. The development of the fetal thymus: an in utero sonographic evaluation. Prenat Diagn 2002;22:114-7.
 12. Cho JY, Min JY, Lee IH, McCrindle B, Hornberger LK, Yoo SJ. Diameter of the normal fetal thymus on ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol 2007;29:634-8.
 13. De León-Luís J, Gámez F, Pintado P, Antolín E, Pérez R, Ortiz-Quintana L, Santolaya-Forgas J. Sonographic measurements of the thymus in male and female fetuses. J Ultrasound Med 2009;28:43-8.
 14. Gámez F, De León-Luís J, Pintado P, Pérez R, Robinson JN, Antolín E, Ortiz-Quintana L, Santolaya-Forgas J. Fetal thymus size in uncomplicated twin and singleton pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol 2010;36:302-7.
 15. Li L, Bahtiyar MO, Buhimschi CS, Zou L, Zhou QC, Copel JA. Assessment of the fetal thymus by two-and three-dimensional ultrasound during normal human gestation and in fetuses with congenital heart defects. Ultrasound Obstet Gynecol 2011;37:464-9.