

Casos Clínicos

Hipoplasia De Timo Con Trisomía Del Cromosoma10

Thymus Hypoplasia with chromosome 10 trisomy

Marta Molina LI, Marcos Reillo F, Irene P. Herranz Ch, Estela Ferrando T, Laura M. Núñez M, Marcos Reillo F, Enrique Gómez R.

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital General Universitario de Elche.

Correspondencia:

Marta Molina Llamas

Avenida Hispanoamérica nº 12 Petrer (Alicante, España)

Email: martasantacruz28@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La hipoplasia de timo es una entidad que puede asociarse a múltiples patologías fetales de ahí la importancia de su diagnóstico y su manejo.

Objetivo: Utilidad y métodos de evaluación del timo en la ecografía morfológica y valor de la interpretación del análisis genético de los microarrays.

Caso clínico: Se presenta el caso clínico de una gestante en la que se detecta una glándula tímica hipoplásica utilizando para su medición el índice timo-torácico en un plano de tres vasos. Ante estos hallazgos se realiza una amniocentesis para análisis genético usando la QF-PCR y un análisis ARRAY-CGH.

Resultados: En el análisis de ARRAY-CGH se observa una duplicación patológica en mosaico compatible con una trisomía del cromosoma 10, alteración genética infrecuente de la que se han reportado unos 50 casos en recién nacidos vivos. Esta alteración presenta un rango muy amplio de alteraciones, desde malformaciones graves a niños completamente normales. En los controles posteriores la gestación es normoevolutiva y finaliza en la semana 40 mediante un parto eutócico de inicio espontáneo naciendo un bebé fenotípicamente normal con un timo de menor tamaño del habitual siendo pronto para saber las consecuencias de esta alteración en su inmunidad.

Conclusiones: Por un lado, el timo es una estructura fácil de visualizar en la ecografía morfológica de la semana 20 y su medición mediante el índice timo-torácico nos aporta información útil acerca de posibles patologías fetales. Por otro, tener en cuenta que debemos ser muy cautelosos con la interpretación de resultados de pruebas genéticas cuando éstas no tienen un significado clínico claro.

PALABRAS CLAVE: hipoplasia timo, trisomía cromosoma 10, aplasia tímica, índice timo-torácico.

ABSTRACT

introduction : Thymus hypoplasia can associate many different pathologies so is highly important the diagnosis and the management .

Objective: Utility and methods in the evaluation of the fetal thymus in the morphological ultrasound and interpretation of microarray results.

Clinical case: We present a case of fetal hypoplastic thymus gland in a pregnant woman. We measure it using the thymus-torax index in a three vessel view. A genetical analysis was made using QF-PCR and Array-CGH.

Results: In the ARRAY-CGH analysis it is found a pathological mosaicism that match with chromosome 10 trisomy, a very uncommon genetical alteration with only 50 reported cases. This trisomy can traduce from serious malformations to complete normal children. The parents decide to continue with the pregnancy and in week 40 it finishes with an uncomplicated delivery of a healthy child. In the newborn pediatrics remark a thymus gland smaller than expected but it is early to say if it will have or not consequences in its immunity.

Conclusion: On one hand the thymus is a structure that we can easily display in the morphological ultrasound in the 20 week of pregnancy and its measure, using the thymus-torax index, can be very helpful in the detection of fetal pathologies. On the other hand, is important being careful when we interpret a genetical alteration without a clear clinical significance.

KEY WORDS: thymus hypoplasia, chromosome 10 trisomy, thymus aplasia, thymus-torax index.

INTRODUCCIÓN:

El timo es un órgano con un papel fundamental en el desarrollo de la inmunidad, descrito en ecografía fetal por primera vez en el año 1989 por Felker et al. ¹. A pesar de que no ha sido un marcador de especial relevancia en la ecografía de evaluación anatómica, su interés ha ido en aumento en los últimos años con el desarrollo de la ecografía de alta resolución.

El timo embriológicamente se origina de la tercera bolsa branquial alcanzando su desarrollo completo a partir del tercer mes de gestación. Se localiza en el mediastino superior por delante de la tráquea, anteriormente a los grandes vasos, y central a la base de corazón y al arco aórtico.

Es una glándula linfoepitelial esencial en la efectividad de sistema inmune y crece regularmente durante la infancia alcanzando su máximo volumen en la fase temprana de la pubertad y siendo reemplazada por tejido adiposo en la fase juvenil ^{2 3}. Se ha descrito en la literatura médica diversos métodos para medir el timo ecográficamente como la medición de su diámetro, su perímetro o en su relación con la medida del tórax usando el ratio timo-torácico ⁴. Alteraciones

en su crecimiento se han relacionado con anomalías como el síndrome de DiGeorge según algunas series hasta en un 80%, el síndrome de Down o alteraciones estructurales del feto como cardiopatías, síndromes cromosómicos o enfermedades propias del embarazo ^{5 6 7}.

Por otro lado, la trisomía del cromosoma 10 es una alteración genética muy infrecuente de la que se han reportado un escaso número de casos y que, dependiendo de si es completa o presenta algún mosaicismo puede suponer unas manifestaciones clínicas muy dispares. Existen anomalías estructurales descritas como los pies equinovaros o la dolicocefalia que podrían detectarse de forma prenatal pero, no existen signos ecográficos específicos de esta trisomía, debido probablemente al escaso número de casos existentes.

CASO CLÍNICO

Paciente de 34 años, gestante de 20 semanas y 5 días a la que se le realiza la ecografía morfológica del segundo trimestre de forma rutinaria, sin antecedentes personales ni familiares de interés con una evolución del embarazo normal, analítica normal,

serología normal (inmune para rubéola) y con cribado universal de aneuploidías del primer trimestre basado en ecografía y en análisis bioquímico normal (Riesgo Down < 1/10.000).

En la ecografía se objetiva una gestación única acorde al percentil 30 usando la fórmula de Intergrowth-21. El estudio morfológico rutinario es anodino a excepción de la exploración a nivel del tórax fetal donde se aprecia una distancia muy reducida entre la vena cava y el esternón tanto en el plano de tres vasos tráquea como en el corte sagital, donde los arcos de los grandes vasos se muestran excesivamente cercanos al esternón siendo estos anatómicamente normales. Este hallazgo nos hace sospechar que pueda existir una hipoplasia tímica ya que normalmente es esta glándula la que ocupa dicho espacio en el tórax fetal y a la exploración cardiaca no se observan anomalías (Figura 1).

Ante estos hallazgos se decide medir el timo en el plano mediastínico y se observa un diámetro transversal de 12,5 mm y un perímetro de 32 mm. Se comparan estos valores con estudios previos siendo valores normales según Gámez pero muy anormales al usar otros métodos de medición, como el índice timo-torácico cuyo valor fue de 0,17, siendo los valores esperados 0,44 +/- 0,04, de acuerdo con Chaoui et al.^{5,6} (Figura 2).

Ante el hallazgo de la hipoplasia tímica se recomendó a la gestante realizarse una amniocentesis diagnóstica para realizar una QF-PCR (Reacción en cadena de la Polimerasa Cuantitativa Fluorescente) y un Array Comparativo Genómico siendo la principal sospecha el Síndrome de delección 22q11.2.

Se realizó una QF-PCR cuyo resultado indica un feto XX con ausencia de alteraciones numéricas en los cromosomas 13,18,21, X e Y. Se prosiguió con un análisis ARRAY-CGH que mostró una variación en el número de copias de naturaleza no polimórfica consistente en una duplicación patológica en mosaico de aproximadamente el 60% de la citobanda 10p15.3q26.3 coordenadas genéticas, compatible con trisomía del cromosoma 10⁸.

La trisomía 10 es una alteración rara de la se han descrito alrededor de 50 casos en recién nacidos vivos con una amplia gama de anomalías posibles lo que hace que sea imposible predecir con exactitud la repercusión fenotípica fetal. Estos resultados se presentaron a la paciente que decidió continuar con la gestación. En los controles posteriores el feto presentaba una ecografía con

persistencia de hipoplasia tímica aunque con un desarrollo normal. Se produjo en la semana 41+3 un parto eutócico espontáneo naciendo una niña de 2.640 gramos con APGAR 9/10/10 y con una exploración fenotípica normal (percentil 2,2 según Intergrowth-21 para recién nacidos) por lo que resultó ser un Retraso de Crecimiento Intrauterino no diagnosticado. A las 60 horas de vida el recién nacido presentó cianosis y se ingresó en la unidad de neonatología para estudio. En la ecocardiografía se objetivó una comunicación interauricular tipo ostium secundum con un tabique interauricular aneurismático con dos defectos contiguos amplios con cortocircuito izquierda derecha que producía presiones pulmonares elevadas con dilatación de cavidades derechas. También se continúa apreciando un timo hipoplásico, mientras que el resto de estructuras son normales. El recién nacido evolucionó favorablemente tras cuidados intensivos.

DISCUSIÓN:

La mejor manera de visualizar ecográficamente el timo en un examen de rutina es en un plano transversal por encima del mediastino, a nivel de los tres vasos, (la arteria pulmonar, la arteria aorta y la vena cava superior) y la tráquea. Aparece como una estructura hipoecogénica entre el esternón y los grandes vasos distinguiéndose de forma clara con el tejido pulmonar vecino ya que al movimiento se aprecia que su consistencia es "más líquida" que la del pulmón.

Anormalidades, tanto hipoplasia como ausencia del timo fetal, han sido observadas en asociación con la microdelección 22-q11.2 (Síndrome Di George), trisomías 21, 18, 13 y defectos cardíacos fetales¹⁰. También se han relacionado con fetos con retraso del crecimiento intrauterino, corioamnionitis, prematuridad y preeclampsia, y raramente se ha visto asociado a estructuras tales como quistes del timo². Se han establecido diversos procedimientos para la estimación de su tamaño como: perímetro, diámetro transversal y volumen³, pero siempre hay que realizar comparaciones según tiempo de gestación y su uso no es práctico. Recientemente Chaoui y cols, han introducido la relación timo-torácica que es una medida rápida entre la distancia del esternón a los grandes vasos en el plano de tres vasos y la distancia esternón a columna. Establecieron los rangos de referencia normales a partir de las 15 semanas hasta

el término, reportando los valores normales de $0,4417 \pm 0,043$ (95 % CI, 0,3570,526) ⁴.

En nuestra experiencia, el método de Chaoui ha sido claramente superior al de Gamez. El motivo es que el segundo método emplea el perímetro de la glándula (dos veces la anchura por dos veces el espesor aproximadamente) y, en nuestro caso, la anchura de la glándula, a la sazón, las dimensiones más largas del perímetro de la glándula, eran normales. Una reducción superior al 50% en el espesor sólo repercutió en, aproximadamente un 5% a 10% del perímetro total.

En la trisomía 10p completa, las anomalías están presentes al nacer y los niños pueden presentar múltiples alteraciones: dolicocefalia, grandes suturas y una fontanela anterior grande, cejas finas, arqueadas, que se extienden hacia las sienes y un puente nasal grande, las orejas son de implantación baja, un tercio de los casos tiene un labio leporino y/o paladar hendido. También pueden darse anomalías osteoarticulares, incluyendo pies equinovaros. Se han descrito varias malformaciones cardíacas, renales (displasia renal quística), oculares (coloboma, microftalmia) y óseas. El desarrollo se ve afectado por déficit intelectual y motor grave, e hipotonía muscular e hipotrofia. La mayoría de los casos son el resultado de la segregación anómala de una translocación balanceada familiar. También puede haber otros mecanismos involucrados (inversión pericéntrica, duplicación de novo o cromosoma supernumerario). El cariotipo de los padres es esencial para determinar cómo se ha producido la enfermedad, pero en nuestro caso los progenitores no quisieron realizarse el estudio ^{9 10}.

En nuestro caso se presenta una trisomía del cromosoma 10 incompleta por lo que las anomalías son impredecibles. No se ha hallado literatura médica que señale la hipoplasia de timo como una anomalía relacionada con la trisomía 10 y esto podría deberse a que no es un marcador que se haya estudiado en profundidad. Sin embargo, si que se ha relacionado con alteraciones cardíacas pero a pesar de la realización de una ecocardiografía fetal avanzada no se detectó ni la comunicación interauricular ni el foramen oval aneurismático antenatalmente y no fue hasta que comenzó con clínica a las 60 horas de vida cuando se objetivó.

Los análisis genéticos de microarray, se presentan como un arma diagnóstica esencial a tener en cuenta

en la práctica clínica habitual aunque por el momento muchas alteraciones genéticas y microdeleciones presentan todavía un significado incierto, por lo que deben interpretarse con cautela como recomienda el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología ¹¹.

CONCLUSIÓN:

Dada la repercusión de las posibles asociaciones de patologías graves con la hipoplasia o aplasia tímica y la sencillez con la que se puede medir esta glándula utilizando el ratio timo-torácico se considera un marcador muy interesante y útil a tener en cuenta en la práctica clínica habitual. Además, es preciso continuar estudiando tanto el alcance de la ecografía como método diagnóstico de alteraciones fetales como el amplio abanico de posibilidades que nos brinda el estudio genético.

BIBLIOGRAFÍA

1. Felker RE, Cartier MS, Emerson DS, Brown DL. Ultrasound of the fetal thymus. *J. Ultrasound Med* 1989; 8: 669 – 673
2. Martínez González Luis Raúl. Valor del estudio ecográfico del timo fetal relacionado con alteraciones estructurales y cromosómicas. *Rev Cubana Obstet Ginecol* [Internet]. 2013 Sep [citado 2020 Ene 19] ; 39(3): 273-280. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2013000300008&lng=es.
3. Paladini D. How to identify the thymus in the fetus: the thy-box. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37: 488–492.
4. Chaoui R, Heling KS, Sarut lopez A, Thiel G, Karl K. The thymic– thoracic ratio in fetal heart defects: a simple way to identify fetuses at high risk for microdeletion 22q11. *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2011;37(4): 397–403.
5. Zalel Y, Gamzu R, Mashiach S, Achiron R. The development of the fetal thymus: an in utero sonographic evaluation. *Prenatal Diagnosis* [Internet]. 2002; 22:114-7.
6. Gamez, F, De Leon-Luis J, Pintado P, Perez R, Robinson J, Antolin E, et al. Fetal thymus size in uncomplicated twin and singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2010; 36(3): 302-307.

7. Muñoz-Chápuli M, Bravo-Arribas C, Gámez-Alderete F, Perez R. Evaluación ecográfica del timo fetal. *Ginecol Obstet Mex.* 2014;82: 43-49
8. Stosic MS, Levy B, Wapner R. The Use of Chromosomal Microarray Analysis in Prenatal Diagnosis. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2018;45(1): 55-68.
9. Gao Y, Ma YC, Ju YH, Li YN. Mosaicism trisomy 10 in a 14-month-old-child with additional neurological abnormalities: case report and literature review. *BMC Pediatr.* 2018;18 (1):226.
10. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Medicine (Baltimore)* 2011;90(1):1-18
11. Committee on Genetics and the Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion No.682: Microarrays and Next-Generation Sequencing Technology: The Use of Advanced Genetic Diagnostic Tools in Obstetrics and Gynecology. *Obstet Gynecol.* 2016 Dec;128(6):e262-e268

FIGURAS

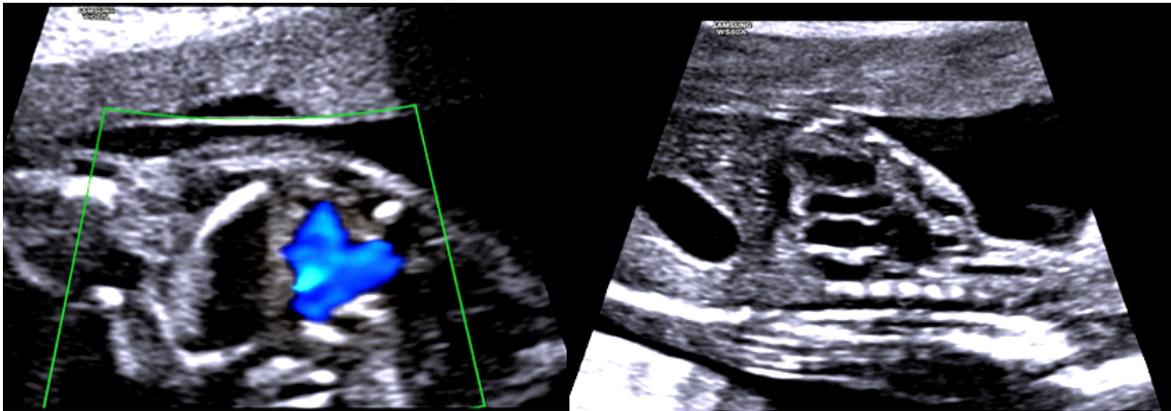


FIGURA 1 En la imagen de la izquierda se observa un plano de tres vasos tráquea en el que los vasos se encuentran prácticamente en contacto con el esternón. A la derecha, los arcos de los grandes vasos se muestran excesivamente cercanos al esternón.

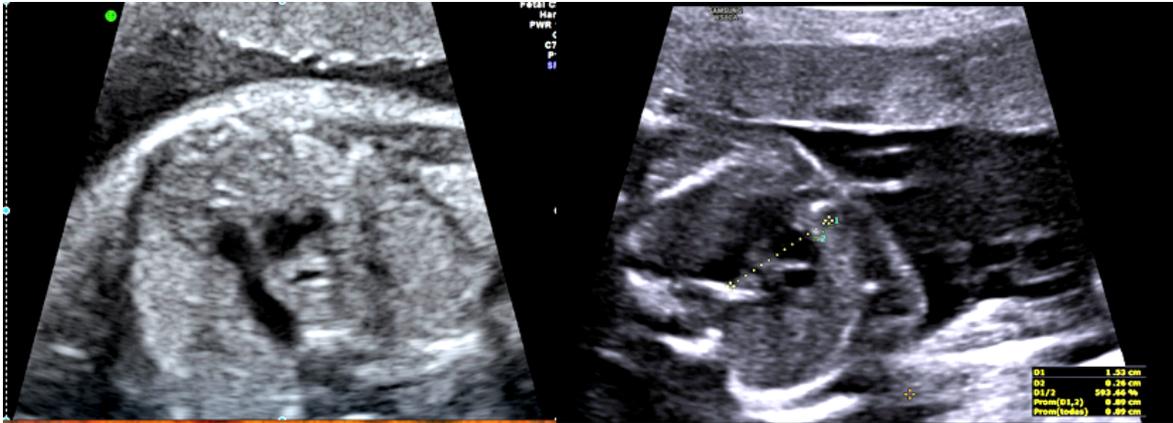


FIGURA 2 En la imagen de la izquierda observa un plano de tres vasos tráquea con un índice timo-torácico normal. En la imagen de la derecha se observa el plano mediastínico correspondiente a nuestro paciente que impresiona de un plano de los tres vasos muy próximo al esternón y, en efecto, al calcular el índice timo-torácico obtenemos un valor de 0,17 inferior al definido como normal.