



Enfermedades pediátricas que han pasado a la historia (6). Enfermedades atribuidas erróneamente al timo

M. Zafra Anta*, V.M. García Nieto**

*Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid. Miembro del Grupo de Historia de la Pediatría de la AEP

**Coordinador del Grupo de Historia de la Pediatría de la AEP. Director de Canarias Pediátrica

Generalidades. Apunte histórico. Definiciones

El timo, ubicado en el mediastino anterior, sobre los grandes vasos y el corazón, ha sido uno de los órganos más incomprendidos por la medicina, tanto en anatomía, como en fisiología y en patología. Principalmente, durante el siglo XIX y la primera mitad del XX, se le achacaron innumerables enfermedades sin saber realmente cuál era su papel en fisiología^(1,2). Aquí citaremos como patología falsamente atribuida al timo en esa época al asma tímica, la muerte repentina del lactante y el estado timolinfático. Solo hasta los años 60 del siglo XX, empezó a vislumbrarse su papel primario en inmunología.

Actualmente se sabe que, entre las funciones del timo⁽¹⁻⁴⁾, están las siguientes:

- Es el órgano linfóide primario esencial para el desarrollo de los linfocitos T. Es fundamental en la linfocitopoyesis y la inmunogénesis.
- Controla la función inmunológica de otros órganos linfoides (ganglios, bazo y nódulos).
- Sintetiza la hormona timulina, timopoyetina, factor humoral tímico, timosina y otras sustancias necesarias para la formación de los linfocitos T.
- Actúa como antagonista de la función gonadal durante el desarrollo embrionario.
- Juega un importante papel en la inmunidad del recién nacido pero, también, durante el resto de la vida.

El timo es altamente activo durante el periodo prenatal, alcanza un máximo de actividad a los seis meses de edad y, aunque en proporción disminuye de tamaño en el mediastino, continúa su crecimiento en peso hasta la pubertad. Después de esta etapa, la glándula comienza una involución gradual

fisiológica, llamada “involución natural”, con el consiguiente descenso en la producción de linfocitos y sustitución por grasa, y es representada por pequeños vestigios en el adulto⁽¹⁻⁴⁾. Durante mucho tiempo se había asumido que la funcionalidad del timo adulto era insignificante y que, en consecuencia, el repertorio de linfocitos T se fijaba durante el primer año de vida. En línea con esta asunción, la investigación sobre el timo adulto ha sido escasa. Pese a ello, estudios centrados en diferentes escenarios de linfopenia clínica, han mostrado que el timo adulto no solo es funcional, sino que es capaz de incrementar su función para acelerar la reconstitución inmunológica de los sujetos cuyo sistema inmunitario se ve afectado por diversas razones.

Los principales factores fisiológicos que pueden provocar una involución o hipoplasia del timo generalmente se presentan a causa de cambios hormonales relacionados con la pubertad, el embarazo y el envejecimiento. Las situaciones patológicas más comunes que provocan la atrofia del timo son: el estrés intenso (principalmente, en ratones), la deficiencia de zinc, la administración de IL-1, de dosis altas de glucocorticoides y de esteroides gonadales, la liberación de endotoxinas, la desnutrición, las infecciones graves, las radiaciones ionizantes y la septicemia.

Etimología

La etimología de timo procede del griego y del Antiguo Egipto. En Egipto, parece que se llamaba así a este órgano porque *timus* significa “excrecencia verrugosa”, dado el parecido macroscópico de su tejido con la forma de la planta del tomillo (*thimus vulgaris*), de apreciadas propiedades aromáticas y terapéuticas entonces. En la antigüedad, el tomillo se utilizaba como aromatizador, “purificador del aire durante las epidemias, para los males de pecho, con uso culinario, con la carne y quesos”. Esta planta se quemaba en Grecia

en las ofrendas a los dioses; se ha utilizado en entierros y embalsamamientos. En Grecia, *θύμος* (*thumos*) es “humo, espíritu”. Algunas escuelas médicas griegas creían que el timo era el asiento del alma y también creían que era el órgano del coraje^(1,3). En latín, se llamaba “*animella*”, ya que procedía del griego *anima* (ἄνεμος -anemos), que significa “viento-soplo”, concepto de lenguas semíticas donde hay relación entre estar vivo y la respiración. El alma es el “soplo de la vida”.

La primera referencia escrita sobre el timo que ha llegado a nosotros es de Rufo de Éfeso (98-117 d.c.), que pensaba que habían sido los antiguos egipcios los descubridores de este órgano. Este autor fue médico anatomista, cirujano, muy respetado y ampliamente citado por Galeno, así como por autores árabes, bizantinos y por la medicina medieval. Galeno de Pérgamo (129-201 d.c.), famoso médico, cirujano, anatomista y filósofo griego en el Imperio romano, señaló que el tamaño del timo cambiaba a lo largo de la vida^(1,4). Si bien, Galeno diseccionó animales, cerdos y monos, no diseccionó cadáveres, lo cual estaba prohibido en el mundo grecorromano. El timo durante casi dos milenios siguió siendo un gran desconocido, “un órgano de misterio”.

Con respecto a su función, Galeno atribuyó al timo un papel de purificación del sistema nervioso. Andrés Vesalio (1514-1564) escribió que se trataba de un cojín de protección torácica. Hacia 1700, se le atribuía un papel indirecto en la unión pulmonar fetal-neonatal, de tal modo que llenaría el espacio que posteriormente ocuparían los pulmones del lactante en crecimiento.

El primer tratado científico sobre el timo fue realizado por William Hewson (1739-1774), cirujano, anatomista y fisiólogo británico, uno de los padres de la hematología, por cuanto aisló la fibrina, estudió los vasos linfáticos y su función en animales y formuló la hipótesis de los linfáticos en humanos. Describió la evolución del tamaño del timo a lo largo de la vida (en perros y terneros), verificando las observaciones de Galeno. Llegó a la conclusión de que el timo formaba parte del sistema linfático, describiendo células presentes en el parénquima linfático y un entramado de túbulos que lo interconectaba con otros tejidos linfáticos⁽²⁾.

Ya en el siglo XIX, Astley Cooper (1768-1841), cirujano y anatomista inglés, publicó *Anatomy of the Thymus Gland* (1832) “la anatomía del timo”, un texto corto con solo tres páginas dedicadas a su patología. Subraya la variación del tamaño a lo largo de la infancia. Refiere que una función importante debe ser realizada por “un órgano... tan grande... y que segrega abundantemente... no puedo suscribir la opinión... [que] esta glándula está diseñada simplemente para llenar un espacio que los pulmones... pueden estar destinados a ocupar”. John Simon (1816-1904), médico inglés, cirujano, funcionario de sanidad y salud pública-higiene (referencia en red <https://historiadelamedicina.wordpress>), publicó un ensayo histórico sobre la estructura y función del timo pero que, apenas, ofrecía nuevas observaciones respecto a las de Cooper.

Arthur Hill Hassall (1817-1894) fue médico, reformador sanitario, naturalista y microscopista inglés, conocido por su trabajo en salud pública y en la seguridad de los alimentos. Describió en 1849 los corpúsculos de células epiteliales concéntricas, luego conocidos como corpúsculos de Hassall, que diferenciaban al timo de otras estructuras linfáticas (Hassall

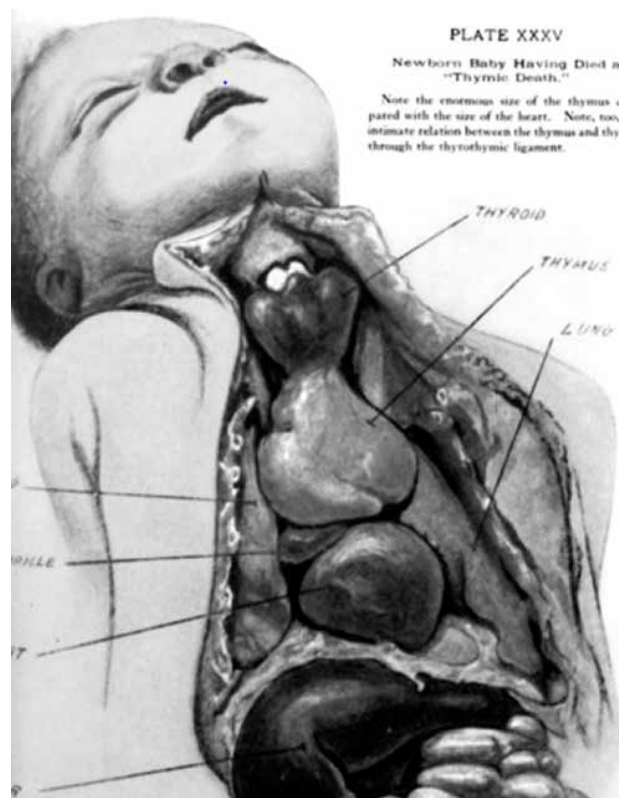


Figura 1. Muerte inesperada de un neonato atribuido erróneamente a hipertrofia tímica. Crotti A. The thymus gland. En: Crotti A, ed. Thyroid and thymus. Philadelphia: Lea & Febiger, 1922. p. 607-693.

AH. *The Microscopic Anatomy of The Human Body in Health and Disease*. Samuel Highly, London, 1849).

El timo: ¿un órgano vestigial, sin función? Primer concepto erróneo del siglo XIX

Durante el XIX apenas se avanzó en cuanto al conocimiento de la función del timo. Quizá, con esto, se generalizó que el timo no cumplía ningún propósito útil. Incluso muchos autores lo consideraban un órgano vestigial, idea sustentada, además, por su atrofia progresiva durante la vida. En 1893, Robert Wiedersheim (1848-1923), anatomista alemán, fue famoso por publicar *The Structure of Man*, un libro sobre la anatomía humana y su relevancia para la historia evolutiva del hombre, en línea con algunas propuestas iniciales de Darwin⁽⁵⁾. Este libro contiene una lista de 86 órganos humanos que consideraba vestigiales, o como explicó el mismo Wiedersheim: “Los órganos que se han vuelto completamente o en parte sin función, algunos aparecen en el embrión solo, otros presentes durante la vida de manera constante o inconstante, (por lo que) se pueden llamar justamente vestigiales”, como los músculos de la oreja, el apéndice, el coxis, etc. Erróneamente, se creyeron que eran puramente vestigiales: la glándula pineal, el timo y la glándula pituitaria. Esos órganos que “habían perdido sus funciones obvias y originales”, más tarde resultaron haber conservado funciones que no podían haber sido reconocidas antes del descubrimiento de las hormonas o de muchas de las funciones y tejidos del sistema inmune.

No conociéndose su función, el siguiente paso vino rodado. A finales del XIX, empezó a generalizarse la suposición de que la hipertrofia o hiperplasia del timo se asociaba a multitud de enfermedades. Ello se extendió hasta bien avanzado el siglo XX.

Asma tímica o asma de Kopp. El término asma procede del griego *"asthmainein"*, estar sofocado. Durante muchos siglos, también durante el XIX, fue adoptada como sinónimo de sofocación. Actualmente, la palabra asma se utiliza para designar una forma concreta de disnea paroxística. Johann Heinrich Kopp (1777-1858), médico alemán, con especial dedicación a la medicina forense, en Heildeberg (1829) describió el concepto de *"asma thymicum"*, asma del timo, laringitis estridulosa, laringoespasma o laringitis, por compresión de la vía aérea por un timo de gran tamaño⁽⁶⁾.

Casi desde el principio, hubo detractores a este concepto de "asma tímico", si bien, fueron poco escuchados. En 1842, Charles A. Lee, médico estadounidense, no encontró alteraciones en el tamaño del timo en las autopsias. En el libro publicado en 1858, el médico alemán Alexander Friedleben (1819-1878) concluía que, a pesar del tamaño, el timo no parecía estar en relación con la asfixia. Friedleben en 1858 declaró que "No hay asma tímico".

Muerte repentina de lactantes, atribuida a la hipertrofia del timo (Fig. 1). Rudolf Virchow (1821-1902), médico, patólogo, fundador de la patología celular y político alemán (<https://www.historiadelamedicina.org/virchow.html>), se refirió al concepto de "asma tímica" y recuperó el antiguo concepto de muerte repentina en el lactante, por compresión. Este concepto se había enunciado por primera vez por el médico renacentista Platter (el timo como responsable de la muerte inesperada del lactante). El anatomista suizo y profesor en Basilea, Félix Platter (1536-1614), fue el primero en hacer responsable al timo de la muerte inesperada del neonato pero, durante cientos de años, no se tuvo esto en cuenta^(1,2).

Resulta curioso hacer notar cómo, a lo largo del Renacimiento, se puso en cuestión todo el saber clásico, pero durante cientos de años no se pusieron en cuestión afirmaciones del propio Renacimiento. Esto lo recordamos cuando tratamos la clorosis en esta misma revista (Pediatr Integral 2021; XXV (4): 205.e1-205.e7).

Una de las primeras descripciones de la falsa "muerte tímica", incluso sin signos de enfermedad previa, fue realizada por James Reid (1848), citado en Jacobs⁽¹⁾. Es especialmente dramática: "Niño sano... había perecido repentinamente, sin duda en los paroxismos de laringismo".

Aunque muchos patólogos y médicos no encontraron evidencias sólidas, la idea del asma tímico y la muerte por asfixia en relación con el timo, quedó en la mente de muchos científicos durante casi todo el siglo XIX y parte del XX. Se hicieron múltiples publicaciones de casos como, por ejemplo, Goodhart, que en 1879 relató un caso de muerte súbita en un niño de ocho meses de edad en el *British Medical Journal*.

Estatus timolinfático. Surge el concepto de "estatus timolinfático" por parte del médico de Viena, Arnold Paltauf (1860-1893), que hizo dos publicaciones en *Wiener Klinische Wochenschrift* en 1889 y 1890^(7,8). Introdujo el concepto clínico-patológico de *"status thymolymphaticus"* e incluyó la hipertrofia de tejidos linfáticos en las autopsias de algunos

casos de muerte súbita. Con ello, se solaparon los conceptos de patología atribuida al timo, asma tímico, muerte tímica y estatus timo-linfático, lo que tuvo relevancia en la historia de la medicina de entonces⁽⁷⁾. Warren Guntheroth hizo una revisión excelente del tema en 1993⁽⁹⁾.

En 1888, Paul Albert Grawitz, patólogo alemán discípulo de Virchow, ya mencionaba que podía haber una causa en el timo, ganglios linfáticos, aparentemente "constitucional", y que la hiperplasia tímica podía ser secundaria. A lo largo del siglo XIX, al ver que la medicina anatomoclínica no proporcionaba hallazgos en los tejidos en ciertas enfermedades, hubo cierta tendencia a hipotetizar que muchas enfermedades tenían un origen "constitucional" (a veces suponía una especie de regreso a los "humores" de la antigüedad). En el caso de este órgano, se pasó de la creencia en el asma del timo como compresión de la vía aérea a la entidad constitucional del estado tímico-linfático. Paltauf, describió con énfasis el estado tímico-linfático (también conocido como constitución linfática, constitución linfático-clorótica, diátesis linfática, discrasia linfática, hábito linfático, linfatismo, estado linfático, estado tímico y timo-linfático). Quizá, tanto sobrenombre expresaba la gran falta de comprensión de la normalidad y la patología y de su mecanismo fisiopatológico. Este estado parecía deberse a un proceso subyacente productor

to VI		Revista Médica Hondureña		Nº	
Organo de la Asociación Médica Hondureña					
Tegucigalpa, Honduras, Centro América.— Marzo y Abril de 1936					
Director:					
DR. S. PAREDES P.					
Redactores:					
DR. ANTONIO VIDAL		DR. MANUEL LARIOS		DR. GUILLERMO E. DURON	
Secretario de Redacción:			Administrador:		
DR. GABRIEL R. AGUILAR			DR. HENRY D. GUILBERT		
del CALIFICADO					
					Página
SUMARIO					
Página de la Dirección					131
Embarazo tubárico con feto vivo y supervivencia, por el Dr. S. Paredes P.					133
Síndrome de cistitis, por O. M.					135
Hemorragias genitales de la Menopausia, por el Dr. César A. Leoni Iparraquirre					138
Lo que el Médico no debe hacer, por el Dr. R. D. Alduvin					147
Aguja para la localización de cuerpos extraños en la práctica de accidentes del trabajo, por Luis Ramallal					155
Hemorragia. Tratamiento curativo					158
Comentarios sobre la organización de los estudios de medicina en Paris, por Pedro Iglesias Betancourt					161
Tolstoi en la mesa de disección, por el Dr. Juan Marin					162
Revista Quirúrgica, por el Dr. S. Paredes P.					166
Resultados y peligros del tratamiento de la amibiasis. Resumen de la experiencia clínica de 15 años en la Clínica Mayo					169
Precauciones que es necesario tomar después de las inundaciones					170
La reacción pupilar en el diagnóstico del embarazo, por Francisco Morones Alba					172
Reflexiones sobre treinta y ocho casos de pleuresia purulenta, por el Dr. Vignard					173
Etiología de la colitis ulcerosa, por Gallard Monés y Sanjuan P.					176
Estudio sobre la efectividad antielmítica de la leche del higuero en el tratamiento de la tricocefalosis, y su efectividad contra la infección de los ascáridos, por los doctores Fred C. Caldwell y Elfreda L. Caldwell					178
El timo y la muerte repentina en los niños, por el Prof. Martínez Vargas					190
Notas					192

Figura 2. Publicación de Martínez Vargas en 1936 en la Revista Médica Hondureña. Disponible en: <https://www.revistamedicahondurena.hn/assets/Uploads/AG-2-1936-15.pdf>.

del crecimiento del tejido linfoide, tanto a nivel tímico como sistémico. Además, el timo grande y la hiperplasia linfoide generalizada, encontrados en las autopsias de los lactantes que morían repentinamente, se consideró a finales del XIX y principios del XX, como una manifestación de un estado constitucional anormal que predisponía a estos lactantes a morir por causas triviales. Se pensó que el timo pequeño de los niños que habían muerto en el seno de otra enfermedad menos repentina representaba el estado normal. Hacia los años 20-30 del siglo XX, los trabajos de Boyd, Morse y otros^(1,2,8) establecieron el hecho de que había una amplia variación del tamaño del timo.

Este timo pequeño e involucionado sabemos, en estas últimas décadas, que se debe a la propia enfermedad no aguda, pues la glándula es muy sensible a cualquier grado de estrés. El timo grande (normal) ahora se sabe que puede reflejar la falta de estrés asociado a una muerte repentina. De hecho, el timo comienza a involucionar muy rápidamente, tan pronto como 24 horas después del inicio de una enfermedad significativa, como desnutrición o sepsis o el uso de quimioterapia.

Si revisamos la revista *La Medicina de los Niños*, de la cátedra de Pediatría de Barcelona, dirigida por Martínez Vargas (1900-1936)⁽¹⁰⁾, podemos señalar la importancia que se daba en los círculos académicos al timo en el primer tercio del siglo XX en España. La atribución de la hipertrofia tímica a la muerte súbita inesperada del lactante, se consideró incuestionable durante el final del siglo XIX y primeras décadas del XX. Se invocaban la compresión mecánica o vascular o un estímulo nervioso o la producción de una hormona tímica vagotónica. En esa revista se recomendó el tratamiento con curas yódicas, incluso, con radioterapia o quirúrgico de la hipertrofia⁽¹¹⁾ (Muerte repentina por hipertrofia del timo. Laub 1900; 7:223; Simon y D'Oelsnitz 1902; 9:284. Muerte súbita en niños. M. Vargas 1906; 3:243; M. Vargas 1936; 2:65-74) (Fig. 2).

En la revista de Martínez Vargas se hablaba del “timismo”. Estuvo muy en boga, a finales de los años 20 y principios de los 30, el uso de preparaciones tímicas para conseguir el descenso testicular⁽¹¹⁾.

Sobre el estado timolinfático, trató la primera comunicación de un estudio científico presentado por una mujer pediatra en un Congreso Nacional de Pediatría (año 1933, V Congreso Español, Granada), concretamente, por la doctora Gonzala García Delgado (Cuaderno 22. Historia de la Pediatría Española. Comité de Historia de la Pediatría de la Asociación Española de Pediatría, en prensa). Su trabajo se titulaba “Algunas consideraciones y experiencias sobre el timo”, que versaba sobre un estudio hormonal realizado en animales de laboratorio mediante la administración de Prolán® (Bayer). El trabajo de esta doctora es citada por Manuel Suárez Perdiguero (v. más adelante)⁽¹²⁾. Prolán® fue investigado en los años 80 y 90 del siglo XX para uso veterinario. Trataron sobre este tema algunas tesis doctorales, como la de F. Ramos Martín publicada en la prensa científica en 1943: “¿Ejerce el Prolán® un efecto pernicioso sobre las primeras fases del desarrollo del embrión del pollo? Contribución al estudio de las heterotaxias⁽¹³⁾”.

Durante los años 30 y 40 se atribuyó al timo un papel hormonal endocrino mediador, a saber: un sinergismo con la pre-

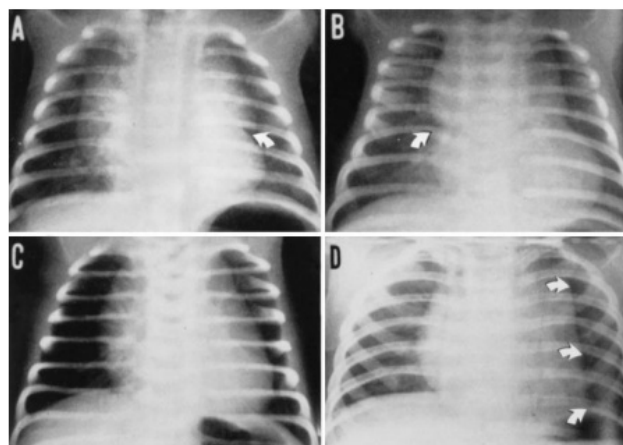


Figura 3. Timo normal. Variantes en la radiología simple. Caffey J. The mediastinum. En: Caffey J, ed. *Pediatric x-ray diagnosis*. Chicago, Ill: Year Book. 1945; 344-5.

hipófisis y un antagonismo sobre las gónadas, como “hechos probados”; como probable, su antagonismo sobre paratiroides, tiroides y suprarrenales; y sinergismo, con el páncreas, sobre el metabolismo hidrocarbonado, sobre el metabolismo calcio-fósforo y la relación de la “atimia experimental” y la espasmofilia⁽¹²⁾.

El estudio médico del timo se ve modificado por el comienzo de los registros de mortalidad, por los inicios de la radiología y la anestesiología. Durante el siglo XIX y principios del XX, el desarrollo del estudio sobre la salud de los niños, su mortalidad y sus causas, junto con el desarrollo de la anestesiología y la radiología, tuvieron un papel esencial en el estudio tímico^(1,2). La atribución de trastornos del timo a la muerte súbita del lactante, proporcionó una cierta absolución social a madres y cuidadoras (y padres) por negligencia o incluso asesinato. El término maltrato infantil no se introdujo hasta avanzado el siglo XX.

Así mismo, el estado tímico-linfático proporcionó una explicación a la muerte de los lactantes y niños que fallecieron durante la anestesia a principios del XX. Esta necesidad de tal explicación no puede obviar el desarrollo de conceptos jurídicos, en los cuales los médicos podían ser responsables de las muertes pediátricas, para no inculparles de un laringospasmo y de otros accidentes anestésicos.

La atribución al timo como culpable de la muerte súbita del lactante, siguió durante gran parte del XX, aunque muchos niños sanos tenían hipertrofia tímica y muchos episodios letales no asociaban hipertrofia tímica.

La radiología desempeñó un papel importante en el manejo diagnóstico del asma del timo y estado tímico-linfático, para mal y para bien (Fig. 3).

Por tanto, si se hacía un diagnóstico erróneo y una atribución de patología a una hipertrofia, que podría ser fisiológica en la mayoría de ocasiones en la edad pediátrica, se abría la puerta a un tratamiento incorrecto. Tras el diagnóstico radiográfico, se defendió a menudo la timentomía (Fig. 4), aunque en los primeros momentos del siglo XX, la mortalidad resultó próxima al 33%, por lo que, afortunadamente no se generalizó.

Debido al supuesto papel del timo en la muerte intraoperatoria por depresión respiratoria refractaria al tratamiento

convencional, otra de las recomendaciones menos extremas tras el diagnóstico radiográfico, fue la de evitar la anestesia “de por vida”. Con la aparición de la radioterapia, dado que el tejido tímico es sensible a la radiación, la radioterapia, se convirtió en el método elegido de tratamiento de los trastornos “timo-linfáticos” de los niños. En 1907, Friedlander informó sobre el primer caso tratado con éxito y, a partir de ese momento, miles de niños fueron radiados de manera “profiláctica”⁽¹⁾. Incluso, varios profesionales abogaron por esa irradiación profiláctica a todos los recién nacidos (Fig. 5).

Sin embargo, con el desarrollo de la radiología pediátrica, se vino a afirmar que un timo normal podría crear una gran sombra en la radiografía de tórax sin mayor implicación clínica. En la primera edición de su libro de texto en 1945, John Caffey (1895-1978), pionero estadounidense en radiología pediátrica, con un texto ampliamente valorado en el mundo médico, proclamó “una relación causal entre la hiperplasia de timo y la muerte súbita inexplicada han sido completamente refutadas... la irradiación del timo... es un procedimiento irracional en todas las edades”⁽²⁾. Además, comenzó a aparecer una incidencia elevada de cáncer de tiroides y leucemia en los pacientes previamente radiados de forma profiláctica e, incluso, de cáncer de mama^(14,15). Creemos que merece la pena recordar el trabajo de Hildreth, et al., que muestra un aumento de casos de cáncer de mama a partir de los 28 años del evento, en un estudio prospectivo realizado en una cohorte de 1.201 mujeres que recibieron radiación para tratar la hipertrofia tímica en el primer año de vida⁽¹⁵⁾. La radiación (una a tres sesiones) la recibieron entre 1926 y 1957, en un condado de Nueva York. La cohorte se comparó con sus hermanas. El riesgo de desarrollar un cáncer de mama tuvo una relación lineal directa con la dosis recibida, dosis-respuesta con un riesgo relativo de 3,48 por 1 gray de radiación (95% de IC, 2,1-6,2) y un riesgo aditivo de 5,7 (95% de IC, 2,9-9,5) por 10⁴ personas/año/por gray. No se observó cáncer de mama en los varones que recibieron radiación.

De hecho en 1974, John Caffey ya había afirmado que “destruir el mito del timo”, fue una de las contribuciones más importantes de la incipiente radiología pediátrica en el campo



Figura 4. Cicatriz tras timentomía. Imagen tomada de: Musser JH, Kelly AOJ, eds. *A handbook of practical treatment*. Philadelphia: Saunders; 1912. p. 215.



Figura 5. Técnica de irradiación tímica para el estado timo-linfático o el asma tímica. Portmann UV, Hays RA. *Diseases of the thymus gland*. En: Portmann UV, ed. *Clinical therapeutic radiology*. Clinton, Mass: Colonial; 1950. p. 204.

de la medicina” y que “la mayoría de los errores que he visto, no son porque no se conozca la enfermedad, sino porque no se sabía que se estaba mirando la normalidad”. Este sentimiento resume brevemente los casi tres cuartos de siglo en los que se suponía la existencia del estado tímico-linfático⁽²⁾. John Caffey fue el radiólogo que señaló en un artículo de referencia histórica, publicado en 1946, la posibilidad diagnóstica del niño maltratado⁽¹⁶⁾.

Pero el timo, por esas fechas, no salió indemne de su posición anatómica. Se encontraba “en medio del camino” de la visualización de las estructuras cardiovasculares. Bajo esta premisa, ya desde la década de 1940, se administraron esteroides a los niños para reducir el tamaño del timo y tener una mejor visualización del corazón y grandes vasos. Afortunadamente, esta práctica clínica no fue defendida por toda la comunidad científica.

A pesar de lo anterior, no todos los hallazgos en el estudio del timo centraban su interés en implicarle como protagonista en determinados cuadros clínicos. La importancia de este órgano y su papel fundamental en el sistema inmune fue descubierto en 1961 por Jacques Miller, mediante la extirpación quirúrgica del timo a ratones de tres días de vida y la observación de la consiguiente deficiencia en la población de linfocitos, que después serían conocidos como T24. Como es sabido, los avances en esta materia, han permitido conocer la función del timo en la maduración de las células T. Múltiples hechos avalan la participación de este órgano en los llamados síndromes de inmunodeficiencias, ya sean congénitas, como en el síndrome de Di George⁽¹⁷⁾, o adquiridas, como la que se produce tras la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Queda, además, por conocer cuál es el papel del timo en el desarrollo de los procesos linfoproliferativos durante la infancia.

Como se ha indicado, puede existir una reducción del tamaño del timo tras quimioterapia, el tratamiento con corticoides sistémicos y en casos de malnutrición. Al terminar el tratamiento o cesar la enfermedad, puede haber un rebote (normalización) del tamaño en los dos meses siguientes al tratamiento, a veces, incluso a los quince meses. También, puede haber rebote en el tratamiento de la artritis reumatoide,

Tabla I. Hitos y cronología sobre la patología atribuida al timo

Año	Hitos en patología atribuida al timo. Cronología
1830	Asma de Kopp <ul style="list-style-type: none"> - Laringoespasma estriduloso - Kopp JH. Denkwürdigkeiten in den ärztlichen praxis. Frankfurt, Germany: Hermann, 1830
1889	Muerte tímica <ul style="list-style-type: none"> - Félix Platter (1536-1614) fue el primero en hacer responsable al timo de la muerte inesperada del neonato - Paltauf (1860-1893) publica en 1889 su artículo, que marcó época, sobre la constitución "linfático-clorótica" o "linfático-tímica" o "estatus linfático" con predisposición a la muerte súbita, sin signos previos aparentes de enfermedad - Entre 1911 y 1924 se atribuyeron, al menos, 2.721 casos de muerte súbita infantil al "status <i>lymfaticus</i>" - McCardie, en Reino Unido (1908), atribuye varios casos de mortalidad bajo anestesia al "estatus linfático". Fallecimiento en niños anestesiados con cloroformo
1907	Tratamiento de la hipertrofia tímica <ul style="list-style-type: none"> - Friedlander (1907) de Cincinnati (EE.UU.) reportó el primer caso tratado con radiación - Cirugía del timo - Mayo (1912) pone en duda atribuir al "status <i>lymfaticus</i>" la mortalidad de niños durante una operación
1939	Tratamiento de los tumores tímicos <ul style="list-style-type: none"> - Blalock (1939) publicó la primera timectomía en un paciente con <i>miastenia gravis</i> - Blalock A, Mason M, Morgan HJ, Riven S. Myasthenia gravis and tumors of the thymic region: Report of a case in which the tumor was removed. <i>Ann Surg.</i> 1939; 110: 544 - Está demostrada la asociación del timo con la <i>miastenia gravis</i>. El timo está íntimamente ligado a la producción del anticuerpo anti-receptor de acetil colina (ACRA) que causa la enfermedad de <i>miastenia gravis</i> - La patología tímica es poco frecuente y debemos diferenciarla en dos grupos: la inherente al órgano (quistes, ectopias, timoma...) y la afectación secundaria (leucemia, histiocitosis de células de Langerhans...)
1961, 1968	Papel del timo en el sistema inmune <ul style="list-style-type: none"> - Jacques Miller (1961) demuestra la importancia del timo en el sistema inmune: timectomía precoz a ratones determina una reducción en el conteo de linfocitos - El timo está implicado en síndromes de inmunodeficiencias, ya sean congénitas, como en el síndrome de Di George, o adquiridas, como en la infección por VIH - Kretschmer R, Say B, Brown D, Rosen FS. Congenital aplasia of the thymus gland (DiGeorge's syndrome). <i>N Engl J Med.</i> 1968; 279: 1295-301 - El timo tiene un papel importante en el desarrollo del sistema inmune en el niño pequeño, pero también en su reconstrucción a lo largo de toda la vida. El timo es un órgano infravalorado en su función

Elaboración propia a partir de las referencias: 1, 2, 6-9, 17 y 19.

neumonía o en el síndrome de Cushing. Esto puede causar dudas diagnósticas sobre si hay recurrencia de una enfermedad, neoplásica especialmente. Este fenómeno ocurre tanto en timo ortotópico como en el ectópico. La hiperplasia tímica verdadera o hiperplasia de rebote es un fenómeno caracterizado por un aumento de tamaño del timo posterior a un factor estresante, como la quimioterapia, la radiación, el tratamiento con corticosteroides, quemaduras o cirugía. La hiperplasia folicular linfóide se asocia a numerosos trastornos crónicos inflamatorios y autoinmunes, principalmente: *miastenia gravis*, enfermedad de Graves, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerodermia y otras afecciones autoinmunes.

Todavía hay mucho que investigar sobre la importancia y el significado de su hipertrofia o el mayor volumen en ciertas condiciones, como ocurre, por ejemplo, en niños alimentados con lactancia materna⁽¹⁸⁾. En la tabla I, se resume la cronología de la patología atribuida al timo.

El timo en radiología, en la actualidad

Los clínicos y los radiólogos deben estar familiarizados con las imágenes normales del timo en la edad pediátrica en la radiografía simple, la ecografía, la tomografía computarizada, la resonancia magnética y la tomografía de positrones, para evitar estudios innecesarios y la ansiedad injustificada en las familias^(20,21) (Tabla II). El tamaño del timo es grande en las primeras edades de la vida, y puede aumentar de tamaño tras ciertas enfermedades.

Comentarios finales

El timo ha sido un órgano de misterio durante muchos siglos. Ha estado siempre en primera línea, para bien y para mal. Se le ha atribuido patología, precisamente por la falta de comprensión de su función. Como órgano, durante la vida del individuo experimenta cambios dinámicos con la edad y con la enfermedad, también nos ha aportado grandes conocimientos y avances en las ciencias de la salud.

Palabras clave

Glándula tímica; Asma tímico; Estatus timolinfático; Muerte súbita del lactante. *Thymus gland; Thymic asthma; Status thymicolymphaticus; Sudden death infant.*

Bibliografía

- Jacobs MT, Frush DP, Donnelly LF. The right place at the wrong time: historical perspective of the relation of the thymus gland and pediatric radiology. *Radiology.* 1999; 210: 11-16.
- Pintado Recarte MO. Estudio ecográfico del timo fetal. Relevancia clínica de la hipoplasia y/o involución tímica fetal en gestantes diabéticas con tratamiento insulínico. Tesis doctoral. Dir León Luis JA. Facultad de Medicina. UCM. 2013. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/22499/1/T34703.pdf>.
- Nishino M, Ashiku SK, Kocher ON, Thurer RL, Boiselle PM, Hatabu H. The thymus: a comprehensive review. *Radiographics.* 2006; 26: 335-48.
- Aster JC, Freedman AS, Rosmarin AG. Normal B and T lymphocyte development. *UpToDate.* 2021.

Tabla II. El timo en los estudios de imagen

Tipo de estudio radiológico	Características de la imagen, según tipo de estudio
Radiología simple de tórax	<p>Densidad radiológica similar a la silueta cardiaca, homogénea. Suele ser de bordes lisos, borde inferior muy bien definido, con el signo de la “muesca”. En la proyección anterosuperior es difícil distinguir el timo de la silueta cardiaca, salvo en el borde inferior. Se localiza en mediastino anterior en la radiografía lateral, que no se suele realizar. En los niños hasta los 3 años, hasta un 5% se aprecia el signo de la “vela tímica”, también el “signo de la ola” por la impresión en los arcos costales anteriores</p> <p>No suele haber efecto de masa sobre otras estructuras mediastínicas. Si lo produce y es inhomogéneo puede sugerir patología: linfoma o histiocitosis de células de Langerhans</p>
Ecografía cervical y torácica	<p>Método inicial de elección en el estudio de masas en cuello y el mediastino en Pediatría. Es homogéneo e hipocóico con líneas o puntos hiperecogénicos (aparición “en cielo estrellado” o en “punto y coma”). Tiene utilidad en el estudio del timo ectópico, como el intratiroideo</p>
Tomografía computarizada	<p>Utilidad en el estudio de masas cervicales y mediastínicas. El contorno, volumen y la densidad de la imagen cambian con la edad. Sus bordes son convexos hasta los tres años, luego se hace más triangular y bilobulado. La atenuación del timo normal disminuye con la edad. En TC, el timo es homogéneo en los <10 años de edad, pero heterogéneo en los >10 años por la involución tímica. El rebote tímico, cuando se produce, tiene las mismas características de imagen que el timo normal</p>
Resonancia magnética	<p>El timo es homogéneo en la resonancia; en T1 es hiperintenso respecto al músculo e hipointenso respecto a la grasa. La intensidad de la señal aumenta con la edad, tanto en T1 como T2, por el contenido graso que se hace mayor. Muy útil en lesiones quísticas. En los tumores puede haber multilobulación, áreas de necrosis y calcificación. En el linfoma puede haber aumento nodular y asimétrico de volumen, con o sin adenopatías</p>
Tomografía de emisión positrones	<p>La captación tímica fisiológica generalmente es de baja intensidad. Combina información funcional y anatómica. Los tumores evidencian hipermetabolismo. El PET puede contribuir a un diagnóstico preciso o a la planificación del tratamiento</p>

Elaboración propia a partir de las referencias: 2, 8, 20 y 21.

5. Wiedersheim, R. (1893) The Structure of Man: An Index to His Past History. Second Edition. Translated by H. and M. Bernard. London: Macmillan and Co. 1895. Disponible en: <https://ia600201.us.archive.org/18/items/structureofmanin00wiediala/structureofmanin00wiediala.pdf>.
6. Kopp JH. Denkwürdigkeiten in den ärztlichen praxis. Frankfurt, Germany: Hermann, 1830. Grover CA, Crawford E. John Caffey: Shaken Infant síndrome. J Emerg Med. 2016 (50): 356-59.
7. Wright JR Jr. A Fresh Look at the History of SIDS. Acad Forensic Pathol. 2017; 7: 146-62.
8. Leonidas JC: The thymus: from past misconception to present recognition. Pediatr Radiol. 1998; 28: 275-82.
9. Guntheroth WG. The thymus, suffocation, and sudden infant death síndrome, social agenda or hubris? Perspect Biol Med. 1993; 37: 2-13.
10. Zafra Anta M, Gorrotxategi Gorrotxategi P. Capítulo: la Medicina de los Niños. Serie: Cuadernos de Historia de la Pediatría Española. Comité de Historia de la Pediatría de la Asociación Española de Pediatría. Cuaderno 21, mayo 2021. La cátedra de pediatría de la Facultad de Medicina de Barcelona. ISBN 978-84-09-30975-7. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-historia/documentos/cuadernos-historia-pediatría-espanola-no-21-catedra-pediatría-facultad-medicina>.
11. Reche Andrés J. La pediatría española a través de la revista “La Medicina de los Niños”, 1900-1936. Tesis de 1980 (copy) y 1981. Universidad Complutense de Madrid. Directores: Diego Gracia Guillén y Agustín Albarracín Teulón. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/52396/1/5309854783.pdf>. Acceso el 28 de julio de 2019.
12. Suárez Perdiguero M. Sobre fisiopatología del timo. Semana médica española. 1941; 11: 155-8.
13. Ramos Martín F. ¿Ejerce el prolán un efecto pernicioso sobre las primeras fases del desarrollo del embrión del pollo? contribución al estudio de las heterotaxias. Rev Clin Esp. 1943; 8: 410-22. Disponible en: (<https://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf-simple&pii=X001425654313718X&r=428>).
14. Shore RE, Woodard E, Hildreth N, Dvoretzky P, Hempelmann L, Pasternack B. Thyroid tumors following thymus irradiation. J Natl Cancer Inst. 1985; 74: 1177-84.
15. Hildreth NG, Shore RE, Dvoretzky PM. The risk of breast cancer after irradiation of the thymus in infancy. N Engl J Med. 1989; 321: 1281-4.
16. Grover CA, Crawford E. John Caffey: Shaken Infant síndrome. J Emerg Med. 2016; 50: 356-59.
17. Kretschmer R, Say B, Brown D, Rosen FS. Congenital aplasia of the thymus gland (DiGeorge’s síndrome). N Engl J Med. 1968; 279: 1295-301.
18. Hasselbalch H, Jeppesen DL, Engelmann MD, Michaelsen KF, Nielsen MB. Decrease thymus size in formula-fed infants compared with breastfed infants. Acta Paediatr. 1996; 85:1029-32.
19. Hughes T. The early history of myasthenia gravis. Neuromuscular Disorders. 2005; 15: 878-86.
20. Wee T, Lee AF, Nadel H, Bray H. The paediatric thymus: recognizing normal and ectopic thymic tissue. Clin Radiol. 2021; 76: 477-87.
21. Hasson D, Schiappacasse G, Alegría J, Silva C. Revisando un órgano olvidado: Evaluación del timo en PET-CT. Rev Arg Radiol. 2020; 84: 55-60.
22. Referencias en red: <https://historiadelamedicina.wordpress.com>. Fresquet JL. Historia de la Ciencia de la Universitat de València, España.