

## *Introducción al estudio de la patología del timo*

Por el Dr.: BERNARDO PÉREZ MORENO (\*)

Desde que en 1961 *Miller* comunicó los resultados de la extirpación del timo en ratones recién nacidos, los conocimientos que tenemos sobre este órgano se han ampliado considerablemente, conociéndose mejor su intervención en la patología de la Miastenia grave, su papel en la Linfocitopenia, y, sobre todo, en las reacciones inmunológicas, la reacción a los antígenos, la sensibilidad a la infección; la síntesis de anticuerpos y la estimulación de la formación selectiva de gammaglobulina, gozando de la máxima actualidad su importancia en el rechazo de trasplante de órganos homólogos; habiéndose avanzado también, aunque en menor grado, en el conocimiento de su intervención en el crecimiento, la osteogénesis y la síntesis tisular, así como en el aislamiento de algunas sustancias que vuelven a poder conceptuarle como órgano endocrino.

Este órgano, cada vez menos enigmático, procede con las paratiroides del endodermo del intestino primitivo, del 3.º y 4.º surcos faríngeos; alojándose en el espacio retroesternal de Grawitz o mediastino anterosuperior. Está constituido por una zona cortical, formada principalmente por retículo mesenquimatoso, muy rico en timocitos, tan ricos en D.N.A. y nucleohistonas como los espermatozoides, y en fosfatasa alcalina

que permite diferenciarles de los linfocitos; y zona medular constituida principalmente por retículo epitelial con los "Corpúsculos de Hassall" cuyo centro amorfo está rodeado de varias capas de células retículoepiteliales dispuestas como los cascos de cebolla, formaciones que se encuentran solamente en el timo, no en los ganglios linfáticos. Alcanza su tamaño máximo "relativo" en el recién nacido y el "absoluto" en la edad prepuberal, deteniéndose su crecimiento e involucionando desde la adolescencia, pero sin llegar a desaparecer.

Los descubrimientos hechos estos últimos años han venido a dar de nuevo más importancia al timo, cuando estaba ya en el mayor descrédito como órgano decisivo en la llamada "muerte tímica" en el Status timo-lymphaticus, de *Paltauf*, caracterizado por ser niños de aspecto exuberante, pálidos, pastosos, fofos, de cabellos finos, distribución feminoide del panículo adiposo, con aumento de talla y retardo de la osificación, con hipertrofia del sistema linfático, poliadenitis, hipertrofia del anillo linfático de Waldeyer y, en el cadáver, además de la hipertrofia ganglionar, la del sistema linfático faríngeo y de la base de la lengua; apéndice largo, folicular y timo hiperplásico ofreciendo en la vertiente funcional reacción tórpida frente a las noxas patógenas, enfermedades cutáneas, escrófulas, difícil cicatrización de las heridas; predisposición a padecer

(\*) Valladolid.

apendicitis, enfermedad de Addison, etc. y, sobre todo, a la muerte súbita, la llamada "muerte tímica".

Desde que *Hart* planteó en 1923 la posibilidad de que este estado fuera secundario, fue perdiendo terreno su concepto como entidad constitucional y, desde que en 1931 *Young y Turnhill*, encargados de su investigación por la Medical Research Council "decretaron" que, sin salirse de la normalidad, el peso del timo puede oscilar entre 28 y 73 grs., y que no existe relación con la edad, ni tampoco entre el tamaño del timo y la causa de la muerte, negando el concepto de estado tímicolinfático, todos los autores hemos dudado lo más posible intentar definir y sobre todo, "definirnos" en este tema, llegando incluso a no mencionarlo por el nombre que le diera *Paltauf*, en el reciente trabajo de *Nicolini* (1966) que titula ¿Existe el síndrome timomegálico? en el que realmente trata de examinar la cuestión en la que hay hechos —palabra de *Jiménez Díaz*— que no pueden darse por archivados y que sin duda están a punto de esclarecerse, dado el enorme interés con que se está estudiando el timo en la actualidad.

Lanzados por la pendiente de quitar valor a la timomegalia y teniendo en cuenta la fase linfolítica de la respuesta del organismo a los stress, *Jiménez Díaz* señaló que en los fallecidos por larga enfermedad del timo y órganos linfáticos son menores que en el individuo sano, mientras que en los fallecidos bruscamente, en los que todavía no se había producido la fase linfolítica de la respuesta a los stress, presentan un timo hiperplásico. Según él, "un estado tímico-linfático" en sentido anatómico sería en realidad la normalidad del hombre sometido a la lucha contra la enfermedad; no tendría por tanto significación

patológica, sino que sería la estática de un sistema linfático no estimulado a reaccionar, fuera de la fase "linfolítica".

Esta conclusión, a la que se han sumado otros autores, incluso recientemente mi admirado amigo *M. González González*, ha sido deducida, de un lado, de la respuesta tímolinfática a los stress, principalmente al infeccioso, y de otro, de la valoración de los hallazgos necróticos, sin considerar con la atención que merecen los radiográficos.

Es innegable el valor de los hallazgos necróticos; pero en lo que respecta a la valoración macroscópica del volumen visceral, el timo difiere mucho de otros órganos. Las variaciones del tamaño del timo, órgano en que es patente la enorme labilidad de su masa, que puede variar enormemente de tamaño en poco tiempo, ya disminuyendo hasta el límite por el empleo de glucocorticoides, ya aumentado, en los fallos corticosuprarrenales y por otras causas. Si, cuando se trata de averiguar el tamaño normal de otras vísceras meros lábiles, el encéfalo, el hígado..., los estudios necróticos son de valor casi absoluto, no sucede lo mismo si se trata del timo, que puede ofrecer en brevísimo tiempo grandes cambios de tamaño por las más diversas causas, del tipo de cualquiera de las que hayan ocasionado la muerte del sujeto investigado. Los datos necróticos, ya sea de sujetos fallecidos por larga enfermedad, como si lo han sido de un proceso fulminante, recogen siempre el término de una situación extremadamente anormal, en cualquiera de los casos, con rápida e intensa repercusión en el tamaño del timo y, por tanto, el estudio estadístico del tamaño de los timos de fallecidos, es decir, el habitual peso en gramos que suele darse, es de un valor solamente relativo, seguramente muy pequeño para juzgar el tamaño normal.

Por el contrario, los estudios radiográficos, sobre todo las radiografías simples y las tomografías, obtenidas sin ocasionar stress en el sujeto (las obtenidas con neumomediastino, utilísimo para el diagnóstico clínico, no cumplen esa condición), con las variaciones del factor que se precise —edad, talla, peso, tiempo respiratorio, posición... sin ocasionar al sujeto ninguna alteración que repercuta en el tamaño del timo, pese a sus causas de error, derivadas principalmente de la variedad de forma del timo en los distintos sujetos, es el mejor método para juzgar su tamaño normal, ya que por el contrario, el estudio necrópsico se hace siempre en timos extremadamente alterados por la culminación de la más extrema situación patológica. También permite el estudio radiográfico contribuir al conocimiento del tamaño del timo en situaciones no normales más diversas y no tan extremas como las que han tenido que suceder para poder hacer el estudio necrópsico. Ya se juzgue la imagen radiográfica del timo por impresión, ya valorada por cualquiera de los métodos matemáticos que más adelante exponemos, comprobamos que lo habitual considerable normal no son los timos gigantes, y, o tenemos que admitir que los individuos normales tienen un timo anormal por lo pequeño, o las conclusiones a que han llegado los aa. valorando sólo o principalmente el volumen del timo por su peso, en situación extrema anormal, precisan de una demostración que todavía no ha sido hecha, pese a que el impacto que han hecho en nuestras concepciones haya sido aplastante y casi inapelable.

Consideramos interesante recordar aquí las hipótesis de dos compatriotas nuestros, fundamentalmente coinciden sobre la *patogenia de la hipertrofia del timo*. La de *Alvarez Coca* (1951) que, teniendo en cuenta que la persistencia

o hipertrofia del timo coinciden muchas veces con estados hipoplásicos o frecuentemente lesionales de las glándulas suprarrenales y a la vista de los conocimientos aportados por *Selye* y de las relaciones entre el sistema linfático y los esteroides suprarrenales, encuentra lógico considerar la muerte tímica como una insuficiencia suprarrenal aguda por fallo del mecanismo de adaptación en la primera fase de la reacción de alarma del S.G.A., es decir, que la llamada "muerte tímica" sería una "muerte suprarrenal"... Y la de *Jiménez Díaz* (1955) que, basándose en lo que se iba conociendo y vislumbrando del timo, y también en las respuestas del organismo a los stress, particularmente a la infección, en la cual juega tanto papel la reacción linfática, cuyo mecanismo puede fallar en algunas de sus fases: *Estímulo— respuesta hipofisaria— respuesta suprarrenal— linfolisis*. En los fallecidos por procesos en los que han entrado en juego estos mecanismos de respuesta, el timo y órganos linfáticos son más pequeños que en el sujeto sano; en cambio, en los fallecidos bruscamente (suicidas, accidentados) el timo aparece hipertrofico. Es claro que, además de a la falta de estímulo defensivo, podría llegarse a una situación similar al *status-lymphaticus* por la falta de reaccionabilidad del sistema por fallo de otros eslabones: el hipofisario y mejor conocido suprarrenal, en cuyo fallo, pese al stress infeccioso, el timo y todo el sistema linfático aparecen hiperplásicos porque la respuesta linfático está rota en el eslabón suprarrenal.

Lo más criticable el E.T.L., a juicio nuestro, es que destaque la timomegalia sin aludir a la insuficiencia adrenocortical, condición *sine qua nom*. Si incluyera su relación con el eje hipofiso-suprarrenal, o, si en vez de la idea de hiperplasia tímica, despertar la funcional de insuficiencia adrenocortical, dis-

minuirían las censuras y quedará más expedito el camino de su estudio.

*Funciones del timo.* En contraste con la incertidumbre en esa cuestión del estado tímico-linfático que había establecido la clínica, nuestros conocimientos se han ampliado considerablemente en muchos aspectos de la fisiología y de la patología del timo.

Su influencia en la linfocitopoyesis está fuera de toda duda. *Jacob Furth* (1944) comprobó que la timectomía previene el desarrollo de una leucemia linfocítica en familias consanguíneas de ratones genéticamente susceptibles a contraer espontáneamente esa enfermedad.

Se acepta que los linfocitos provienen de las células reticulares del timo (*Sainte-Marie y Leblond* 1948). Para la mayoría es la fuente principal de linfocitos y también *Metcalf* (1956) y *Beauvieux* (1963) han comprobado que en los timocitos existe una sustancia que estimula la linfocitopoyesis, la L.S.F. ("lymphocytosis stimulating factor").

*Miller* (1961) comprobó los efectos de la ablación del timo en el momento del nacimiento sobre la linfocitopoyesis y de la inmunogénesis del animal en crecimiento, ocasionando linfocitopenia, incapacidad para presentar reacciones de hipersensibilidad retardada, debilitamiento del poder de rechazamiento de los homoinjertos y disminución del poder de producir anticuerpos contra todos los antígenos; trastornos que se evitan si se injerta subcutáneamente timo en la primera semana.

La timectomía efectuada a cualquier edad se acompaña de una caída de hasta 60-70 por 100 de linfocitos circulantes, hace desaparecer la respuesta linfocítica a los traumatismos, disminuye de modo manifiesto el flujo de linfocitos por el conducto torácico y el peso del bazo y el de los ganglios linfáticos desciende el 25 por 100 (*M. González González*).

La disminución de la capacidad de producir anticuerpos en los roedores recién nacidos timectomizados, no afecta por igual a todas las fracciones de gamma globulina, sino que sus efectos son selectivos, habiendo fracciones que disminuyen, otras que no varían y algunas que aumentan, según comprobaron *Arnason y cols.* (1962), creyéndose que el timo es la fuente principal de YA y de YM (*Zamora*).

Van conociéndose procesos por aplasia o hipoplasia tímica. En la forma linfocitopérrica de la hipogammaglobulinemia, forma Suiza o linfocitoptosis, en la que está perturbada la producción de anticuerpos, la sensibilidad retardada, el rechazo de los homoinjertos y hay falta casi total de linfocitos, el timo es muy pequeño y faltan los linfocitos y los corpúsculos de Hassall. Por el contrario, en la agammaglobulinemia tipo Bruton, faltan la plasmocitopoyesis y la síntesis de inmunoglobulina y de anticuerpos, con un timo normal, linfocitos normales y sensibilidad retardada y rechazo de los homoinjertos casi normales.

*M. Lamy y C. Nezelof* describieron (1964) la "hipoplasia tímica hereditaria" autosómica recesiva que se diferencia de la anterior porque en sangre hay gammaglobulina normal y también el número de plasmocitos es normal.

La enfermedad de Bruton es relativamente benigna, pudiendo combatirse con inmunogammaglobulina. Las otras dos, con caquexia, Muguét, diarreas, erupción cutánea, respuesta negativa a las pruebas alérgicas y terminación mortal cuadro semejante al "wasting disease", descrito en los animales timectomizados nada más nacer.

Otro grupo de enfermos es aquel en que hay aplasia del timo y a la vez de la paratiroides, "enfermedad de *DiGeorge*", en los cuales las manifestaciones que destacan son las de tetania hipoparatiroides, pero hay déficit inmunitario,

mala respuesta a las vacunaciones, déficit de linfocitos y muerte por infecciones respiratorias y otitis repetidas.

También se encuentra atrofia del timo en la "Ataxia telangiectásica" enfermedad autosómica recesiva, en la que, además de las alteraciones motoras y de las telangiectasias, hay déficit de las I G y de la I.A., disminución de las reacciones de hipersensibilidad retardada, linfopenia y atrofia linfoide periférica.

Se ha comprobado hipoplasia del timo en la llamada "degeneración reticular o aplasia congénita" en la que hay déficit de linfocitos y de granulocitos, sobreviniendo la muerte en pocos días.

Hoy se acepta que la inmunoglobulinas —agentes de la respuesta primaria a las agresiones— se forman por los plasmocitos, mientras que las de hipersensibilidad retardada serían organizadas por los linfocitos y el timo.

Para explicar la tolerancia a las proteínas propias, Burnet (1962) ideó que el timo constituye la matriz de grupos de células —clonas— que se trasladan del timo a los ganglios linfáticos y, después de completar allí su desarrollo, producen células con funciones inmunológicas.

Explica la tolerancia a las propias proteínas suponiendo que en un período determinado de su desarrollo —en la vida intrauterina— existen en el timo "clonas prohibidas" grupos de células específicas con funciones inmunológicas que deberían reaccionar contra las albúminas propias; estas clonas son destruidas o eliminadas precisamente por el contacto permanente con estas proteínas propias originándose una selección de clonas, y, durante el resto de la vida ya no habrá reacciones contra las proteínas propias porque los grupos de células que podrían reconocerlas como antígenos han desaparecido. Por el contrario, a partir del nacimiento, cualquier sustancia con capacidad antigénica que

no haya estado en contacto en la vida intrauterina con las células formadoras de anticuerpos, estimula su génesis, ya porque sea extraña, ya porque estuvo aislada de las clonas, por ejemplo la tiroglobulina, la mielina o los espermatozoos. Cuando estos antígenos llamados "inaccesibles" quedan libres, inducen la formación de anticuerpos, llamados "anticuerpos". También cuando las "clonas prohibidas" no son eliminadas, las proteínas propias actuarían como antígenos ocasionando enfermedades por "autoinmurización" o "autoalergia", llamadas por Dausset por "autoagresión".

Los animales que carecen de timo, de linfocitos y de ganglios linfáticos, (por ejemplo el pez brujo) no tienen anticuerpos, ni reacciones inmunitarias, ni rechazan los injertos.

Provocando una linfocitopenia por canalización del conducto torácico, también llegan a tolerarse los injertos en los animales con timo y sistema linfático desarrollado.

Hoy está en plena actualidad la cuestión de la tolerancia inmunológica de los injertos. Se toleran los "isólogos" o "isoinjertos"; se rechazan los "aloinjertos" de otros individuos de la misma especie, y aun más los "xenoinjertos", de distinta especie, salvo cuando se han hecho una timectomía en recién nacido.

Existe tolerancia inmunológica para los injertos tanto en los casos de "Quimera" como en los de gemelos.

En el animal adulto es posible lograr la tolerancia inmunológica con dosis masivas de antígeno, lo que Gras, que no comparte la teoría de Burnet, llamó "inhibición de anticuerpos circulantes por hiperinmunización". Para este compatriota nuestro los antígenos "propios" no despiertan reacción por constituir un estímulo persistente. Los que como la tiroglobulina y los espermatozoos están habitualmente aislados, cuando entran en la circulación dan lugar a respuestas

autoinmunes. También puede llegarse a tolerar un trasplante si se logra superar las respuestas iniciales de rechazo y llegar a un estado de no respuestas inmunitarias con tolerancia persistente del mismo.

Otra cuestión dependiente del timo y que actualmente se la relaciona también con su influencia en la formación de autoanticuerpos, es la de la miastenia grave (M.G.), que en 1901 observó *Carl Weigert* coincidiendo con un timoma. Desde 1939 (*Blalock*) se sabe que cuando en un paciente de MG se extirpa el timoma la miastenia mejora. Esta mejoría también se ha comprobado si se extirpa el timo aunque no exista tumor. En el 70 por 100 de los casos de MG, en la médula del timo hay centros germinativos y células plasmáticas con aspecto de órgano linfático, lo mismo que en otras afecciones por autoalergia (*Simpson-1960*); (*Nastuk —1960—*). *Van der Geld* y colaboradores (1963) comprobaron en el suero de miasténicos anticuerpos contra el músculo estriado y contra los tejidos del timo y del tiroides.

También en ratones con "anemia hemolítica" se ha comprobado anormalmente desarrollada la porción medular del timo, comprobándose en ella centros germinativos y células plasmáticas, que no se encuentran en el timo normal, ofreciendo el aspecto de un órgano linfático y reacciona a los estímulos inmunológicos. También puede presentarse en el hombre anemia hemolítica por autoalergia.

Actualmente se ha comprobado coincidencia con timoma en casos de L.E., poliartritis crónica progresiva, dermatomiositis, miositis, anemia perniciosa, pantocitopenia, púrpura hipergammaglobulinémica, miocarditis y en algunos casos de agammaglobulinemia (*Miller*).

Aunque con menos espectacularidad, también se han puesto en evidencia ac-

tualmente la influencia del timo en el crecimiento y su función como glándula de secreción interna, de cuyo capítulo parecía que había que excluirle.

La respuesta de los ratones recién nacidos timectomizados por *Miller*, confirmada en conejos por nuestro paisano *Dávila*, con la afección llamada "wasting disease" confirma la hipótesis de que el timo participa en el crecimiento general del organismo y en el desarrollo longitudinal de los huesos.

De su función como glándula endocrina, *Halpapp* y *Witt* (1960) investigaron la posible relación entre el timo y las gonadas. La inyección de extracto del timo produce adelanto cada vez más marcado de la maduración sexual y la involución del timo se produce más tempranamente.

Entre las muchas pretendidas hormonas tímicas (timocrescina, de *Asher*, fracción tímica, de *Rowntree*; sustancias tímicas de *Gudernatsh*, o la timohormona de *Bomshov* y *Sladovic*), cuyas acciones parecen inespecíficas, se han tomado en consideración las obtenidas en 1962 por *Hegyeli*, *McLaughlin* y *Szent Györgi*, dos de ellas, la "promina" y la "retina" tienen respectivamente efecto estimulante e inhibitorio sobre la formación de neoplasmas, y la tercera, la "infertina", provoca esterilidad temporal en las ratas adultas y permanente en las infantiles.

No se duda de la correlación del timo con la hipófisis, tiroides, gonadas y suprarrenales. Tanto la HST como el tiroides estimulan el crecimiento del timo. Las gonadas favorecen su involución; en animales castrados el timo es grande. También la corteza suprarrenal favorece la atrofia del timo y la hipoplasia suprarrenal conduce a timomegalia, lo mismo que la enfermedad de Addison. Los esteroides corticales son timolíticos.

A este respecto es de interés destacar la correlación existente entre los siste-

mas timolinfático y el adrenocortical, correspondiente en razón, inversa la hiperplasia de uno con la hipoplasia del otro. *Selye* comprobó que los diversos stress y lo mismo el ACTH producen involución del timo (figura 1) en animales intactos pero no en animales su-

prarrenalectomizados. También comprobó que la cortisona y los foliculoides producen la involución del timo independientemente del estado de la corteza suprarrenal. Estos resultados han permitido un enfoque nuevo al llamado estado tímicolinfático y a su tratamiento.

Reproducido de: *Acta. Pediat. Esp.* 27: 305-314, 316, 1969.