
ARTÍCULO DE REVISIÓN

Valor del estudio por ultrasonido del timo fetal.

On the importance of fetal thymus ultrasound study.

Luis Raúl Martínez González.

Resumen

El timo fetal es una estructura que desde que fue visualizada por primera vez mediante ultrasonido en el año 1989, ha ido ganando en interés, sobre todo en la última década, debido a su fácil visualización con los equipos de mayor resolución que así lo han permitido. La evaluación de su tamaño por los diferentes métodos, ya sea midiendo su diámetro transverso, su perímetro y más recientemente la relación timo/torácica, ha permitido demostrar cómo su ausencia o hipoplasia se relacionan con diferentes alteraciones fetales tales como cardiopatías complejas sobre todo conotruncales y del arco aórtico, retardos del crecimiento intrauterino, preeclampsia materna, signo precoz de corioamnionitis y prematuridad, así como asociadas con el CATCH-22 y en diferentes trisomías como la 21, 18 y 13 y en la predicción del estatus inmunológico después del nacimiento. Con este artículo se pretende poner al alcance de los especialistas dedicados al diagnóstico prenatal una revisión de los aspectos más recientes de la evaluación del timo fetal con su medición en la vista ecocardiográfica de los tres vasos la cual es posible poder obtener en más de un 90 % de los casos y así poder aportar otro elemento de valor al examen prenatal del feto.

Palabras clave: Timo fetal, vista ecográfica de los tres vasos, relación timo/ torácica, sistema inmunológico.

Introducción

El timo fue visualizado en el feto por primera vez en el año 1989, pero su interés ha ido en incremento en los últimos 10 años con el advenimiento de los equipos de alta resolución.¹⁻³

El timo es una parte esencial del sistema inmune del feto con un crecimiento relativamente rápido que alcanza su mayor tamaño cerca del nacimiento. Recientemente ha existido un interés creciente en la evaluación del timo fetal⁴⁻⁸ y en las alteraciones de su crecimiento.⁹⁻¹¹

La mejor visualización ecográfica del timo en un examen de rutina es en un plano transverso por encima del mediastino y a nivel de los tres vasos

Abstract

Fetal thymus is a lymphoid organ first visualized by ultrasound back in 1989. Its study has been gaining importance mainly in the last decade due to the ease of visualization provided by high resolution ultrasound equipment. The assessment of thyme dimensions by means of different methods, either by measuring its transverse diameter, its perimeter and more recently the thymus/thoracic ratio has made it possible to demonstrate how its absence or hypoplasia are related with different fetal alterations. These alterations include complex cardiopathies mainly cone-truncal and aortic arch ones, as well as fetus intrauterine growth retardation, maternal preeclampsia, and as a chorioamnionitis and prematurity early sign indicator. Also, related to CATCH-22 and different trisomies as the 21, 18 and 13 ones and also in the prediction of the immunologic status alter birth. This paper is aimed to provide prenatal diagnosis specialists with a review of the most recent results in fetal thymus evaluation, by means of the ultrasonographic measurement of the three vessels in an ultrasonographic image that can be achieved in more than 90 % of all cases, thus contributing a valuable element to prenatal fetus studies.

Keywords: Fetal thymus, three vessels ultrasonographic image, thymus/thoracic ratio, immunologic system.

y la tráquea.^{12,13} Aparece como una estructura hipoecogénica entre el esternón y los grandes vasos y se puede lograr una buena delineación con el tejido pulmonar vecino.

Anormalidades del timo fetal han sido observadas, tanto su ausencia como la hipoplasia, en asociación con la delección 22q11 (síndrome Di George)¹⁴⁻¹⁸ y el síndrome Down,¹⁹ pero los timos pequeños también han sido reportados en fetos con retardo del crecimiento intrauterino,²⁰ corioamnionitis, prematuridad¹¹ y preeclampsia,⁶ raramente se ha visto asociado a estructuras tales como quistes del timo.²¹ También se han reportado diferencias en el tamaño del timo fetal en los fetos portadores de trisomías 18

y 13.²²

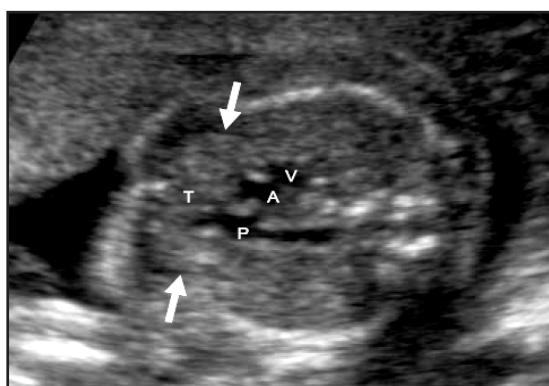
Una de las principales evaluaciones de la medida del timo fetal ocurre durante la realización de una ecocardiografía, sobre todo en presencia de defectos cardíacos, para lo que se ha sugerido medidas tales como perímetro, diámetro transverso y volumen, pero siempre hay que realizar comparaciones con el tiempo de gestación y su uso no es muy práctico ya que los valores hay que relacionarlos con tablas pre establecidas. Por esta causa recientemente se ha introducido la relación /torácica y se han establecido los rangos de referencia normales a partir de las 15 semanas hasta el término del embarazo.^{2,7}

Desarrollo

El timo es un órgano que se origina de la tercera bolsa branquial en el feto, que aparece completamente desarrollado en el tercer mes de la gestación. Consta de dos lóbulos y se localiza en el mediastino superior por delante de la tráquea. 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 que son la timolina, la timopoyetina y el timosin.¹⁰

El timo fetal es una estructura hipoeucogénica que se visualiza mejor en una vista ecocardiográfica de los tres vasos en el mediastino superior, siendo una vista transversal que se obtiene realizando un barrido ultrasonográfico desde el abdomen hasta el tórax permitiendo evaluar la presencia, tamaño, alineación y disposición de los grandes vasos, es decir, la arteria pulmonar, la arteria aorta y la vena cava superior, y que ofrece la posibilidad de sospechar un número importante de cardiopatías complejas.²³ (Figura 1)

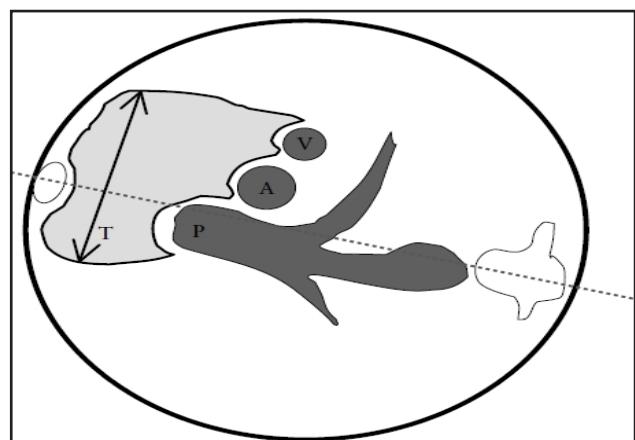
Figura 1. Se observa imagen de los tres vasos en mediastino superior con la arteria pulmonar (P), aorta (A) y vena cava superior (V) y por delante el área del timo fetal (entre las flechas).



Este órgano ocupa la parte anterior del mediastino, por delante de los tres vasos, y se diferencia por su hipoeucogenicidad y forma de huso del resto de las áreas del pulmón fetal. Su delimitación se hace más fácil en el segundo trimestre de embarazo, y es menor su ecogenicidad a medida que avanza el tiempo de gestación por lo que se hace fácil determinar la interface entre estas dos estructuras visibles en el tórax.

Es posible medir el diámetro transverso del timo (Esquema 1) cuando las márgenes laterales son bien definidas y se ha comprobado que esta medida se va incrementando de una manera lineal con respecto al diámetro biparietal, fémur y circunferencia abdominal (CA) y se han establecido los rangos de referencias normales según el tiempo de gestación. Se reporta que el diámetro transverso tímico en milímetros (mm) es igual al de la CA en centímetros en el segundo trimestre.²⁴

Esquema 1. Observamos la imagen de los tres vasos (P, A, V) y el timo (T) anterior a los mismos y retroesternal. La flecha señala la medición correcta del diámetro transverso del timo. Esternón (E), columna vertebral (CV).



La deficiencia de vitaminas, minerales y proteínas²⁴⁻²⁸ de forma consistente da como resultado una reducción dramática del tamaño del timo como respuesta fisiológica, en tal caso se observan además de los cambios histopatológicos, retardos del crecimiento intrauterino.^{29,30}

El tamaño del timo se ha encontrado disminuido en el examen de ultrasonido en los fetos que sufren desnutrición, los mecanismos por lo que esta condición afecta el tamaño del órgano parecen responder a una vía neuroendocrina produciendo un desbalance, con una producción deficiente de leptina y aumentada de

glucocorticoides.⁹

Varios estudios han demostrado que la reducción del timo, detectada en la evaluación por ultrasonido prenatal, es el resultado de un ambiente hostil durante el desarrollo del embarazo o consecuencia de una infección intrauterina en el trabajo de parto pretermino, entre otras variables.^{11, 31,32}

El desarrollo del timo dañado en los fetos con retraso del crecimiento puede conllevar a alteraciones inmunológicas que permanecen a lo largo de la vida. No obstante, aunque los estudios han proporcionado evidencias de que el timo actúa como mediador en el riesgo de enfermedades autoinmunes e infecciosas en la infancia por la desestabilización endocrina, las investigaciones no han sido del todo conclusivas.³³ La ausencia o hipoplasia del timo ha sido asociada con el CATCH- 22 (defectos cardíacos, anomalías faciales, aplasia o hipoplasia del timo, paladar hendido e hipocalcemia), por lo que la visualización y medición del timo ha sido usado como un marcador en la detección de la microdelección 22q11.2 en fetos con defectos cardíacos como los defectos conotruncales y del arco aórtico.³⁴

Los primeros reportes de que la valoración ultrasonográfica del timo identifica a infantes de alto riesgo para la delección 22q11 se deben a Yeager y Sanders, en 1990.¹⁵

Se ha descrito que un timo pequeño sugiere ser valorado como un precedente de una preeclampsia clínica. 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.³⁵ En respuesta al stress el timo fetal puede involucrar mediadores no específicos como los corticoides endógenos, mediadores inflamatorios sistémicos y otros.^{6,36}

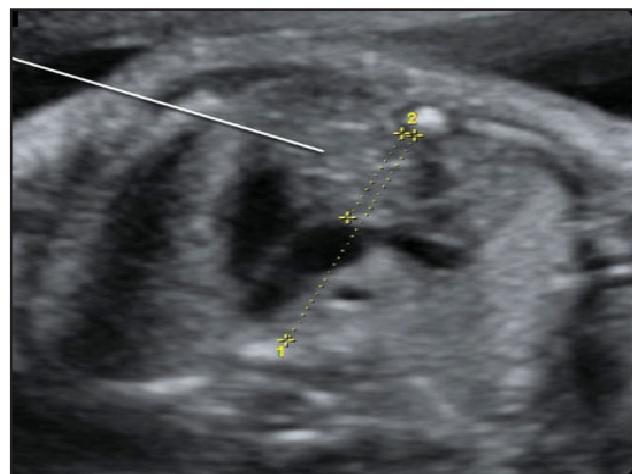
Varios estudios han demostrado, además, que la medida del timo fetal se reduce significativamente en niños preterminos nacidos de madres con corioamnionitis. En estudios recientes se reporta la asociación de la medida del timo fetal y la evidencia histológica de infección intrauterina sobre todo en embarazos preterminos.^{11,32}

La rotura prematura de membranas ocurre

aproximadamente en un tercio de las pacientes con trabajo de parto pretermino y la incidencia de infección intraamniótica es de un 30 %. Es muy importante la temprana detección de la misma en el pronóstico materno fetal por diferentes estudios como la realización de Gram en el líquido amniótico, el conteo de leucocitos sanguíneo, la concentración de interleuquinas- 6, necesarios para el tratamiento de la infección subclínica.^{36,37}

La determinación de la relación timo/torácica, es una técnica rápida y aplicable a cualquier tiempo de embarazo, es en estos momentos la más utilizada para evaluar el tamaño del timo fetal. Esta se realiza en una vista de los tres vasos en mediastino superior y la tráquea trazando una línea anteroposterior en el timo y otra medición anteroposterior, que va desde la región retroesternal hasta la parte anterior del cuerpo vertebral. La división de estas dos mediciones da el índice o relación timo/torácica que se considera normal, a partir de las 15 semanas, entre 0,30 y 0,52³² (Figura 2).

Figura 2. Imagen de los tres vasos en mediastino superior donde se observa la relación timo (2)-torácica (1). La línea señala el Timo (T).



Se puede concluir que dada la repercusión que tiene el diagnóstico de hipoplasia o ausencia del timo en la predicción de cardiopatías complejas, prematuridad, preeclampsia, retraso del crecimiento intrauterino, algunas trisomías, corioamnionitis y hasta en la vida postnatal, se recomienda la medición del timo en estadio fetal, ya sea en su diámetro transverso o mediante tímico/torácica.

Referencias bibliográficas

1. Felker RE, Cartier MS, Emerson DS, Brown DL. Ultrasound of the fetal thymus. *J Ultrasound Med.* Dec 1989;8(2):669-73. PubMed PMID: 2685344.
2. Chaoui R. Fetal echocardiography: state of the art of the state of the heart. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2001 [citado 25 Oct 2012];17(4):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1469-0705.2001.00413.x.pdf>.
3. Zalel Y, Gamzu R, Mashiach S, Achiron R. The development of the fetal thymus: an in utero sonographic evaluation. *Prenat Diagn* [Internet]. 2002 [citado 25 Oct 2012];22(2):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/pd.257>.
4. 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* [Internet]. 2011 [citado 25 Oct 2012];37(4):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.8853/pdf>.
5. Paladini D. How to identify the thymus in the fetus: the thy-box. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2011 [citado 25 Oct 2012];37(4):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.8854/pdf>.
6. Mohamed N, Eviston DP, Quinton AE, Benzie RJ, Kirby AC, Peek MJ, et al. Smaller fetal thymuses in pre-eclampsia: a prospective cross-sectional study. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2011 [citado 25 Oct 2012];37(4):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.8953/pdf>.
7. Chaoui R, Heling KS, Sarut Lopez 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* [Internet]. 2011 [citado 25 Oct 2012];37(4):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.8952/pdf>.
8. Gamez F, De Leon-Luis J, Pintado P, Perez R, Robinson JN, Antolin E, et al. Fetal thymus size in uncomplicated twin and singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2011 [citado 25 Oct 2012];36(3):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.7578/pdf>.
9. Cromi 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* [Internet]. 2009 [citado 25 Oct 2012];33(4):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.6320/pdf>.
10. 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* [Internet]. 2007 [citado 25 Oct 2012];29(6):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.4022/pdf>.
11. Di Naro E, Cromi A, Ghezzi F, Raio L, Uccella S, D'Addario V, Loverro G. Fetal thymic involution: a sonographic marker of the fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* Ene 2006;194(1):153-9. PubMed PMID: 16389025.
12. Chaoui R. The examination of the normal fetal heart using two dimensional echocardiography. En: Yagel S, Gembruch U, Silverman N, editores. *Fetal Cardiology: Embryology, Genetics, Physiology, Echocardiographic Evaluation, Diagnosis and Perinatal Management of Cardiac Diseases.* New York: Informa Healthcare; 2008. p. 173-84.
13. Abuhamad A, Chaoui R. *A Practical Guide to Fetal Echocardiography: Normal and Abnormal Hearts.* Lippincott WilliamsWilkins: Philadelphia; 2010.
14. Tison BE, Nicholas SK, Abramson SL, Hanson IC, Paul ME, Seeborg FO, et al. Autoimmunity in a cohort of 130 pediatric patients with partial DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* Nov 2011; 128(5):1115-7. PubMed PMID: 21835443
15. Kyburz A, Bauersfeld U, Schinzel A, Riegel M, HugM, Tomaske M, et al. The fate of children with microdeletion 22q11.2 syndrome and congenital heart defect: clinical course and cardiac outcome. *Pediatr Cardiol* [Internet]. 2008 [citado 25 Oct 2012];29:[aprox. 8 p.]. Disponible en: http://download.springer.com/static/pdf/888/art%253A10.1007%252Fs00246-007-9074-2.pdf?auth66=1353513312_56b0e7bc3be9d548edf48c3a283cfb6a&ext=.pdf.
16. Chaoui R, Korner H, Bommer C, Kalache KD. Fetal thymus and the 22q11.2 deletion. *Prenat Diagn* [Internet]. 2008 [citado 25 Oct 2012];22(9):[aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/pd.422>.
17. Gottlieb C, Li Z, Uzel G, Nussenblatt RB, Sen HN. Uveitis in DiGeorge syndrome: a case of autoimmune ocular inflammation in a patient with deletion 22q11.2. *Ophthalmic Genet* [Internet]. Mar 2010 [citado 25 Oct 2012];31(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3009586/pdf/nihms258413.pdf>.
18. De Leon-Luis J, Santolaya J, Gamez F, Pintado P, Perez R, Ortiz-Quintana L. Sonographic thymic measurements in Down syndrome fetuses. *Prenat Diagn* [Internet]. 2011 [citado 25 Oct 2012];31(9):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/pd.2783>.
19. Cromi 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* [Internet]. 2009 [citado 25 Oct 2012];33(4):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.6320/pdf>.

20. McEwing R, Chaoui R. Fetal thymic cyst: prenatal diagnosis. *J Ultrasound Med [Internet]*. 2005 [citado 25 Oct 2012];24(1):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.jultrasoundmed.org/content/24/1/127.full.pdf+html>.
21. Karl K, Heling KS, Sarut Lopez A, Thiel G, Chaoui R. Thymic-thoracic ratio in fetuses with trisomy 21, 18 or 13. *Ultrasound Obstet Gynecol [Internet]*. 2012 [citado 25 Oct 2012];40(4):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/uog.11068>.
22. García Guevara C, Arencibia Faife J, Hernández Martínez Y, Crespo del Río A, García Morejón C, Savio Benavides A. Valor de la vista ecocardiográfica de los tres vasos en el pesquisaje de cardiopatías congénitas. *Rev Cubana Genet Comunit [Internet]*. 2010 [citado 25 Oct 2012];4(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/rgc/v4n1/rge020110.pdf>.
23. Cho JY, Min Y, Lee H, McCrindle B, Hornberger L. Diameter of the normal fetal thymus on ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol [Internet]*. 2012 [citado 25 Oct 2012];29(6):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.3979/pdf>.
24. Hill M. Endocrine Development – Thymus [Internet]. Australia: The University of New South Wales; 2011 [citado 6 May 2012]. Disponible en: <http://embryology.med.unsw.edu.au/notes/endocrine13.htm#>.
25. Gennery AR. Immunological aspects of 22q11.2 deletion syndrome. *Cell Mol Life Sci*. Ene 2012;69(1):17-27. PubMed PMID: 21984609.
26. Kuvibidila S, Dardenne M, Savino W, Lepault F. Influence of iron-deficiency anemia on selected thymus functions in mice: thymulin biological activity, T-cell subsets, and thymocyte proliferation. *Am J Clin Nutr [Internet]*. 1990 [citado 25 Oct 2012];51(2):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://ajcn.nutrition.org/content/51/2/228.full.pdf+html>.
27. Paladini D. How to identify the thymus in the fetus: the thy-box. *Ultrasound Obstet Gynecol [Internet]*. 2011 [citado 25 Oct 2012];37(4):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.8854/pdf>.
28. Roat E, Prada N, Lugli E, Nasi M, Ferraresi R, Troiano L, et al. Homeostatic cytokines and expansion of regulatory T cells accompany thymic impairment in children with Down syndrome. *Rejuvenation Res*. Jun 2008;11(3):573-83. PubMed PMID: 18386990.
29. Lang U, Baker RS, Khouri J, Clark KE. Effects of chronic reduction in uterine blood flow on fetal and placental growth in the sheep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol [Internet]*. 2000 [citado 25 Oct 2012];279(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://ajpregu.physiology.org/content/279/1/R53.full.pdf+html>.
30. Hartge R, Jenkins DM, Kohler HG. Low thymic weight in small-for-dates babies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Jun 1978;8(3):153-5. PubMed PMID: 264079.
31. 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 [Internet]*. 2000 [citado 25 Oct 2012];115(7):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-0528.2008.01715.x/pdf>.
32. Yinon Y, Zalel Y, Weisz B, Mazaki-Tovi S, Sivan E, Schiff E, et al. Fetal thymus size as a predictor of chorioamnionitis in women with preterm premature rupture of membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol [Internet]*. 2007 [citado 25 Oct 2012];29(6):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.4022/pdf>.
33. McDade TW, Beck MA, Kuzawa CW, Adair LS. Prenatal undernutrition and postnatal growth are associated with adolescent thymic function. *J Nutr [Internet]*. 2001 [citado 25 Oct 2012];131(4):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://jn.nutrition.org/content/131/4/1225.full.pdf+html>.
34. Cromi A, Ghezzi F, Raffaelli R, Bergamini V, Siesto G. Ultrasonographic measurement of thymus size in IUGR fetuses: a marker of the fetal immunoendocrine response to malnutrition. *Ultrasound Obstet Gynecol [Internet]*. 2009 [citado 25 Oct 2012];33(4):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.6320/pdf>.
35. Knutson AP, Baker MW, Markert ML. Interpreting low T-cell receptor excision circles in newborns with DiGeorge anomaly: importance of assessing naive T-cell markers. *J Allergy Clin Immunol [Internet]*. Dec 2011 [citado 25 Oct 2012];128(6):[aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0091-6749/PI-IS0091674911013200.pdf>.
36. El-Haieg D, Zidan A, 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 [Internet]*. 2008 [citado 25 Oct 2012];115(7):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-0528.2008.01715.x/pdf>.
37. Santner Nanan B, Peek MJ, Khanam R, Richarts L, Zhu E, Fazekas de St Groth B, et al. Systemic increase in the ratio between Foxp3+ and IL-17-producing CD4+ T cells in healthy pregnancy but not in preeclampsia. *J Immunol [Internet]*. 2009 [citado 25 Oct 2012];183(11):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.jimmunol.org/content/183/11/7023.full.pdf+html>.