

Exploración por técnicas de imágenes de la glándula tímica en pacientes pediátricos.

Imaging examination of the thymic gland in pediatric patients.

Exame de imagem da glândula tímica em pacientes pediátricos.

Hermes Fundora-Hernández^{I*}, Jesús Rabaza-Pérez^{II}, Sandier Tamayo-Gutiérrez^{III}, Katia Rodríguez-Gutiérrez^{IV}, Evelyn Milagros Antiguas-Valdés^V, Hermidia Ricardo-Pereira^{VI}.

RESUMEN

El timo es un órgano linfático que es responsable de la maduración y procesos de tolerancia central de las células T. El timo experimenta cambios dinámicos mucho más frecuentes en la población pediátrica, razón por la cual los conocimientos tanto de la anatomía como el origen embrionario, así como los hallazgos anatómo-patológicos de la glándula tímica son esenciales para que los radiólogos e inmunólogos realicen un diagnóstico preciso y eviten intervenciones terapéuticas innecesarias. La densidad normal del timo es de tejido blando y bordes lisos. Se han descrito varios signos radiológicos que ayudan a diferenciar a este órgano de una masa de origen mediastinal. La ecografía es una herramienta muy útil en la evaluación del timo en los lactantes y los niños pequeños debido a que carece de radiaciones ionizantes y tiene la capacidad de obtener una imagen en tiempo real. Existen trabajos que definen los valores normales del área de la silueta tímica y el índice tímico medidos por ultrasonografía y calculados para niños cubanos. Sin embargo, existen hallazgos cualitativos a tener en cuenta al interpretar el informe de una sonografía de la glándula tímica como la existencia de hipoplasia tímica, hiperplasia tímica en sus variantes y otras alteraciones cualitativas que podrían presentarse y ser descritas según la habilidad y entrenamiento del operador. Existen otras técnicas de imágenes de gran utilidad al explorar la glándula tímica. Dentro de estas destacan la tomografía axial computarizada, la resonancia magnética y la medicina nuclear.

- ^I Profesor Auxiliar de Inmunología. Programa de Proyección Comunitaria en Inmunología Pediátrica del Municipio Arroyo Naranjo-Policlínico Docente Los Pinos. La Habana, Cuba. ORCID: 0000-0003-1753-7114
- ^{II} Profesor Consultante de Imagenología. Hospital Materno-Infantil Dr Ángel Arturo Aballí Arellano. La Habana, Cuba. ORCID: 0000-0003-0811-1461
- ^{III} Médico Especialista en Inmunología. Programa de Proyección Comunitaria en Inmunología Pediátrica del Municipio Arroyo Naranjo-Policlínico Docente Los Pinos. La Habana, Cuba. ORCID: 0000-0001-6567-4784
- ^{IV} Médico Especialista en Imagenología. Hospital Materno-Infantil Dr Ángel Arturo Aballí Arellano. La Habana, Cuba. ORCID: 0000-0001-9221-9517
- ^V Médico Especialista en Inmunología. Hospital Materno-Infantil Dr Ángel Arturo Aballí Arellano. La Habana, Cuba. ORCID: 0000-0001-6566-9811
- ^{VI} Médico Especialista en Laboratorio Clínico. Programa de Proyección Comunitaria en Inmunología Pediátrica del Municipio Arroyo Naranjo-Policlínico Docente Los Pinos. La Habana, Cuba. ORCID: 0000-0001-5260-4648.

Recibido: 1 de diciembre de 2022

Aceptado: 6 de enero de 2023

Correspondencia:

Hermes Fundora-Hernández
hermesfundorah@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Fundora-Hernández H, Rabaza-Pérez J, Tamayo-Gutiérrez S, Rodríguez-Gutiérrez K, Antiguas-Valdés EM, et al. Exploración por técnicas de imágenes de la glándula tímica en pacientes pediátricos. UO Medical Affairs. 2023; 2(1): 40-47.

Palabras clave: ultrasonografía, sistema respiratorio, síndromes de inmunodeficiencias, imágenes, timo.

ABSTRACT

Thymus is a lymphatic organ that is responsible for the maturation and central tolerance processes of T cells. Thymus undergoes much more frequent dynamic changes in the pediatric population, which is why knowledge of both anatomy and embryonic origin thus as the pathoanatomical findings of the thymic gland are essential for radiologist and immunologist to make an accurate diagnosis and avoid unnecessary therapeutic interventions. The normal density of the thymus is soft tissue and smooth edges. Several radiological signs have been described that help differentiate this organ from a mass of mediastinal origin. Ultrasound is a very useful tool in the evaluation of the thymus in infants and young children because it lacks ionizing radiation and has the ability to obtain and image in real time. There are works that define the normal values of the thymic index measured by ultrasonography and calculated for Cuban children. However, there are qualitative findings to take into account when interpreting the report of a sonography of the thymic gland, such as the existence of thymic hypoplasia, thymic hyperplasia in its variants and other qualitative alterations that could occur and be described according to the ability and operator training. There are other imaging techniques that are very useful when exploring the thymic gland. Among these, computed axial tomography, magnetic resonance imaging and nuclear medicine stand out.

Key words: ultrasonography, respiratory system, immunodeficiency syndromes, imaging, thymus.

RESUMO

O timo é um órgão linfático responsável pelos processos de maturação e tolerância central das células T. O timo sofre alterações dinâmicas muito mais frequentes na população pediátrica, razão pela qual o conhecimento tanto da anatomia e origem embrionária quanto da anatomia achados patológicos da glândula tímica são essenciais para que ra-

diologistas e imunologistas façam um diagnóstico preciso e evitem intervenções terapêuticas desnecessárias. A densidade normal do timo é de tecido mole e bordas lisas. Vários sinais radiológicos têm sido descritos que ajudam a diferenciar esse órgão de uma massa de origem mediastinal. A ultrasonografia é uma ferramenta muito útil na avaliação do timo em lactentes e crianças pequenas, pois não possui radiação ionizante e tem a capacidade de obter uma imagem em tempo real. Existem trabalhos que definem os valores normais da área da silhueta tímica e do índice tímico medido por ultrasonografia e calculado para crianças cubanas. No entanto, existem achados qualitativos a ter em conta na interpretação do laudo de uma ultrasonografia da glândula tímica, como a existência de hipoplasia tímica, hiperplasia tímica em suas variantes e outras alterações qualitativas que podem ser apresentadas e descritas de acordo com a habilidade e treinamento da operadora. Existem outras técnicas de imagem que são muito úteis na exploração da glândula tímica. Dentre elas, destacam-se a tomografia axial computadorizada, a ressonância magnética e a medicina nuclear.

Palavras chave: ultrasonografia, sistema respiratório, síndromes de imunodeficiência, imagens, timo.

El término inmunidad hace referencia a la protección frente a la enfermedad y, de forma más específica, frente a la enfermedad infecciosa. Las células y las moléculas responsables de la inmunidad constituyen parte del sistema inmunitario, y a su respuesta conjunta y coordinada frente a la introducción de sustancias extrañas al organismo se le denomina respuesta inmunitaria. La función fisiológica mayormente descrita para el sistema inmunitario es la homeostasis a través de la defensa contra los microorganismos infecciosos y células tumorales. Sin embargo, sustancias extrañas no infecciosas pueden desencadenar respuestas inmunitarias, incluso elementos propios, dañados o envejecidos. De ahí que la respuesta inmunitaria sea importante también en la regulación y control de respuestas autoinmunitarias y alérgicas, en la inmunovigilancia del cáncer, así como en la repa-

ración histórica. Por tanto la función más descriptiva y representativa de la respuesta inmune a la luz de los conocimientos actuales es el mantenimiento de la homeostasia o equilibrio interno^(1,2).

El timo es un órgano linfático central responsable de la maduración y procesos de tolerancia central de las células T. Es el primero de los órganos linfoides en formarse y crece considerablemente en la infancia. Alcanza el peso máximo en la pubertad y gradualmente se reemplaza por grasa e involuciona con la edad. La atrofia fibrograsa ocurre más rápidamente en hombres adultos jóvenes que en las mujeres. Se ha demostrado que la glándula tímica puede volver a crecer en cualquier momento de la vida, hecho éste descrito con mayor frecuencia después de períodos de estrés. El timo experimenta cambios dinámicos mucho más frecuentes en la población pediátrica, razón por la cual los conocimientos tanto de la anatomía como el origen embrionario, así como los hallazgos anatómo-patológicos de la glándula tímica son esenciales para que los radiólogos e inmunólogos realicen un diagnóstico preciso y eviten intervenciones terapéuticas innecesarias^(2,3).

Desde el punto de vista histológico cuando nos referimos a las células estromales tímicas estamos describiendo a un conjunto de células con funciones importantes dentro del estroma tímico. Este grupo incluye a las células epiteliales tímicas, las células dendríticas, los macrófagos, los fibroblastos, las células endoteliales vasculares y las células del tejido conectivo que forman una matriz extracelular. La estructura formada por las células del estroma tímico es similar a una red y la misma regula el desarrollo, la diferenciación, la maduración, la migración de los timocitos y las células T funcionales. Las células epiteliales tímicas tanto corticales como medulares son morfológica y funcionalmente distintas y median diferentes funciones durante los procesos del desarrollo de las células T. Las células epiteliales tímicas corticales son primordiales para poder comprometer a los precursores de timocitos tempranos en el linaje de células T e inducir una selección positiva de las mismas que resulte en células T diversas y funcionalmente distintas mediante sistemas de procesamiento de antígenos únicos y subunidades de proteasoma específicas de la glándula

tímica. Mientras esto ocurre, las células epiteliales tímicas de la médula regulan la migración de timocitos seleccionados positivamente desde la corteza hasta la médula a través de quimiocinas y también son cruciales para mantener la tolerancia de las células T, a través de la expresión ectópica de antígenos restringidos a tejidos periféricos como antígenos de los islotes pancreáticos, antígenos de mielina y antígenos tiroideos por citar algunos. Por tanto las interacciones entre las células epiteliales tímicas corticales y medulares y los timocitos en desarrollo son necesarias para garantizar un repertorio de células T autotolerante y funcional⁽⁴⁾.

La glándula tímica constituye un órgano con una estructura altamente compleja. Como tal, se encuentra constantemente sometido a estrés agudo y a ciclos de regeneración. Además de esta capacidad regenerativa, la cual es utilizada como diana de inmunoterapias con la finalidad de reconstituir las funciones de este órgano, el timo sufre también una involución relacionada con la edad, proceso este que incluye tanto reducciones de la masa tímica, pérdida de estructura, así como desorganización de la misma. El timo también es un órgano extremadamente sensible a las agresiones que incluyen las infecciones, el estrés y las terapias citorreductoras⁽⁴⁾.

Imagenología convencional: En las radiografías de tórax en vista anteroposterior de lactantes y niños pequeños, el timo es sorprendentemente grande, pero difícil de diferenciar de la silueta cardiaca, principalmente cuando sus bordes coinciden de forma continua y simétrica, lo cual se ha nombrado en el argot imagenológico como silueta cardiotímica. El timo por lo general tiene los bordes lisos y permanece visible en la radiografía de tórax hasta los tres años de edad, aproximadamente. Sin embargo, son frecuentes las ocasionales asimetrías lobares bilaterales que permiten realizar su identificación radiográfica hasta la edad de seis u ocho años⁽⁵⁾.

La densidad normal del timo es de tejido blando y bordes lisos. Se han descrito varios signos radiológicos que ayudan a diferenciar a este órgano de una masa de origen mediastinal. *El signo de la vela tímica* se observa como una extensión triangular lateralmente del timo normal. El lóbulo

derecho del timo tiene un margen lateral convexo y el borde inferior recto queda delimitado por la fístula menor que le ofrece el aspecto de vela. Los reflejos anteriores de las costillas producen un contorno ondulado del timo conocido como el *signo de la onda del timo* o *signo de la ola tímica*. No tiene efecto de masa sobre las estructuras vasculares o las vías respiratorias. El margen inferior del timo se fusiona con el margen de la silueta cardíaca, produciendo el *signo de la muesca*^(2,5).

La ecografía es una herramienta muy útil en la evaluación del timo en los lactantes y los niños pequeños debido a que carece de radiaciones ionizantes y tiene la capacidad de obtener una imagen en tiempo real. Incluso cuando el timo ya no se identifica en la radiografía, puede ser visible mediante ultrasonidos hasta los 6 u 8 años de edad. El transductor lineal de alta frecuencia, es el que proporciona una mejor imagen en la población neonatal y los transductores de frecuencias más bajas son utilizados en los niños de mayor edad. Una gran variedad de abordajes se pueden utilizar en el lactante incluyendo subxifoideo, paraesternal, supraesternal, y transcostal. Sin embargo, con la osificación del manubrio esternal, los abordajes transternal en menores de 6 meses y paraesternal en menores de 8 años son los que ofrecen una mejor ventana acústica⁽⁵⁾.

En el recién nacido y el niño pequeño, el timo tiene un aspecto ecográfico característico, lo que permite distinguir tejido tímico ectópico, accesorio, así como anomalías congénitas o del desarrollo (prolongaciones lobares o agenesias lobares) y variantes de la normalidad (asimetrías lobares de dimensiones unilaterales o bilaterales). Se caracteriza por una ecogenicidad heterogénea, pero uniforme de baja ecogenicidad y predominantemente algo hipoeoico en relación con el hígado, el tiroides y el bazo, con focos hiperecogénicos puntiformes y lineales secundarios a la grasa presente que le confieren un patrón «en cielo estrellado» de densidades relativas; y mayor evidencia cuando se considera como timo graso debido a un mayor contenido graso del mismo que puede ser identificado en portadores menores de ocho años⁽⁵⁾.

Con la edad adulta el timo se vuelve más homogéneo, ecogénico debido a un mayor conte-

nido en grasa, así como de menores dimensiones aunque aún manteniendo funciones residuales. El contorno tímico debe ser liso debido a la cápsula que rodea cada lóbulo y no produce compresión de las estructuras adyacentes. Durante su evaluación en tiempo real, el timo debe cambiar de forma en respuesta al movimiento respiratorio y cardíaco reflejando su naturaleza suave y flexible, que ayuda a diferenciarlo de una masa mediastínica, además de su configuración tisular cuando está asociado a alteraciones inherentes al órgano (quistes, ectopias, entre otras), y cuando está asociado a afectaciones secundaria (leucemia, histiocitosis de células de Langerhans, hiperplasia linfóide o foliular, entre otras). Por esta razón, la ecografía puede ser utilizada en niños muy pequeños en la evaluación de masas tímicas y como guía en la realización de biopsias a este nivel⁽⁵⁻⁷⁾.

En la ecografía, el timo parece homogéneo con una ecotextura similar a la del hígado pero menor que la del músculo y muestra múltiples focos o hebras ecogénicas. Estos focos hipercoicos dan una apariencia de cielo estrellado y ayudan a identificar el tejido tímico. La apariencia ecográfica característica también es útil para identificar variantes anatómicas normales como la extensión cervical o retrocava del timo. Se puede observar que la forma del timo varía con los movimientos cardíacos y respiratorios en la ecografía en tiempo real, y este hallazgo ayuda a diferenciarlo de los tumores sólidos y las enfermedades infiltrativas⁽³⁾.

La ecografía también ayuda a identificar la naturaleza sólida o quística de una masa tímica sospechosa y la presencia de grasa o calcificación en su interior. También es útil para la aspiración guiada por imágenes o biopsias de masas tímicas. Al ser una modalidad de bajo costo, portátil y fácilmente disponible sin radiación ionizante, la ecografía es útil como investigación de primera línea para la evaluación de la sospecha de patología tímica^(2,8,9).

Las lesiones tímicas pueden verse en trastornos sistémicos o como parte de la manifestación de entidades nosológicas específicas, como la miastenia gravis, en el caso de las enfermedades autoinmunes e inmunodeficiencias como la inmunodeficiencia transitoria del lactante. Sin embargo, la mayoría de las lesiones tímicas se observan como

hallazgos incidentales mientras se obtienen imágenes por otras causas. Los trastornos descritos en timos pequeños son: fisiológico, involución relacionada a la edad, atrofia relacionada con el tratamiento, timo ectópico, trastornos de inmunodeficiencias, hipoplasia y aplasia^(2,9).

Cuando el timo de tamaño normal disminuye en respuesta a cualquier estrés, como por ejemplo en la sepsis, en una cirugía mayor, o durante el uso de esteroides u otros inmunosupresores, se conoce como atrofia tímica. Por lo general, es transitorio y el timo y su tamaño vuelven a la normalidad después de que se resuelve el estrés. El timo puede disminuir de tamaño hasta un 40 % de su volumen original, variando según la severidad y duración del estrés^(4,10).

La hipoplasia y aplasia tímicas indican un timo pequeño o ausente, visto en inmunodeficiencias primarias. Estos términos se utilizan más comúnmente con el síndrome de DiGeorge. Las inmunodeficiencias con anomalías de células T, como la ataxia telangiectasia o la inmunodeficiencia combinada grave, también se asocian con aplasia o displasia tímica⁽¹¹⁾. Existen varias notificaciones de autores cubanos de la presencia de hipoplasia tímica como causa o consecuencia de inmunodeficiencia celular secundaria dentro de la cual la desnutrición proteico-energética desempeña un importante papel^(12,13).

Desde el punto de vista histológico existen dos patrones de hiperplasia tímica: hiperplasia verdadera e hiperplasia linfoide (folicular). La hiperplasia tímica verdadera se caracteriza por un timo agrandado que conserva su estructura organizada. En estos casos la forma de la glándula tímica puede cambiar de bilobulada a ovalada. Este hallazgo es frecuente en pacientes que se recuperan de un estrés reciente, como por ejemplo de procesos infecciosos agudos, terapias con corticosteroides, radioterapia, quimioterapia, cirugía mayor y quemaduras. El timo sufre atrofia en respuesta al estrés; sin embargo, puede aumentar a su tamaño original dentro de los 9 meses e incluso puede aumentar de tamaño al 50 % o más. Lo antes descrito se conoce como hiperplasia de rebote y se observa comúnmente en la población pediátrica. La hiperplasia verdadera también se puede observar en pacientes

con trastornos sistémicos como hipertiroidismo, sarcoidosis o aplasia pura de glóbulos rojos^(2,8).

La hiperplasia linfoide (folicular) se caracteriza por un aumento en el número de folículos linfoides y no siempre puede estar asociada con el agrandamiento del timo. Se asocia con trastornos mediados inmunológicamente, incluida la miastenia gravis, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerodermia, vasculitis, tirotoxicosis y enfermedad de Graves^{2,8}.

En la hiperplasia de rebote del timo hay un agrandamiento simétrico difuso de este órgano, con un contorno suave y vasos normales. Por su parte, la neoplasia tímica se presenta como una masa focal de contorno nodular, realce de contraste y apariencia heterogénea con áreas de necrosis o calcificación^{2,14}.

El timo desempeña un papel importante en la función del sistema histiomonocitario, siendo considerado órgano central de la inmunidad celular, pero con su involución se hace menos eficiente con la edad, y también puede dañarse con ciertos tratamientos médicos⁽¹⁵⁾. Teniendo en cuenta esto, la medición del área de esta glándula podría permitir, de una forma indirecta, evaluar la integridad del sistema inmune celular⁽¹⁶⁾. No existen hasta el momento notificaciones en la literatura médica y científica publicada en el campo de la Inmunología acerca de intentos de relacionar las dimensiones medidas por ecografía de la glándula tímica con los estudios de respuesta inmune celular a través de citometría de flujo utilizando marcadores de superficie de células T, tanto vírgenes como maduras. En el Departamento de Inmunogenética del Centro Nacional de Genética Médica de Cuba se realizan investigaciones al respecto (Sotomayor F y cols, comunicación personal).

Según la determinación de las dimensiones de esta glándula a través de ultrasonografía se puede precisar si estamos en presencia de hipoplasia (leve, moderada o severa), hiperplasia o timo de tamaño normal. Desde el año 1842 Menkel había descrito la atrofia tímica consecutiva a la malnutrición proteico-energética, este hallazgo fue descrito por Beisel en el año 1992 en su trabajo titulado *Historic of nutritional immunology, introduction and overview*; época en la cual se desarrolla el

interés por la Inmunología nutricional⁽¹⁷⁾. Desde la década de 1990 existen notificaciones acerca de la medición del tamaño del timo de forma rápida, económica y no traumática a través del uso de la ultrasonografía^(18,19).

En épocas posteriores estas mediciones permitieron evaluar los cambios en las dimensiones del timo posteriores al uso de inmunomoduladores, donde destacan los resultados de autores cubanos como Christian L y Rabassa J⁽¹²⁾. En el año 1996 Hasselbach y colaboradores en su estudio con 12 infantes fallecidos, determinaron el cálculo del índice tímico por ecografía y lo compararon con el volumen real y el peso del timo siendo la correlación aceptable⁽¹⁹⁾.

En el año 2004, Rabaza y colaboradores publicaron los resultados de la evaluación sonográfica del timo en niños sanos. En dicho trabajo de investigación llegaron a conclusiones como:

no existen diferencias en las mediciones de ambos lóbulos tímicos; no existen diferencias en las me-

diciones de ambos lóbulos tímicos en cuanto al sexo; existen variaciones en el volumen tímico global –dadas por las fluctuaciones de su configuración secundarias a las etapas de respiración y a las fases del ciclo cardiaco–, ya que este órgano por sus características anatómicas, por ser bilobulado, y encontrarse entre los grandes vasos y la pared anterior del tórax sigue los movimientos dinámicos de los órganos mediastínicos; existen variaciones con respecto al volumen dado posiblemente por las diferencias para las distintas edades en los valores medios de la profundidad, resultados que sugieren que el aumento sucesivo de este órgano con la edad ocurre a expensas de la profundidad⁽¹³⁾.

También en el citado trabajo de Rabaza J y colaboradores se definieron por vez primera los valores normales de la silueta tímica y el índice tímico medidos por ultrasonografía y calculados para niños cubanos⁽¹³⁾. Estos valores normales así como otros parámetros que deben ser tenidos en cuenta du-

Tabla 1. Parámetros tímicos y otras características exploradas a través de sonografía que deben ser tomadas en cuenta en pacientes pediátricos.

Característica	Rango de normalidad
Área de la silueta tímica ¹³	1218 ± 207.4 mm ² (1010.6 – 1425.4 mm ²)
Índice tímico (área tímica x 100)/1218 ¹³	82.97 – 117.03 %
Otras características que deben ser exploradas a través de la sonografía tímica	
Configuración tímica atípica	
Localización atípica del timo	
Extensiones lobares y extensiones del timo	
Existencia de timos ectópicos en localizaciones desde el cuello hasta el diafragma	
Variantes anatómicas asociadas con el timo convencional	
Agenesias	
Tumores primarios y secundarios	
Quistes	
Malformaciones vasculares y linfangiomas	

Rabaza J y cols.

rante la exploración sonográfica de la glándula tímica pueden ser consultados en la **tabla 1**.

Exploración de la glándula tímica a través de otras técnicas de imágenes diferentes de la radiografía de tórax convencional y de la sonografía:

Existen otras técnicas de imágenes de gran utilidad a la hora de explorar la glándula tímica. Dentro de estas destacan la tomografía axial computarizada, la resonancia magnética y la medicina nuclear.

Tomografía Axial Computarizada (TAC): La TAC proporciona una excelente visualización del timo y así como de sus posibles alteraciones patológicas. No obstante, debido a que es una técnica que emite radiaciones, la misma debe ser utilizada con precaución. La glándula tímica es visible en la mayoría de los pacientes hasta los 30 años de edad utilizando esta técnica de imágenes. La apariencia tomográfica del timo es la de una estructura homogénea cuyo coeficiente de atenuación disminuye a medida que aumenta la edad del sujeto evaluado debido al reemplazo del parénquima tímico por tejido graso⁽²⁰⁾.

Resonancia Magnética (RM): La RM es una técnica de imágenes de mayor costo económico. Además el tiempo de duración del estudio es mayor y requiere de manera variable del uso de sedación del paciente. Por las razones antes citadas la RM no suele ser la técnica de elección inicial en la evaluación de la glándula tímica. En la RM el timo se muestra homogéneo, con una intensidad de señal mayor que la del músculo en las imágenes potenciadas en T1 y de intensidad de señal similar a la de la grasa en las secuencias potenciadas en T2⁽²⁰⁾.

Medicina Nuclear (MN): En la exploración tímica a través de MN en pacientes jóvenes, el timo es bilobulado y su morfología se observa en punta de flecha, además muestra avidéz por la fluorodeoxiglucosa. El grado de absorción de la fluorodeoxiglucosa es muy variable entre los individuos normales, pero disminuye de manera típica con la edad y aumenta en pacientes con rebote tímico hiperplásico o algunas enfermedades como el linfoma. Una captación muy intensa o heterogénea en MN nos debe hacer sospechar de una enfermedad del timo o del mediastino anterior⁽²⁰⁾.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Propiedades y generalidades de las respuestas inmunitarias.** Inmunología celular y molecular. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. p. 1-12. Elsevier Saunders. Barcelona 2015. (Consultado en línea: 27 de Agosto de 2022)
2. **Manchanda S, Bhalla AS, Jana M, Gupta AK.** Imaging of the pediatric thymus: Clinico-radiologic approach. *World J Clin Pediatr* 2017; 6 (1): 10-23. doi: <https://doi.org/10.5409/wjcp.v6.i1.10> (Consultado en línea: 27 de agosto de 2022)
3. **Nasseri F, Eftekhari F.** Clinical and radiologic review of the normal and abnormal thymus: pearls and pitfalls. *Radiographics* 2010; 30: 413-428. doi: <https://doi.org/10.1148/rg.302095131> (Consultado en línea: 27 de agosto de 2022)
4. **Duah M, Li L, Shen J, Lan Q, Pan B, Xu K.** Thymus Degeneration and Regeneration. *Frontiers Immunol* 2021; 12: 706244. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.706244> (Consultado en línea: 27 de agosto de 2022)
5. **García Vera C, Romero Novo I, Durán Feliabadalo C, Santos de Vega S, Del Río Carrero B, Gómez Zaragoza C.** El timo, la glándula en la que no pensamos, la clave del diagnóstico. *Presentación Electrónica Educativa.* Sociedad Española de Radiología Médica. Madrid 2018. Disponible en: <https://piper.espacio-seram.com> (Consultado en línea: 27 de agosto de 2022)
6. **Aberrant cervical thymus and the role of ultrasonography:** A case report. *Turkish J Pediatr* 2016; 58: 230-231. Disponible en: <https://www.turkishjournalpediatrics.org> (Consultado en línea: 27 de Agosto de 2022)
7. Riccabona M et al. Ultrasound of the Chest in Children (Mediastinum excluded) *Eur Radiol* 2008;18: 390-399. Disponible en: <https://link.springer.com> (Consultado en línea: 27 de agosto de 2022)
8. **Velardi E, Dudakov JA, van den Brink MR.** Ablación de esteroides sexuales: una estrategia inmunorregenerativa para pacientes inmunocomprometidos. *Trasplante de médula ósea* 2015; 50 (supl 2): S77-81. doi: <https://>

- doi.org/10.1038/bmt.2015.101.173 (Consultado en línea: 27 de agosto de 2022)
9. **Sutherland JS, Goldberg GL, Hammett MV, Uldrich AP, Berzins SP, Heng TS, et al.** Activación de la regeneración tímica en ratones y humanos después del bloqueo de andrógenos. *J Immunol* 2005, 175(4): 2741-53. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.4.2741> (Consultado en línea: 27 de agosto de 2022).
 10. **Ver CS, He C, Bethune MT, Li S, Chick B, Gschweng EH, et al.** Generación de células T maduras a partir de células madre y progenitoras hematopoyéticas humanas en organoides tímicos artificiales. *Métodos nacionales* 2017; 14(5): 521-30. doi: <https://doi.org/10.1038/nmeth.4237> (Consultado en línea: 27 de Agosto de 2022)
 11. **Shukla S, Langley MA, Singh J, Edgar JM, Mohtashami M, Zuniga-Pflucker JC, et al.** Diferenciación de células T progenitoras a partir de células madre hematopoyéticas utilizando Delta_Like-4 y VCAM-1. *Métodos nacionales* 2017; 14(5): 531-8. doi: <https://doi.org/10.1038/nmeth.4258> (Consultado en línea: 27 de Agosto de 2022)
 12. **Christian LC, Rodríguez RM, Rabassa JP, Santamaría ML, Romero JS, González ER.** Efecto de la Biomodulina T sobre el timo en niños con infecciones recurrentes. *Rev Cubana Pediatr* 2000; 72(1): 0-0. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312000000100001. (Consultado en línea: 27 de agosto de 2022)
 13. **Rabassa Pérez J, Christian López L, Martínez A, Romero del Sol JM, Sosa L.** Evaluación sonográfica del timo en niños sanos. Estudio preliminar. *Rev Cubana Pediatr* 2004; 76(3): 0-0. Disponible en: <https://scielo.sld.cu>. (Consultado en línea: 27 de agosto de 2022).
 14. **Kissin CM, Husband JE, Nicholas D, Eversman W.** Benign thymic enlargement in adults after chemotherapy: CT demonstration. *Radiology* 1987; 163:67-70. doi: <https://doi.org/10.1148/radiology.163.1.3823458> (Consultado en línea: 27 de agosto de 2022)
 15. **Piña Loyola C, González Debén Ma, Quiñónez Ceballos A.** Características morfológicas del timo fetal. *Medisur* 2012; 10(1): 72-76 Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180023041013> (Consultado en línea: 27 de agosto de 2022)
 16. **Beisel WR.** Historic of nutritional immunology. Introduction and overview. *J Nutr* 1992; 122(3): 591-596. doi: https://doi.org/10.1093/jn/122.suppl_3.591 (Consultado en línea: 27 de agosto de 2022)
 17. **Hasselbach H, Ersboll AK, Jappesen DL, Nielsen MB.** Thymus size in infants from birth until 24 months of age evaluated by ultrasound. A longitudinal prediction model for the thymic index. *Acta Radiológica* 1999; 40: 1, 41-44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> (Consultado en línea: 27 de agosto de 2022)
 18. **Hasselbach H, Nielsen MB, Jappesen D, Pelarsen JF, Karkov V.** Sonographic measurement of the thymus in infants. *Eur Radiol* 1996; 6:700-3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> (Consultado en línea: 27 de agosto de 2022)
 19. **Cárdenas C, Alberto L, Arias H, Katerin L.** Factores de riesgo asociados a neumonía adquirida en la comunidad, en niños menores de 5 años hospitalizados en el servicio de pediatría del Hospital Vitarte durante el periodo julio 2017-julio 2018. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.14138/1761>. (Consultado en línea: 27 de agosto de 2022)
 20. **García Vera C, Romero Novo I, Durán Feliabadalo C, Santos de Vega S, Del Río Carrero B, Gómez Zaragoza C.** El timo, la glándula en la que no pensamos, la clave del diagnóstico. *Presentación Electrónica Educativa. Sociedad Española de Radiología Médica. Madrid* 2018. Disponible en: <https://piper.espacio-seram.com> (Consultado en línea: 27 de agosto de 2022)