

Contribución original**CAMBIOS MORFOLÓGICOS DEL TIMO EN LA ETAPA FETAL Y SU IMPORTANCIA CLÍNICA****Emanuel Repetto*, Mirta M. Aliendo, Susana N. Biasutto***Cátedra e Instituto de Anatomía Normal, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina***RESUMEN**

El timo se origina de la tercera bolsa faríngea, durante la 5ª semana de gestación, cuando migra junto con las paratiroides inferiores, hasta alcanzar su posición definitiva. El crecimiento y desarrollo del timo continúa después del nacimiento hasta la pubertad, ocupando una posición cervico-torácica. En este trabajo se miden y correlacionan los cambios en forma y tamaño del timo fetal, y se correlaciona su aspecto macroscópico con variaciones clínicas. Se estudiaron 80 fetos entre 14 y 21 semanas de gestación. El timo fue disecado conservando sus relaciones anatómicas más importantes. Observamos que la longitud de la glándula crece abruptamente entre la semana 17 y 18. Luego de la semana 18 el crecimiento en longitud de la glándula se mantiene de manera progresiva. El ancho del timo tiene un crecimiento notable entre la semana 15 y 16. El crecimiento total de la glándula, de la semana 14 a la 21, fue: 74,96% en su longitud, y 119,5% en el ancho. Analizando los datos obtenidos surge que el aumento de longitud y ancho del timo se acompaña del desarrollo anatómico del aparato cardiovascular y respiratorio respectivamente, en las mismas etapas, pudiendo confirmar que esto se deba a la relación existente entre la cápsula tímica, pleura y pericardio, que acompañan su crecimiento por arrastre. Destacamos el estudio de las dimensiones tímicas en el control prenatal, actuando como parámetro predictivo para la detección de patologías relacionadas con el sistema inmune y con patologías que afectan a otros órganos o sistemas relacionados.

Palabras claves: *embriología, pleura, pericardio, cápsula tímica, morfología fetal.*

ABSTRACT

During the fifth week of gestation, appears the third branchial pouch that will migrate originating the thymus and the superior parathyroid glands. Thymus growth

and development will continue after birth until puberty, and always occupying a cervico-thoracic position. In this study we show shape and size variations of fetal thymus, and the correlation between its macroscopic aspect and clinical variations. We studied 80 fetuses between 14 and 21 weeks of gestation. The thymus was dissected respecting the relationship with the main anatomical structures. We demonstrated that the gland length suddenly grows between the week 17th and 18th. After that length growth continues progressively. Thymus breadth evidently grows between the weeks 15th and 16th. General growth of the gland, between the weeks 14th and 21st was 74.96% in length and 119.5% in breadth. Considering these data it appears as evident that the increasing in length and breadth of the thymus is related to the anatomical development of the cardiovascular and respiratory systems respectively, in the same stages, confirming the relationship between the thymus capsule, pleura and pericardium, that determines the morphology of this growth by "traction". We emphasize the study of thymus measures in pregnant controls as a predictive parameter for the detection of pathologies associated to the immunological system and other related organs or systems.

Key words: *embryology, pleura, pericardium, thymic capsule, fetal morphology.*

* **Correspondencia a:** Emanuel Repetto, Clemente Zarraga 1474, Bella Vista, 5000 - Córdoba, Argentina.
emarepetto2@yahoo.com.ar

Recibido: 27 de enero de 2010. **Revisado:** 16 de febrero de 2010. **Aceptado:** 19 de febrero de 2010

INTRODUCCIÓN

La tercera y cuarta bolsas faríngeas se caracterizan, en el extremo caudal, por las llamadas alas o prolongaciones dorsal y ventral. En la quinta semana el epitelio del ala dorsal de la tercera bolsa se diferencia en la glándula paratiroides inferior, mientras que la porción ventral forma el timo. Lo primordios de ambas glándulas pierden su conexión con la pared faríngea y el timo emigra entonces en dirección caudal y medial, llevando consigo a las paratiroides inferiores (Hib, 1999).

En el curso de su migración, ambos primordios tímicos se fusionan en su parte medial hasta alcanzar su ubicación definitiva en la zona cervico-torácica, quedando constituido como un órgano impar y mediano, situado en la base del cuello y en la parte superior del mediastino anterior. (Carlson, 2005).

Se asemeja a las glándulas endócrinas, no solamente porque se desarrolla a partir de la tercera bolsa faríngea, sino también porque tiene la estructura de una glándula de secreción interna (Sadler, 2003).

Su acción en la formación de los linfocitos y en las funciones de inmunidad le confiere una gran importancia funcional, por lo que la médula ósea y el timo se denominan órganos centrales de la hemopoyesis. Una parte considerable de las transformaciones ulteriores de las células en el camino hacia las formas especializadas se realiza en los linfonodos y el bazo, por eso se llaman órganos periféricos de la hemopoyesis y de las reacciones inmunológicas (Prives et al, 1985).

El crecimiento y desarrollo del timo continúa después del nacimiento hasta la pubertad. En el niño pequeño la glándula ocupa un espacio considerable en el tórax y se sitúa detrás del esternón, por delante del pericardio y los grandes vasos. En personas mayores es difícil identificar esta glándula, puesto que se ha involucionado y ha sido reemplazada por tejido adiposo.

En relación a las transformaciones que sufre el timo durante su desarrollo e involución, la literatura consultada ha centrado su atención en la etapa postnatal, niñez y adolescencia, sin indagar sobre los cambios anatómicos acontecidos en la etapa fetal, lo cual condiciona su correcto funcionamiento durante el desarrollo del sistema inmunológico. Por lo tanto, en esta investigación nos planteamos los siguientes objetivos:

- Brindar una descripción adecuadamente ilustrada del desarrollo embriológico del timo, exponiendo con claridad los caracteres anatómicos macroscópicos más relevantes.

- Determinar las dimensiones alcanzadas por el timo en las distintas semanas del desarrollo fetal y analizarlas comparativamente para establecer el momento de mayor crecimiento.
- Considerar la utilización de la medición del timo fetal con aplicación a la práctica clínica; su relación con procesos infecciosos y patologías autoinmunes.
- Correlacionar los cambios de dimensión del timo con los cambios de dimensión del corazón y grandes vasos (arteria Pulmonar y Aorta), y el índice torácico.

MATERIAL Y METODO

Se utilizaron 80 especímenes fetales humanos, que fueron proporcionados por el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital de Maternidad de la Universidad Nacional de Córdoba a la Cátedra e Instituto de Anatomía Normal, para ser utilizados en investigación científica. Dichos fetos no presentaban ninguna patología macroscópicamente evidente, y se les determinó la edad gestacional mediante un estudio ecográfico sobre la longitud del hueso fémur.

Una vez identificada la edad gestacional, según protocolo del equipo de trabajo, se procedió a la medición de distintos parámetros fetales entre los cuales se encuentra el diámetro torácico transversal, para llevar un registro antropométrico de los especímenes incluidos en este estudio. Luego se continuó con la disección de los fetos. La técnica utilizada fue el abordaje cervico-torácico anterior, haciendo una primera incisión mento-xifoidea. Se prosiguió con la realización de las incisiones transversales: una que sigue el borde inferior del maxilar inferior hasta la apófisis mastoides, otra siguiendo la línea clavicular hasta el acromion y la inferior a nivel del reborde costal hasta el apéndice xifoides. Así se obtuvieron cuatro colgajos de piel en un plano superficial. En la región del cuello dos colgajos musculares y en la región torácica dos colgajos esterno-costomusculares en un plano más profundo, retrayéndose los mismos lateralmente. Luego se separó la cápsula propia del timo, que se encuentra íntimamente adherida al mismo conservando las relaciones del órgano hacia abajo con el pericardio, lateralmente (en la porción cervical) con los vasos del cuello y en la porción torácica con las pleuras pulmonares; hacia arriba se separó del tejido conjuntivo que lo une a la glándula tiroidea.

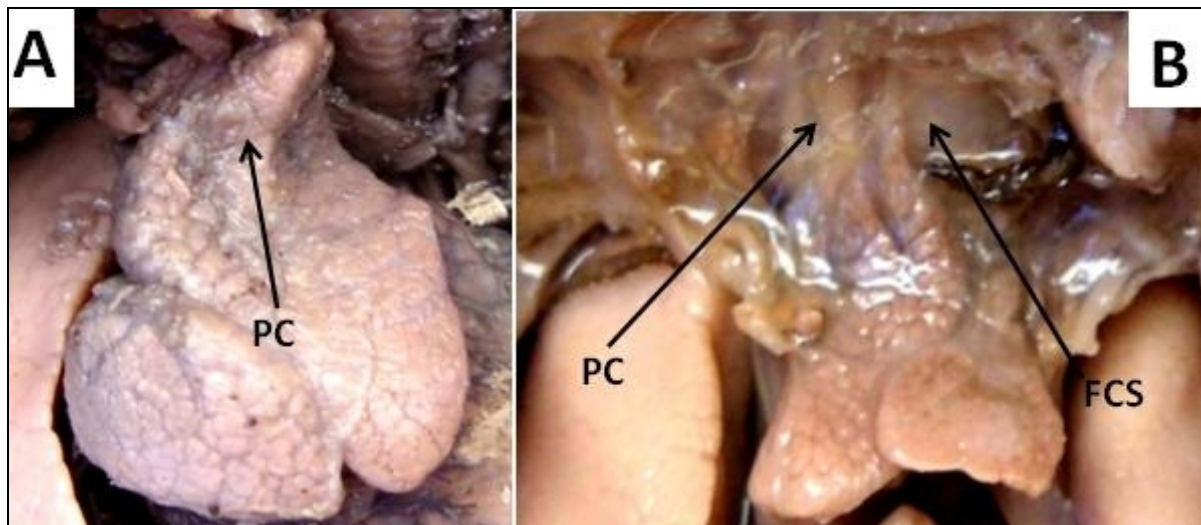


Fig. 1. Timo en su posición cervico-torácica. **A:** Feto de 20 semanas en el que se aprecia los extremos superiores de los lóbulos tímicos rebasando los límites de la cavidad torácica. PC, prolongación cervical. **B:** Feto de 14 semanas en el que se aprecia el tejido conjuntivo que recubre por delante al timo siendo continuación de la fascia cervical. PC, prolongación cervical; FCS, fascia cervical superficial.

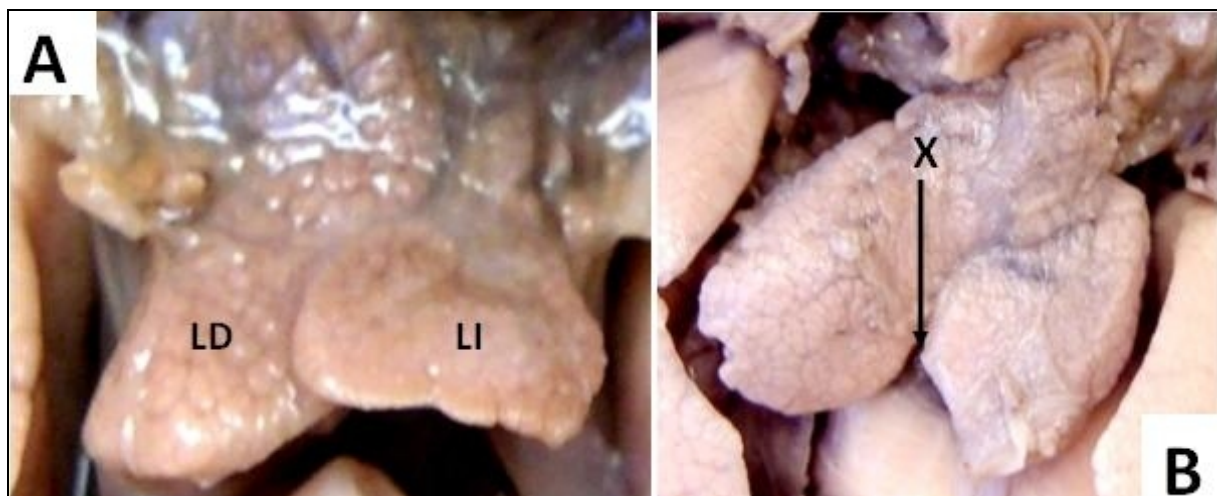


Fig. 2. Características macroscópicas del timo. **A:** Feto de 14 semanas en el cual se observan ambos lóbulos tímicos bien diferenciados. LD, lóbulo derecho; LI, lóbulo izquierdo. **B:** Feto de 19 semanas en el cual se observa la extremidad inferior o base del timo ancha y bifurcada. X, señala la bifurcación en la base.

Las mediciones del timo se realizaron con un calibre de precisión desde su extremidad superior hasta su extremidad inferior o base. La segunda medición se efectuó a nivel del cuerpo de dicho órgano, que corresponde a la mayor parte del mismo. Los parámetros obtenidos anteriormente (largo y ancho de dicha estructura anatómica) se detallan en las tablas posteriormente descritas.

Para la medición del diámetro transversal de las cavidades ventriculares y el diámetro de los grandes vasos en su nacimiento (arteria aorta y arteria pulmonar), se procedió a la apertura del pericardio y sección de todos los vasos a 2 mm de su nacimiento. Así se pudo extraer el corazón, procediéndose a realizar sobre el mismo un corte coronal que pasaba por el centro de cada orejuela (derecha e izquierda) hasta el ápice

cardíaco, dejando así expuestas las 4 cavidades cardíacas y el nacimiento de la aorta y la arteria pulmonar. Estas mediciones fueron realizadas con un calibre de precisión y los resultados obtenidos expresados en tablas.

RESULTADOS

A través de las mediciones ecográficas de la longitud del hueso fémur, se determinó la edad gestacional de los distintos especímenes fetales incluidos en nuestro estudio, cuyas edades oscilaban entre la semana 14 y 21 (distribuidos 10 fetos por semana). Se observó que el timo se encuentra en una posición cervico-torácica (Fig. 1).

Está formado por dos lóbulos, uno derecho y otro izquierdo (Fig. 2), unidos entre sí por tejido conjuntivo laxo (Fig. 3). Los extremos superiores de los lóbulos, que son más estrechos, rebasan generalmente los límites de la cavidad torácica (Fig. 1), sobresaliendo por encima del borde superior del manubrio del esternón.

Ensanchándose hacia abajo, el timo se extiende por delante de los grandes vasos y parte del corazón y el pericardio (Fig. 4). Su extremidad

inferior o base es ancha y se encuentra generalmente bifurcada en el 87,5% de los casos estudiados (Fig. 2).

Recubre a la glándula una cápsula que es continuación de la fascia cervical (Fig. 1) y que se une ampliamente por abajo con el pericardio y en sus caras antero-externas con las pleuras pulmonares (Fig. 4; Fig. 5). Esta cápsula emite hacia el interior del órgano los septos interlobulillares que lo dividen en lobulillos (Fig. 3).

Con respecto a las mediciones obtenidas, la longitud de la glándula presenta un crecimiento que no es significativo hasta la semana 17 (Gráfico 1), después de la cual se observa un crecimiento de un 24,58% en este parámetro entre la semana 17 y 18 (Tabla 1). Luego de la semana 18, el crecimiento en longitud de la glándula se mantiene de manera progresiva.

Si hablamos del ancho del timo, su tamaño no se modifica hasta la semana 15 de manera significativa (Tabla 2), pero realiza un crecimiento de 39,28% entre la semana 15 y 16 (Tabla 1), siendo el mayor que hemos observado en nuestro estudio.

Podemos decir que el crecimiento total de la glándula entre la semana 14 y 21 fue de un 74,96% en su longitud, y de un 119,5% en el ancho de la misma (Tabla 1).

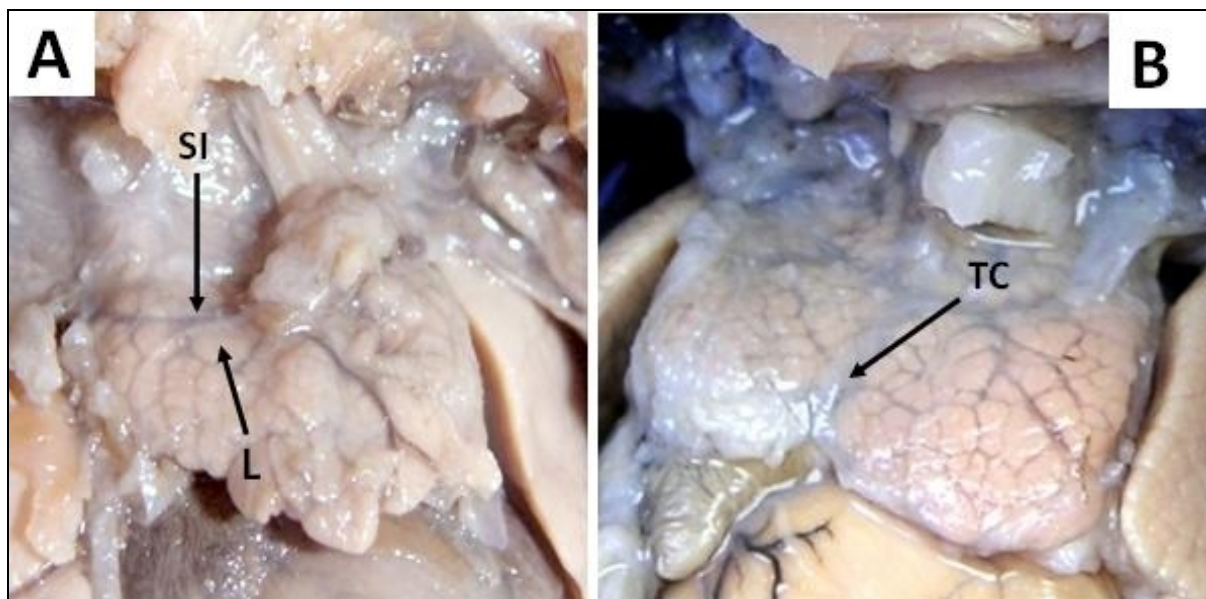


Fig. 3. Dependencias de la cápsula tímica. **A:** Feto de 14 semanas en el que se aprecia la cápsula que rodea al timo emitiendo septos interlobulillares que lo dividen en lobulillos. SI, septo interlobulillar; L, lobulillo. **B:** Feto de 15 semanas en el que se aprecia la unión de ambos lóbulos tímicos por tejido conjuntivo laxo. TC, tejido conjuntivo.

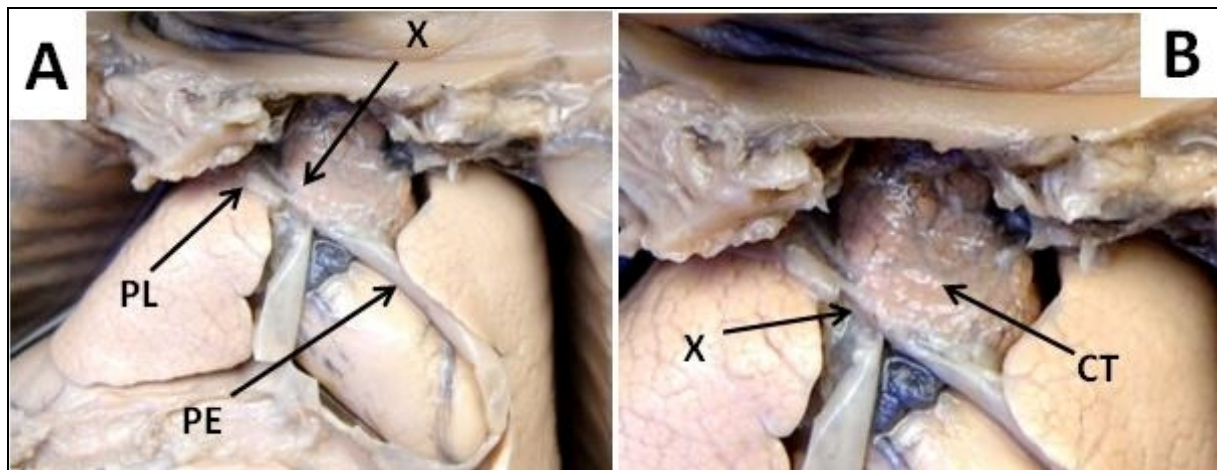


Fig. 4. Unión entre cápsula tímica, pleura y pericardio. **A:** Feto de 15 semanas en el cual se observa la unión del pericardio y la pleura a la cápsula tímica. PL, pleura; PE, pericardio; X, señala el sitio de unión de los tres elementos. **B:** Imagen ampliada de Fig. 4A. CT, cápsula tímica; X, señala el sitio de unión de los tres elementos.

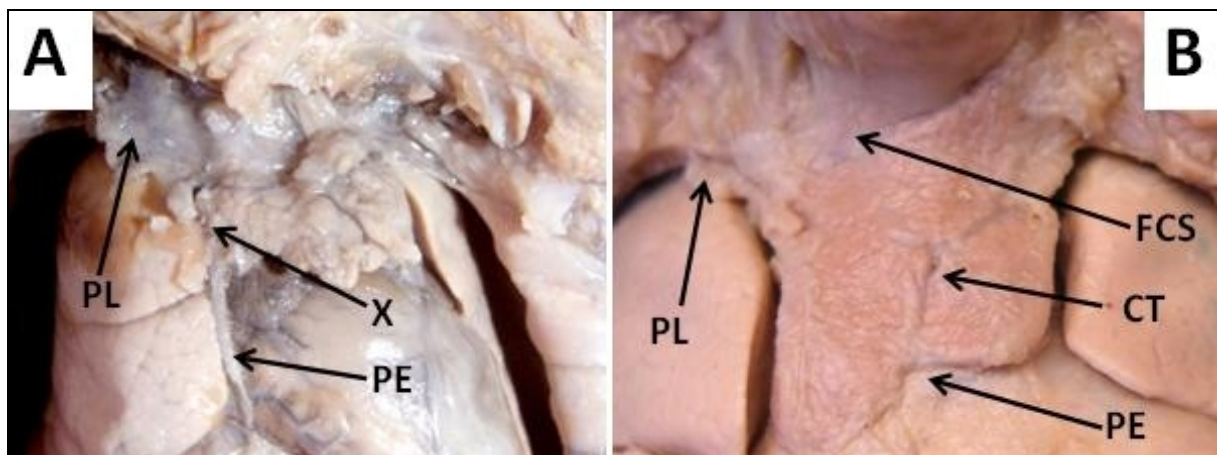


Fig. 5. Relaciones de la cápsula tímica. **A:** Feto de 14 semanas en el cual se observa la unión del pericardio y la pleura a la cápsula tímica. PL, pleura; PE, pericardio; X, señala el sitio de unión de los tres elementos. **B:** Feto de 18 semanas en el que se aprecia la unión del pericardio y la pleura a la cápsula tímica. PL, pleura; PE, pericardio; CT, cápsula tímica; FCS, fascia cervical superficial.

Para comprobar nuestra hipótesis de que el crecimiento en longitud y ancho del timo se relaciona con el desarrollo del pericardio y pleura pulmonar, se procedió a la medición del diámetro transversal de las cavidades ventriculares y el diámetro de los grandes vasos en su nacimiento, parámetros mediante los cuales representaremos el crecimiento del aparato cardiovascular (Fig. 6).

El desarrollo del aparato respiratorio lo reflejamos a través de la medición del diámetro torácico transversal (parámetro obtenido previo a

la disección), tomado a nivel del apéndice xifoides.

El mayor crecimiento de los parámetros pertenecientes al aparato cardiovascular fueron:

- diámetro transversal de las cavidades ventriculares 20,35%
- diámetro de la arteria aorta en su nacimiento 46,74%
- diámetro de la arteria pulmonar en su nacimiento 35,38%

siendo encontrados los mismos entre la semana 17 y 18 (Tabla 3).

El mayor crecimiento del diámetro torácico transverso (parámetro perteneciente al aparato respiratorio) fue de un 12,36%, obtenido el mismo entre la semana 15 y 16 (Tabla 3).

Por lo tanto, el marcado aumento del timo en su largo y ancho, presente en estas etapas, acompaña el desarrollo anatómico del aparato cardiovascular y respiratorio respectivamente como pudimos comprobar.

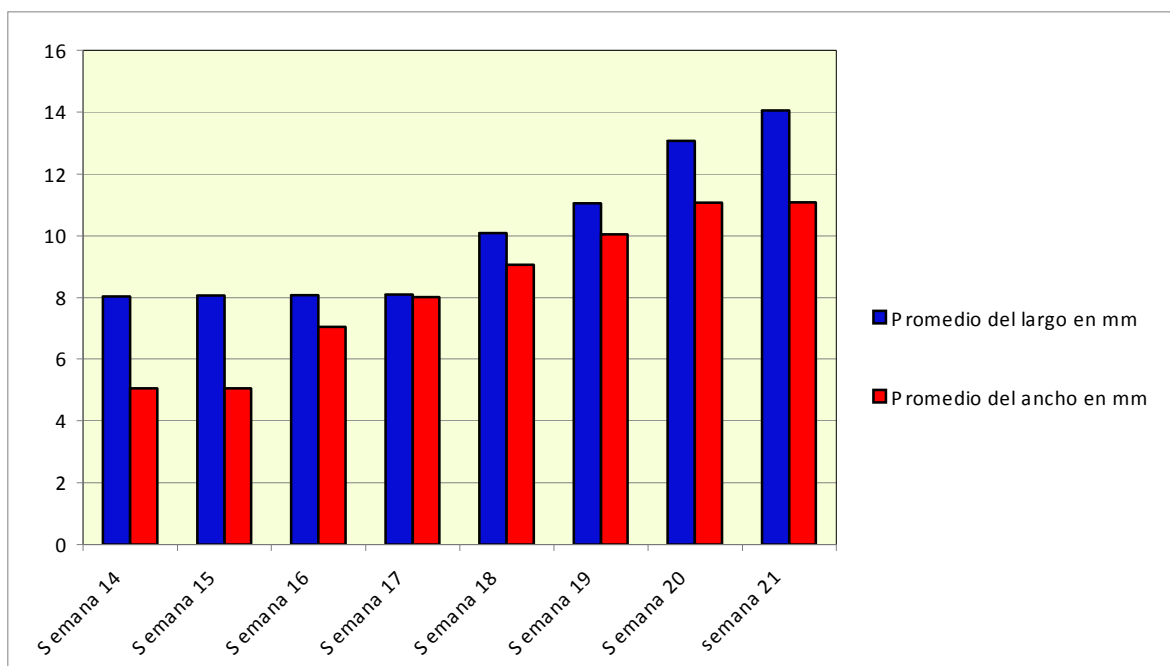


Gráfico 1: Promedios del crecimiento del timo

Crecimiento entre semanas	Porcentaje de la longitud	Porcentaje del ancho
De la 14 a la 15	0,34%	0,21%
De la 15 a la 16	0,22%	39,28%
De la 16 a la 17	0,14%	13,64%
De la 17 a la 18	24,58%	13,09%
De la 18 a la 19	9,53%	10,93%
De la 19 a la 20	18,29%	10,04%
De la 20 a la 21	7,60%	0,20%
De la 14 a la 21	74,96%	119,50%

Tabla 1: Porcentajes de crecimiento del timo

Semana de Gestación	Promedio de la longitud y desvío standard	Promedio del ancho y desvío standard
Semana 14 (n = 10)	8,03 +/- 0,39	5,04 +/- 0,39
Semana 15 (n = 10)	8,06 +/- 0,19	5,06 +/- 0,31
Semana 16 (n = 10)	8,07 +/- 0,11	7,04 +/- 0,20
Semana 17 (n = 10)	8,09 +/- 0,08	8,01 +/- 0,12
Semana 18 (n = 10)	10,07 +/- 0,13	9,05 +/- 0,10
Semana 19 (n = 10)	11,04 +/- 0,05	10,05 +/- 0,03
Semana 20 (n = 10)	13,06 +/- 0,07	11,06 +/- 0,07
Semana 21 (n = 10)	14,05 +/- 0,03	11,08 +/- 0,21

Tabla 2: Parámetros de medición del timo en milímetros

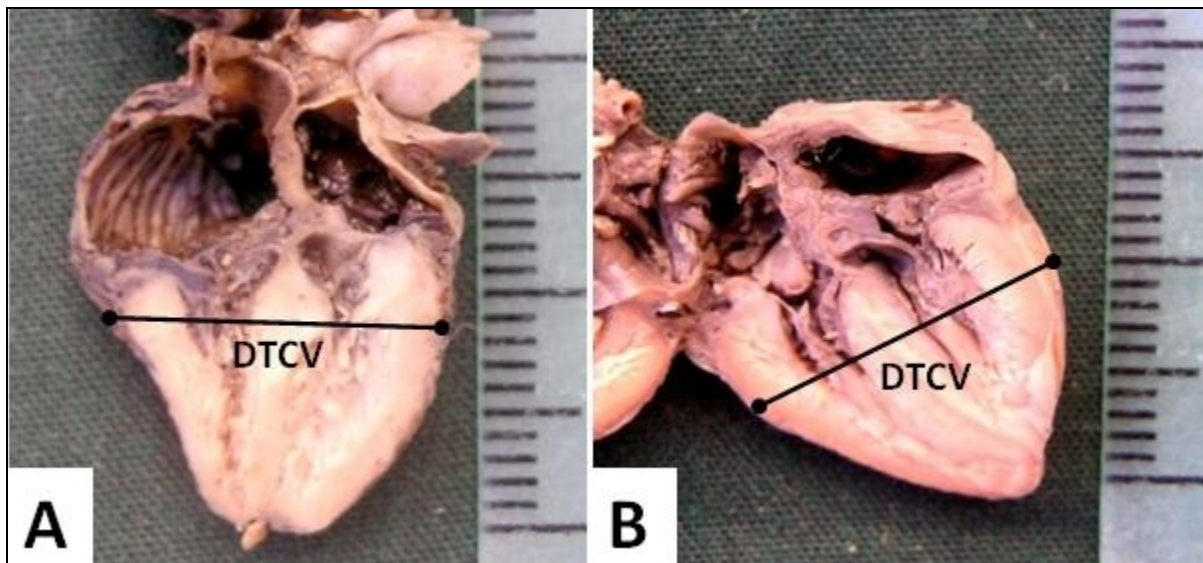


Fig. 6. Dimensiones ventriculares. **A:** Feto de 15 semanas en el cual se observa el corazón con su corte coronal que permite visualizar las 4 cavidades cardíacas. DTCV, diámetro transversal de las cavidades ventriculares. **B:** Feto de 19 semanas en el cual se observa el corazón con su corte coronal que permite visualizar las 4 cavidades cardíacas. DTCV, diámetro transversal de las cavidades ventriculares.

Crecimiento entre semanas	Diámetro transversal - cavidades ventriculares	Diámetro arteria aorta	Diámetro arteria pulmonar	Diámetro torácico transverso
De la 14 a la 15	6,74%	1,47%	0,99%	6,28%
De la 15 a la 16	0,98%	1,45%	1,31%	8,36%
De la 16 a la 17	2,65%	17,50%	20,71%	3,02%
De la 17 a la 18	20,35%	46,74%	35,38%	12,36%
De la 18 a la 19	7,27%	12,18%	0,19%	1,13%
De la 19 a la 20	0,48%	0,24%	0,19%	1,33%
De la 20 a la 21	7,27%	0,49%	1,97%	0,33%
De la 14 a la 21	54,02%	100,98%	71,19%	37,37%

Tabla 3: Porcentajes de crecimiento del aparato cardiovascular y del tórax

DISCUSIÓN

El timo tiene un gran desarrollo durante la vida intrauterina; y alcanza su mayor tamaño, con un peso máximo de 30 a 40 gr., durante la pubertad, luego de la cual se inicia el proceso de involución.

Según Prives et al (1985), las dimensiones del timo varían con la edad. En el recién nacido el peso es de aproximadamente 12 gr. y continúa creciendo después del nacimiento hasta la pubertad, cuando alcanza los 35 a 40 gr.

Después de la pubertad (entre los 14 y 15 años) se inicia su involución provocando que, hacia los 25 años, su peso disminuya hasta los 25 gr. A los 60 años es inferior a los 15 gr. y a los 70 es de casi 6 gramos.

La información hallada en la literatura se refiere a las variaciones anatómicas del timo posteriores al nacimiento, sin hacer referencia a los cambios producidos en este órgano durante la vida intrauterina; siendo esta etapa crucial para el normal funcionamiento del sistema inmunológico del individuo. Además los datos encontrados se basan en las variaciones de peso que sufre la glándula tímica, y no en cómo se modifican sus dimensiones. Este parámetro es de gran utilidad pues pudimos reflejar en nuestros resultados que existen zonas del desarrollo que se modifican en diferentes etapas y que se relacionan con el crecimiento de órganos vecinos de manera paralela.

Así pensamos que el crecimiento en longitud y ancho del timo, se relacionan con el íntimo contacto que presenta la cápsula tímica con el pericardio y las pleuras pulmonares, favoreciendo su crecimiento por arrastre durante el desarrollo del aparato cardiovascular (corazón y grandes vasos) y respiratorio respectivamente.

Según Prives et al (1985) la atrofia tímica interesa particularmente las zonas laterales de la glándula y en parte, las inferiores. Nosotros observamos, comparativamente, que el desarrollo anatómico del timo se produce a expensas de las zonas laterales e inferiores del mismo, así como su involución.

Pensamos que es importante el estudio de las dimensiones tímicas en el control prenatal del embarazo, ya que esto sirve como parámetro predictivo no solo para la detección de patologías relacionadas con el sistema inmune, sino también con patologías que afectan a otros órganos o sistemas relacionados.

Cabe citar a ciertos autores como Yinon et al (2007) y El-Haieg et al (2008) que afirman mediante sus investigaciones que, la medición del timo fetal podría permitir un diagnóstico precoz de corioamnionitis en los casos de ruptura prematura de membrana, ya que en estos casos su tamaño es menor al esperado para la edad gestacional.

También según De Felice et al (2003) "datos recientes proporcionan evidencia de que un timo pequeño detectado en el nacimiento o previo al mismo es un factor predictivo para la displasia broncopulmonar". Todo esto avalaría la asociación entre una alteración en el desarrollo del aparato respiratorio que se acompaña de una disminución del crecimiento tímico, vinculado a la íntima relación existente entre la cápsula tímica y

las pleuras pulmonares (por el desarrollo conjunto que hemos demostrado).

Todavía se intenta explicar porqué en la niñez la funcionalidad del timo comienza a disminuir (Tosi et al, 1982; Steinmann, 1986), y como consecuencia, cada vez menos células T nuevas se producen cada año (Douek, 1998). Este fenómeno, conocido como "la involución del timo", se presenta en muchas especies de mamíferos como ovejas (Cunningham et al, 2001), ratones (Hale et al, 2006) y seres humanos (Tosi et al, 1982; Steinmann, 1986), pero aún no tiene una explicación evolutiva o fisiológica satisfactoria. De hecho la involución del timo es generalmente vista como un proceso indeseable y que forma parte del fenómeno de disminución de la inmunidad asociado con la edad. Este punto de vista se destaca por el uso ocasional del término "atrofia del timo" para describir el proceso de involución (Aspinall y Mitchell, 2008; Hince et al, 2008). Las células T pueden reaccionar contra los antígenos propios, dando lugar a trastornos autoinmunes. En este aspecto, la "atrofia del timo" es un elemento importante que permite mantener la autotolerancia inmunológica hacia el propio organismo. Dada la importancia del timo en el control de la autoinmunidad, la progresiva disminución de su citoarquitectura dependiente de la edad, y la disminución en la productividad timopoyética pueden, por lo tanto, contribuir al desarrollo de la autoreactividad y la pérdida de la autotolerancia (Hakim y Gress, 2007).

Resumiendo, pensamos que es importante cuantificar el crecimiento de la glándula tímica en el control prenatal, ya que si su desarrollo anatómico no se produce a expensas de las zonas laterales e inferiores del mismo, su involución también estaría alterada, con la posibilidad de predecir el desarrollo de patologías autoinmunes durante la niñez-adolescencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Aspinall R, Mitchell W. 2008. Reversal of age-associated thymic atrophy: Treatments, delivery, and side effects. *Exp Gerontol*, 43: 700-705.
- Carlson B. 2005. Embriología humana y biología del desarrollo. 3º Edición, España: Editorial Elsevier, pág: 341-343.
- Cunningham C, Kimpton W, Holder J, Cahilly R. 2001. Thymic export in aged sheep: a continuous role for the thymus throughout pre- and postnatal life. *Eur J Immunol*, 31: 802-811.

- De Felipe C, Latini G, Del Vecchio A, Toti P, Bagnoli F, Petraglia F.* 2003. Small thymus at birth and neonatal outcome in very low birth weight infants. *Eur J Pediatr*, 162: 204–206.
- Douek D.* 1998. Cambios en la función del timo con la edad y durante el tratamiento de la infección por el VIH. *Nature*, 396: 690-695.
- El-Haieg DO, Zidan AA, El-Nemr MM.* 2008. 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*, 115: 836-841.
- Hakim MT, Gress RE.* 2007. Thymic involution: implications for self-tolerance. *Methods Mol Biol*, 380: 377-390.
- Hale JS, Boursalian TE, Turk GL, Fink PJ.* 2006. Thymic output in aged mice. *Proc Natl Acad Sci EEUU*, 103: 8447-8452.
- Hib J.* 1999. *Embriología Médica*. 7º Edición, Santiago de Chile: Editorial Interamericana McGraw Hill, pág: 144-146.
- Hince M, Sakkal S, Vlahos K, Dudakov J, Boyd R, Chidgey A.* 2008. The role of sex steroids and gonadectomy in the control of thymic involution. *Cell Immunol*, 252: 122-138.
- Prives M, Lisenkov M, Bushkovich V.* 1985. *Anatomía Humana*. Tomo III. 5º Edición. Moscú: Editorial Mir, pág: 157-159.
- Sadler TW.* 2003. *Langman's Medical Embryology*. 9th Edition. Twin Bridges (Montana): Editorial Lippincott Williams & Wilkins, pag: 373 – 374.
- Steinmann GG.* 1986. Changes in the human thymus during aging. *Curr Top Pathol*. 75: 43-88.
- Tosi P, Kraft R, Luzi P, Cintonino M, Frankhauser G, Hess MW, Cottier H.* 1982. Involution patterns of the human thymus. I Size of the cortical area as a function of age. *Clin Exp Immunol*, 47: 497-504.
- Yinon Y, Zalel Y, Weisz B, Mazaki-Tovi S, Sivan E, Schiff E, Achiron R.* 2007. Fetal thymus size as a predictor of chorioamnionitis in women with preterm premature rupture of membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 9: 639-643.