

**INSTITUȚIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

**SINDROMUL TIMUSULUI MĂRIT –
ABORDARE CLINICĂ, DIAGNOSTICĂ,
CORECȚIE ȘI MANAGEMENT**

(Ghid metodic)

Chișinău • 2022

Approbat de Consiliul de Management al Calității al USMF „N. Testemițanu”
(Proces-verbal nr. 3 din 22 decembrie 2021)

Autori:

1. Andrieș Lucia - IP USMF „Nicolae Testemițanu”, șef Laborator de alergologie și imunologie clinică, dr. hab. șt. med., prof. univ., director de proiect
2. Revenco Nineli - IP USMF „Nicolae Testemițanu”, șef Departament Pediatrie, dr. hab. șt. med., prof. univ., cerc. șt. coordonator
3. Țurcanu Tamara - IP USMF „Nicolae Testemițanu”, dr. șt. med., confer. univ., cercet. șt. superior
4. Barba Doina - IP USMF „Nicolae Testemițanu”, dr. șt. med., confer. univ., cerc. șt. superior
5. Leurdă Veronica - IP USMF „Nicolae Testemițanu”, rezident Catedra medicina de laborator, cerc. științific
6. Vișnevschi Anatolie - IP USMF „Nicolae Testemițanu”, șef Catedra medicina de laborator, cerc. științific superior

Referenți:

- Ghinda S. - dr. hab. șt. med., prof. cercetător, șef laborator alergologie și imunologie IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”
- Țurcanu Adela - dr. hab. șt. med., conf. univ. IP USMF „Nicolae Testemițanu”
- Șit Suzana - dr. șt. med., conf. univ. IP USMF „Nicolae Testemițanu”.

Ediția ghidului metodic „Sindromul timusului mărit – abordare clinică, diagnostică, corecție și management” prezintă tranșant rolul timusului în ordonarea reglării imune și neuro-endocrine a organismului uman, punctează stările legate de patologia timusului și metodele de diagnostic și corecție a acestora. O deosebită atenție se acordă reabilitării copiilor cu timomegalie, astfel că a fost prezentată în detaliu tactica de profilaxie a infecțiilor prin utilizarea vaccinurilor. Patologia de urgență definită de timus este reflectată prin materialele ce analizează statusul timico-limfaticus.

Noile elaborări se adresează rezidenților, medicilor ce audiază cursurile de perfecționare, pediatriilor, imunologilor, endocrinologilor, medicilor de familie, internștilor etc.

Ghidul metodic a fost pregătit în baza studiilor realizate în cadrul proiectului „*Elaborarea metodelor inedite de diagnostic precoce al maladiilor imunodeficitare în baza studiului clinic-imunologic și molecular-genetic al pacienților cu suspjecție la imunodeficiențe primare*”.

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții din Republica Moldova

Sindromul timusului mărit – abordare clinică, diagnostică, corecție și management: (Ghid metodic) / Andrieș Lucia, Revenco Ninel, Țurcanu Tamara [et al.]; referenți: Ghinda S. [et al.]; Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie «Nicolae Testemițanu». – Chișinău: S.n., 2022 (F.E.-P. «Tipografia Centrală»). – 47 p.: fig., tab.

Aut. indicați pe vs. f. de tit. – Bibliogr.: p. 42-47 (63 tit.). – 100 ex.
100 ex.

ISBN 978-5-88554-074-2.

CUPRINS

ABREVIERI	4
INTRODUCERE	5
ONTOGENEZA ȘI FUNCȚIILE TIMUSULUI	6
INTERACȚIUNILE TIMUSULUI CU SISTEMUL NEUROENDOCRIN	9
SINDROMUL TIMUSULUI MĂRIT (STM) ȘI TIMOMEGALIA (TM).....	14
ROLUL TIMUSULUI ÎN PATOLOGIA ADULȚILOR	15
ETIOLOGIA ȘI PATOGENIA TIMOMEGALIEI	17
PARTICULARITĂȚILE CLINICE ALE PACIENȚILOR CU TIMUSUL MĂRIT ȘI TIMOMEGALIE	20
PARTICULARITĂȚILE IMUNOLOGICE ALE PACIENȚILOR CU SINDROMUL TIMUSULUI MĂRIT ȘI TIMOMEGALIE.....	24
DIAGNOSTICUL SINDROMULUI DE TIMUS MĂRIT (STM) ȘI TIMOMEGALIEI (TM).....	26
MANAGEMENTUL PACIENȚILOR CU SINDROMUL TIMUSULUI MĂRIT	31
TERAPIA DE SUBSTITUȚIE.....	34
PROFILAXIA SPECIFICĂ A INFECȚIILOR LA COPIII CU SINDROMUL TIMUSULUI MĂRIT	34
STATUSUL TIMICO-LIMFATIC.....	37
BIBLIOGRAGIE SELECTIVĂ	42

ABREVIERI

ACTH	- hormonul adrenocorticotrop
Ac	- anticorp
Ag	- antigen
AF	- anemia fierodeficitară
CD	- clastere de diferențiere a limfocitelor
CT	- tomografie computerizată
CTT	- indicele cardio-timico-toracal
DTP	- vaccinul difteric, tusei convulsive și tetanos
HLA	- sistemul de histocompatibilitate uman
FSH	- hormonul foliculostimulant
IFN	- interferon
IgG	- imunoglobulina clasei G
Ig	- imunoglobulină
IL	- interleukină
IRVA	- infecție respiratorie virală acută
IVC	- indicele vazocardial
LB	- limfocitul B
LES	- lupus eritematos sistemic
LH	- hormonul luteinizant
LT	- limfocitul T
MG	- miastenia gravis
T3	- triiodtironină
T4	- tiroxină
THF	- factorul umoral timic
TSH	- hormonul tirostimulant
PTH	- parathormon
RMN	- rezonanță magnetică nucleară
SI	- sistemul imun
SNC	- sistemul nervos central
STH	- hormonul somatotrop
STM	- sindromul timusului mărit
USG	- ultrasonografie

INTRODUCERE

Timusul este organul central al sistemului imun și are un rol important în stabilirea statusului neuroendocrin, precum și a reglării imune a organismului copilului. Patologia timusului se implică adesea în dezvoltarea stărilor imunodeficitare din perioada postnatală, iar în condițiile multiplelor acțiuni antigenice se implică în constituirea grupelor de copii ce se îmbolnăvesc frecvent și îndelungat. Timomegalia trebuie delimitată de sindromul timusului mărit, care este indus de mai multe cauze. Ea se formează intrauterin și nu este o stare fiziologică.

Printre maladiile și stările care sunt însoțite de modificări ale timusului, în practica medicală se distinge în special sindromul timusului mărit (STM), atestat mai ales în primul an de viață a copilului. Multiple aspecte ce țin de etiologia și patogenia acestui sindrom rămân un teritoriu puțin studiat.

Astfel, până la ora actuală nu există o abordare unică în aprecierea sindromului timusului mărit la copii. În literatura de specialitate circulă opinii controversate asupra acestui sindrom la vârsta de sugar și copil mic: unii cercetători consideră că acesta ar fi o stare fiziologică fără careva riscuri, de vreme ce alții sunt de părere contrară. În sursele bibliografice la problema timusului mărit mai frecvent se revine în relație cu diagnosticul diferențial al acestuia cu tumorile de mediastin, pleurezia și alte stări morbide. Dar depistarea frecventă a sindromului timusului mărit la copiii cu anamneză eredo-colaterală agravată, afectarea perinatală a sistemului nervos central (SCN), particularitățile imunologice și hormonal-metabolice depistate la aceștia atât pe fundal clinic favorabil, cât și în maladiile infecțioase, în intervențiile chirurgicale nu permit tratarea acestui sindrom ca și stare fiziologică. Copiii cu sindromul timusului mărit comportă riscul major de a dezvolta dezechilibre ale sistemelor imune și neuroendocrine, pericol care impune măsuri curative și profilactice specifice și monitorizarea diferențiată asupra acestui contingent de copii.

ONTOGENEZA ȘI FUNCȚIILE TIMUSULUI

Timusul este organul central al limfocitopoiezei. Primordiul acestuia se constituie în a 4-a săptămână de sarcină, adică mult mai timpuriu decât alte organe limfoide. Acest organ se dezvoltă din rudimentele epiteliale ale punților brahiale, ce vor forma ulterior două cordoane care coboară în mediastin până la nivelul inimii. Perioada de la a 7-a până la a 12-a săptămână de gestație se consideră cea mai critică în embriogeneză, deoarece în această etapă are loc demarcarea în zona corticală și medulară. La a 8-a săptămână de dezvoltare embrionară, în rudimentele epiteliale se formează trabecule cartilaginoase și vase sangvine, iar timusul capătă o structură lobulară.

Unele grupe de lobuli timici se pot poziționa uneori în perimetrul glandei timice sau în țesutul glandei tiroide, în zona amigdalelor, în țesuturile moi ale gâtului, în țesutul adipos al mediastinului anterior, mai rar – în cel posterior. Asemenea dislocări poartă denumirea de timus *accesoriu* sau *aberant*. Frecvența de depistare a timusului aberant atinge rata de 25%. În intervalul săptămânilor 14-17, timusul este colonizat intensiv cu timocite, în special pe zona sa corticală. Timusul continuă să crească după naștere, atingând greutatea și dimensiunile sale maxime de 30-40 g la vârsta de 10-12 ani, dezvoltarea zonei corticale depășind întotdeauna pe cea a medulei (fig. 1), după care glanda timică involuează, mai ales după vârsta de 30 de ani, fără să dispară complet.

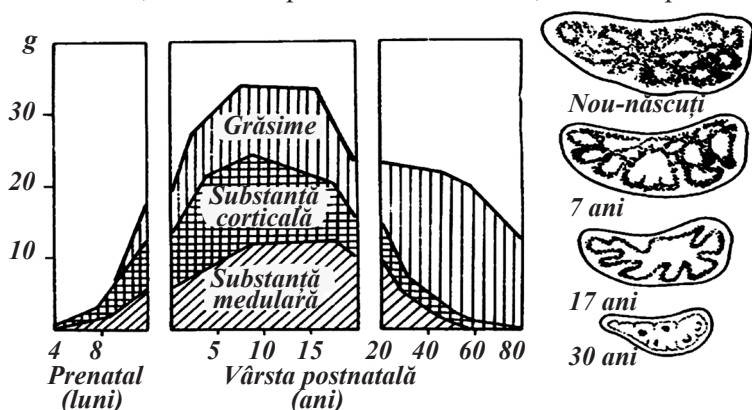


Figura 1. Dinamica dezvoltării timusului la om în diferite perioade ale vieții: prenatal (exprimat în luni) și postnatal (exprimat în ani). Pe imaginea din stânga este redată greutatea în grame a organului și a componentelor sale principale (zona corticală, medulară, țesut adipos), iar pe dreapta se afișează aspectul structural în secțiune la diferite vârste

Dinamica dezvoltării fătului și a nou-născutului în corelare cu masa medie a timusului este prezentată în tabelul 1.

Tabelul 1.

Greutatea timusului coroborată cu masa corporală a fătului și a nou-născutului

<i>Masa corporală a fătului și a nou-născutului (g)</i>	<i>Greutatea medie a timusului (g)</i>
250 – 750	1,4
750 – 1250	3,1
1205 – 1750	5,1
1750 – 2250	8,5
2250 – 2750	9,3
2750 – 3250	9,9
3250 – 3750	10,8
3750 și mai mult	15,3

Ontogeneza timusului confirmă faptul că funcția sa principală este realizată în etapa timpurie a vieții și, în special, în stadiul embrionar și în perioada de dezvoltare postnatală a copilului. La momentul nașterii în termen, timusul trebuie să fie structural format, să aibă greutatea medie de 15-20 g, fiind proporțional cu masa nou-născutului și să fie funcțional activ. El este format din doi lobi, se află situat în mediastinul superior, în spatele manubriului sternal. Acești lobi sunt uniți între ei printr-un istm și sunt înveliți cu o capsulă fibroasă. Celulele sușă migrează din zona corticală a măduvei osoase și proliferază generând timocite, care se găsesc în diferite stadii de diferențiere. Pe măsura maturizării lor, acestea se deplasează în zona medulară, unde li se conferă competență, după care acestea părăsesc organul prin vasele limfactice eferente.

Mitoza la nivelul acestui organ este foarte activă, timusul fiind cel mai bogat organ limfoid în ADN. Ciclul celular se realizează în decurs de 4-6 ore, populația de timocite fiind înlocuită total în decurs de 4-6 zile, dar numai cca 5% dintre acestea ajung la stadiul de maturitate funcțională. În zona medulară se află corpusculii lui Hassal, constituiți din celule epiteliale care în zona centrală încep să degenereze, ele fiind substituite treptat de către alte celule venite din exterior. Numărul acestor corpusculi, precum și dimensiunile lor, cresc odată cu vârsta și după impactul cu unele boli contagioase. Se pare că aceste celule epiteliale au funcții fagocitare.

În zona medulară a timusului sunt sintetizate glicoproteine care stimulează limfopoieza și contribuie la maturarea limfocitelor situate atât în timus,

cât și în afara acestuia (timozine, timopoietine, timuline etc.). Cei mai cunoscuți hormoni timici sunt timopoietina, timozina, polipeptida care conține zinc – timulina (tab. 2). În genere, acțiunea hormonilor timici poate fi caracterizată drept capacitatea de corecție a stărilor imunodeficitare și de reglare a proceselor imune, în special în imunopatologie.

Tabelul 2.

Funcțiile unor hormoni ai timusului

<i>Hormoni</i>	<i>Funcții</i>
Timopoietina	Se referă la hormonii cu funcții de reglare imună. Aceasta se intrică în cele mai precoce etape de diferențiere a limfocitelor T. Acțiunea sa se poate direcționa atât spre majorarea, cât și scăderea limfocitelor T respective, iar insuficiența timopoietinei în organism generează stări imunodeficitare. Printre cauzele principale prin care se micșorează cantitatea timopoietinei sunt patologia timusului înăscută, extirparea chirurgicală a organului cu dispariția completă a hormonilor, inclusiv a timopoietinei, îmbătrânirea organismului uman cu scăderea treptată a secreției hormonului pe cale naturală.
Timulina (factorul seric al timusului – FTS)	Timulina interacționează cu zincul și are acțiune directă asupra activității limfocitelor T. Ea controlează etapele finale de diferențiere a limfocitelor T, intensifică producerea IL-2 de către celulele T- activate și expresia receptorilor pentru aceasta interleukină. Secreția ei este controlată de hipofiză, iar concentrația ei maximă în organismul uman se atinge la vârsta de 10 ani. După vârsta de 35 de ani, cantitatea acestui hormon scade treptat și va rămâne maximal de joasă până la sfârșitul vieții. Timulina reglează procesele regenerative, controlează activitatea limfocitelor T-helper și T-killer, reglează fagocitoza. Analiza concentrației de timulină folosește pentru aprecierea stării de ansamblu a glandei timice, precum și pentru intervențiile de reglare a activității acesteia în mai multe maladii (endocrine, legate de imunodeficiență, în bolile și stările definite de dereglarea concentrației de zinc, în bolile autoimune etc.). Se consideră că involuția de vârstă a timusului este legată de scăderea secreției de timulină.
Timozina și fracțiunile ei	Stimulează sinteza de ADN, majorează nivelul enzimelor în timocite, intensifică activitatea limfocitelor T-helper și T-supresoare. Contribuie la formarea limfocitelor CD4 ⁺ și la inducția sintezei de IL-2, precum și la expresia receptorului pentru celulele T.

Alți hormoni ai timusului de asemenea influențează funcțiile imune: timalina stimulează procesele de regenerare, fagocitoza, anticorpogeneză, T-activina selectivă crește nivelul și activitatea T-helperilor, restabilește specific sistemul T.

Hormonii timusului au și efecte biologice asupra hemopoiezei, ei reglează procesele metabolice, participă la metabolismul calciului, magneziului, cuprului, stimulează creșterea, activitatea sistemului cardiovascular, a tractusului gastrointestinal, influențează maturizarea biologică a copilului și cronogeneza structurilor conjunctive.

În timus are loc proliferarea continuă a limfocitelor, în absența oricărei stimulări antigenice. El este un organ autonom, protejat de bariera hemato-timică, cu funcții secretorii endocrine, cu un rol esențial în maturarea funcțională a precursorilor limfocitari ajunși la acest nivel și care vor forma una dintre cele două clase de limfocite, respectiv clasa limfocitelor T.

Există și atimii congenitale, apărute accidental. Este cazul atimiei congenitale umane, cunoscută sub denumirea de sindromul Di George, caracterizat prin inexistența rejecției la grefe, imposibilitatea de a reacționa prin formarea de anticorpi (Ac) la stimulii cu antigene (Ag) timodependente, la infecțiile cronice bacteriene, fungice, virale, determinând în cele din urmă decesul. Se întâmplă și situații de inflamație a timusului (timită), fie ca urmare a unor infecții grave, fie datorate unor procese neoplazice. Și în aceste cazuri disfuncția organului este evidentă.

Timectomia parțială sau totală la vârsta de adult nu are impactul grav pe care-l are absența neonatală a acestui organ limfoid primordial.

INTERACȚIUNILE TIMUSULUI CU SISTEMUL NEUROENDOCRIN

Interrelațiile diverse și multiple ale sistemului endocrin și implicarea timusului în formarea mecanismelor neuroendocrine în perioada precoce a ontogenezei denotă despre complexitatea proceselor reglatorii atât în condiții fiziologice, cât și stările patologice.

Timusul este implicat într-o multitudine de interrelații hormonale cu alte glande endocrine și reprezintă de fapt punctul de intersecție dintre sistemul imun și cel endocrin (fig. 2).

Rolul de resort în reglarea timusului revine glucocorticosteroizilor - hormoni ai glandelor endocrine periferice. Concentrația fiziologică a acestor

hormoni este necesară pentru funcționarea normală a sistemului imun. Surplusul de corticosteroizi (endogeni și exogeni) induce apoptoza limfocitelor T imature sensibile la glucocorticosteroizi, scade activitatea proliferativă a precursorilor limfocitari, frânează sinteza de limfokine, accelerează migrarea limfocitelor T-mature din timus și migrarea limfocitelor din sânge în țesuturi, micșorează producerea de către limfocitele B a anticorpilor.

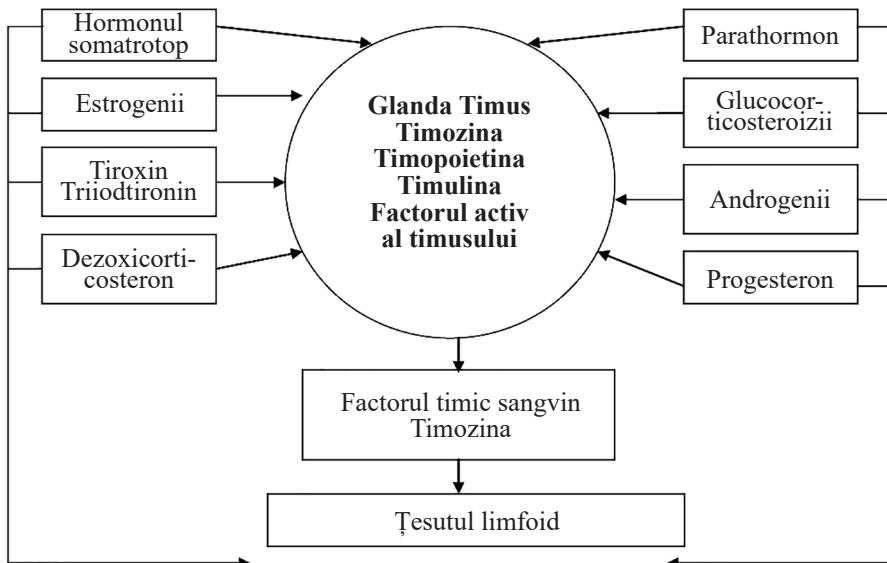


Figura 2. Interacțiunea timusului și a glandelor endocrine în reglarea activității țesutului limfoid

Concomitent, se diminuează activitatea secretorie a celulelor epiteliale timice și astfel scade nivelul hormonilor timici în sânge.

Studiul activității funcționale a suprarenalelor la copiii cu STM, în perioade clinic favorabile după nivelul cortizonului în sânge, a constatat valori reduse de acest hormon la 50 % dintre copiii de sub un an și la 60 % dintre copiii cu vârsta de 1-3 ani. La copiii ce nu au timusul mărit, astfel de modificări au fost mult mai rare. Nivelul scăzut de cortizol se poate racorda cu un nivel redus de ACTH, ceea ce anunță despre disfuncția reglatorie a cortexului suprarenalelor și a sistemului hipotalamus hipofizar. Este bine cunoscut faptul că toți copiii ce au un nivel subnormal de cortizol suferă mai frecvent de răceală.

În condițiile deficienței relative și absolute de glucocorticosteroizi se intensifică activitatea proliferativă a limfocitelor T, iar ulterior se dezvoltă disfuncția verigii celulare B. În consecință, masa timusului poate crește din contul cortexului, în care se acumulează limfocite T-mature și prin scăderea lizei și emigrării din urmă. Acțiune distinctă asupra funcției secretorii a timusului manifestă hormonii hipofizei, în special hormonul somatotrop (STH) adrenocorticotrop.

În aceste cazuri, nivelul hormonilor timici scade. Există legături directe și indirecte dintre timus și sistemul hipotalamo-hipofizar. Activitatea funcțională a timusului este controlată de hormonul somatotrop și tireotrop al hipofizei, care, la rândul lor, se consideră timotropi și intensifică secreția de polipeptide în timus. Acțiunea hormonului tireotrop este mediată de hormonii tiroidieni, similar cu influența realizată de hormonii adrenocorticotrop și, respectiv, gonadotrop prin hormonii glucocorticotropi și sexuali.

Hormonii timici pot intensifica, dar pot și inhiba secreția de ACTH, ei pot bloca legătura reversă a TSH cu hormonii tiroidieni și sunt capabili să frâneze sinteza excesivă a hormonului somatotrop. Ca urmare a deficienței hormonilor timici, poate să se dezvolte endocrinopatia pluriglandulară. În primii trei ani de viață, la copiii cu STM se constată modificări esențiale în homeostazia hormonală. La aceștia se determină un nivel înalt de hormon somatotrop hipofizar. STH are efect stimulant asupra timusului și țesutului limfoid periferic, intensificând metabolismul în celulele T (timocite) prin care se asigură un nivel înalt de activitate funcțională a acestora. Tot acest hormon favorizează transformarea timocitelor inactive în limfocite T imunocompetente. Acțiune identică asupra sistemului imunitar au și TSH, și hormonii glandei tiroide. Hormonii glucocorticosteroidieni acționează în sens opus STH și TSH.

Studiul particularităților tiroidogenezei la copiii de vârstă fragedă cu STM a demonstrat că nivelul hormonilor tiroidieni este unul variabil - cu aceeași frecvență se întâlnesc valori înalte și minore de hormoni tiroidieni, ceea ce demonstrează disfuncția glandei tiroide.

Aprecierea nivelului de ACTH la copiii cu STM, care au suportat sau nu encefalopatia prenatală, a elucidat scăderea acestui hormon în ambele grupe, dar mai pregnant la copiii cu simptome de encefalopatie. Concomitent a fost monitorizată și creșterea altor hormoni tropici ai hipofizei - HST, TSH, majorare probabil legată de stimularea intensă a sistemului hipotalamo-hipofizar indusă de dereglările posthipoxice.

Androgenii și progesteronul au acțiune identică cu cea a glucocorticosteroidelor asupra timusului. La copiii de vârstă fragedă cu STM, au fost constatate și particularități metabolice. Astfel, la copiii frecvent bolnavi cu STM, în perioada clinică favorabilă au fost constatate titre înalte de proteine P, comparativ cu copiii ce se îmbolnăvesc mai rar. Proteinele P sunt produse ale destrucției catabolice a receptorilor celulari și este deci unul din cei mai sensibili indici ai dereglării echilibrului biologic al celulelor și țesuturilor organismului. În cazul proceselor patologice se accelerează descărcarea de pe suprafața diferitor celule ale proteinelor receptorilor celulari (proteinele P) în plasma sanguină și alte fluide ale organismului. Nivelul înalt de proteine P are acțiune stopantă asupra viabilității celulelor și suprimă reactivitatea imună. La copiii cu vârsta de până la 3 ani au fost determinați indici scăzuți de feritină - la valori normale de hemoglobină. Feritina este forma cea mai diferențiată de depozitare a fierului în organism, de aceea copiii cu STM se referă la grupul de risc pentru dezvoltarea anemiei hemolitice.

Efectul timostimulant al STH se realizează prin intermediul factorului de creștere și, asemeni insulinei I, hormonului de stimulare a tiroidei (hormonul tireotrop), crește numărul de celule care sintetizează timulina. ACTH ghidează ritmul de secreție a hormonilor timusului. Selecția limfocitelor în timus este controlată de hormonii sintetizați local, timusul având activități neuroendocrine multiple, inclusiv sinteza de CRH (corticotropin-releasing hormone) și ACTH. CRH stimulează secreția de ACTH, iar acesta induce producerea de corticosteroidi în celulele corticale ale suprarenalelor. Sinteza CRH în timus este susținută de studii care demonstrează că celulele timice epiteliale conțin enzime steroidogene și sintetizează corticosteroidi, în special în perioada fetală și neonatală. Astfel, timusul poate să sintetizeze toți hormonii produși prin activarea axului hipotalamo-hipofizo-suprarenalian. Creșterea nivelului de TSH și scăderea cantității de T3 și T4 la copiii de vârstă mică cu timomegalie mărturisesc despre minorizarea funcției glandei tiroide la această grupă de copii.

Maturarea și diferențierea timocitelor sunt influențate și de hormonii steroizi sexuali. Gonadectomia sau administrarea exogenă a hormonilor sexuali produce modificări importante ale timusului. Astfel, după gonadectomie, masa timusului crește, iar administrarea de estrogeni sau de testosteron are efecte inverse.

O relație particulară se dezvoltă între timus și suprarenale, în special în perioada antenatală. Hormonii timusului asigură maturizarea suprarenale-

lor, iar zona corticală fetală a suprarenalelor este necesară pentru maturizarea imunologică a timusului. În anii de dezvoltare și creștere a copilului, timusul se intrică în axa funcțională a interacțiunilor hipotalomus-hipofiză-suprarenale fie cu inhibiția sau cu activarea funcțiilor acesteia.

În procesul de creștere a copilului are loc involuția de vârstă a timusului. Involuția de vârstă sau fiziologică a timusului este dependentă de vârsta parenhimului timic, de scăderea producției de hormoni și limfocite T. Pe fondalul involuției de vârstă a timusului, în el pot să se dezvolte procese atroifice, hiperplastice și disregenerative.

Datele despre involuția timusului indică că deja din primul an de viață involuția organului este asigurată preponderent de factorii intratimici și genetic este programată. Materialele despre modificările de vârstă ale masei timusului sunt prezentate în tabelul 3.

Tabelul 3.

Modificările masei timice cu vârsta

<i>Vârsta (ani)</i>	<i>Masa timusului în g</i>	
	<i>Masa medie X</i>	<i>Deviația standard SD</i>
0-1	27,3	16,4
1-4	28,0	19,3
5-9	22,1	9,2
10-14	21,5	6,1
15-19	20,2	10,3
20-24	24,6	9,5
25-29	23,1	11,8
30-34	25,5	9,9
35-44	21,9	9,2
45-54	24,8	12,8
55-64	21,3	9,5
65-84	23,8	16,1
85-90	18,2	5,4
91-107	12,4	6,9
Total	22,8	12,5

Scăderea funcției timusului cu vârsta este o posibilă cauză de dezvoltare a deficitului imun la bătrânețe ce va conduce la creșterea frecvenței proceselor imunopatologice și a maladiilor oncologice. În acest caz, toți indicii sistemului imun celular T scad, inclusiv numărul de limfocite T în sângele periferic și organele limfoide, scade și producerea de interleukine. Administrarea hormonilor timici restabilește valorile multora dintre aceștia.

SINDROMUL TIMUSULUI MĂRIT (STM) ȘI TIMOMEGALIA (TM)

Majorarea dimensiunilor timusului la copiii de vârstă fragedă poate fi de etiologie congenitală sau dobândită. Acest ghid metodic conține doar date despre varianta timomegaliei congenitale ca una din formele STM. Timomegalia congenitală poate fi indusă de multiple cauze și de aceea medicul trebuie să ia în calcul că orice creștere a timusului trebuie specificată ca *sindromul timusului mărit*.

Timomegalia tranzitorie are loc în faza primară de involuție accidentală a timusului, ca rezultat al stimulării antigenice. Clinic, aceasta se depistează în primele ore după acțiunea antigenului. Are loc o majorare moderată a dimensiunilor timusului (dar care depășește valorile normei de vârstă cu cca 50%) datorită producerii excesive de limfocite T (prioritar în zona corticală). Secreția hormonilor timici este normală sau ușor majorată. Timomegalia este de scurtă durată.

Această variantă a timomegaliei poate fi constatată și în perioada de convalescență a maladiilor infecțioase, în arsuri, traumatisme, intervenții chirurgicale, ca rezultat al scăderii funcției glucocorticoide a suprarenalelor. Se constată inhibiția tranzitorie a imunității celulare T și scăderea secreției hormonilor timici.

O variantă a *timomegaliei cu lungă durată de persistență* este sindromul Platter. Prin acest termen sunt specificate stările, în care metodele de investigare clinică și paraclinică permit depistarea la copii și adolescenți a unui șir de modificări specifice ale organismului, care se asociază cu o timomegalie primară persistentă, dar cu păstrarea normală a histoarhitectonicii organului. Cauza acestuia sunt dereglările neuroendocrine congenitale. Se constată imunodeficiența timodependentă congenitală, dereglări neurologice, vegetative, endocrine. Au loc: proliferarea majorată a limfocitelor T (prioritar în corticală), scăderea producției de hormoni timici, reținerea involuției accidentale. Tot la această variantă se referă și *imunodeficiența*

timodependentă dobândită, ca rezultat al dereglărilor neuroendocrine legate de maladia de bază. Modificările morfologice au același caracter ca și în varianta congenitală.

Timomegalia de lungă durată în absența deficienței imune se manifestă prin timus mărit, care are o histoarhitectonică normală, fenotipul copilului nu corespunde imunodeficienței timodependente, iar cauzele patologiei sunt necunoscute.

În cazul *hiperplaziei timusului* cu prezența foliculilor limfoizi în maladiile infecto-alergice și autoimune, sunt manifeste simptomele maladii de bază, radiologic timusul este distinct vizualizat, iar la USG se vede organul mărit. Morfologic, are loc hiperplazia pe zona spațiilor intralobulare perivascularare cu dezvoltarea foliculilor limfoizi. Are loc proliferarea majoră a limfocitelor T cu hiperplazia parenchimului timic.

ROLUL TIMUSULUI ÎN PATOLOGIA ADULȚILOR

Patologia timusului se manifestă clinic prin două grupe principale de sindroame, dependente de funcția scăzută a timusului hipoplastic sau a modificărilor atrofice și legate de creșterea funcției ei asigurată de dezvoltarea proceselor hiperplastice. Caracterul manifestărilor clinice depinde de gradul de expresie a modificărilor și de vârstă în care au apărut. În cazul hiperplaziei timusului, se dereglează formarea țesutului limfoid în organism, ce se asociază cu limfopenia și hipogamaglobulinemia.

Manifestările proceselor atrofice de vârstă ale timusului sunt înlocuirea straturilor interlobare cu țesut conjunctiv fibros al țesutului adipos. În paralel are loc micșorarea dimensiunilor și cantității de lobi. Absența datelor despre cantitatea de parenchim în timus nu permite aprecierea stării ei și activității funcționale. Hormonii glucocorticosteroizi și cei sexuali sunt antagoniștii timusului, pe când tiroxina denotă efect stimulant. Creșterea secreției de tiroxină în maladia Graves, scăderea sau ruperea producerii de glucocorticosteroizi sau hormoni sexuali ce se observă în atrofia cortexului suprarenal sau la castrare și determină hiperplazia naturală a timusului.

Procesele hiperplastice din timus se caracterizează prin majorarea cantității de parenchim, manifestă prin majorarea dimensiunilor și greutateii în dependență de vârstă. Tradițional se distinge hiperplazia timusului la copii și adulți. Astfel de modificări ale timusului la adulți sunt descrise în literatură sub denumirea de persistență sau reținerea involuției timusului. În paralel cu

hiperplazia timusului, se constată hiperplazia țesutului limfoid, suprarenalele sunt și este frecventă hipoplazia aortei, denumită ca și stare timico-lmfatică.

Ca manifestare a hiperplaziei timusului poate fi considerată formarea în lobulii lui a foliculilor limfoizi, frecvent cu centre proliferative tipice. La persoanele vârstnice, formarea foliculilor limfoizi în timus este unica manifestare a hiperplaziei lui.

Involuția accidentală a timusului este un răspuns firesc al lui cu caracter de fază stereotip care reflectă activitatea funcțională a elementelor structurale ale timusului. Ca o cauză a acestui proces este acțiunea hormonilor glucocorticosteroizi ai suprarenalelor. Mai activ în acest plan sunt cortizolul și corticosteronul. Acțiunea timică a ACTH este legată de influența stimulată de secreție în cortexul suprarenalelor a glucocorticosteroizilor. Involuția acută a timusului poate fi indusă de asemenea și de acțiunea hormonilor sexuali: aldosteron, testosteron, androstendiol-5, de estrogeni și doze mari de progesteron. Involuția accidentală expres a timusului se observă și în cazurile de cașexie legate de înfometare sau intoxicație, în avitaminoză, maladiile infecțioase, la acțiunea ionizantă, precum și rezultatul diferitor tipuri de traume.

În cazul involuției accidentale a timusului, aparentă acut după încetarea acțiunii factorilor cauzali, are loc restabilirea organului până la starea inițială și nu este însoțită de dezvoltarea țesutului adipos în spațiul intracelular. Actualmente se consideră ca însăși hiperplazia timusului observată în cazurile de moarte subită este una din manifestările insuficienței suprarenalelor. Astfel devine mai clară moartea subită a persoanelor tinere după intervenții chirurgicale simple ca tonzilectomia, apendectomia sau pur și simplu în timpul scăldatului, traumei psihice etc., idee ce se regăsește confirmată în concepțiile contemporane asupra sindromului adaptiv. Modificările histologice ale timusului în statusul timico-limfaticus nu au particularități caracteristice. În lobii lui se evidențiază stratul cortical și cel medular, care conțin corpusculi Hassal.

Astfel, la prezența timusului funcțional activ se poate recomanda clinicienilor efectuarea profilaxiei insuficienței acute a suprarenalelor care să se racordeze la tabloul clinic atipic al traumei sau reacțiile alergice la pacienții tineri cu maladii respiratorii frecvente în anamneză.

ETIOLOGIA ȘI PATOGENIA TIMOMEGALIEI

La sindromul timusului mărit se referă stările și maladiile însoțite de creșterea de volum și masă a timusului, la cifre care depășesc valorile limită de vârstă cu păstrarea structurii morfologice normale a organului. Aceasta reprezintă o grupă eterogenă mare de stări și maladii.

Mai frecvent volumizarea timusului se depistează întâmplător la radiografia toracelui, indicată pentru maladii ale sistemului respirator, subfebrilitate de lungă durată, la virajul probelor cu tuberculină, la planificarea intervenției chirurgicale sau pentru alte cauze, mai rar timomegalia se depistează prin ultrasonografie pentru suspecție de timus crescut. În majoritatea cazurilor, manifestările clinice ale timusului mărit fie nu apar în genere, fie sunt absente un timp îndelungat. În acest caz, verificarea suspecției de timus mărit este dificilă fără utilizarea metodelor instrumentale, deoarece metodele clasice (inspecția, palpația, percuția) sunt slab informative. Și numai în cazul timomegaliei exprimate pot apărea așa simptome ca: respirația îngreunată, gâtul îngroșat și scurt, cianoza și edemul țesuturilor de pe gât și față.

Mecanismul de dezvoltare a STM intrauterin este rezultatul disfuncției sistemului hipotalamus-hipofiză-suprarenale sub presiunea unor multipli factori ce acționează în perioada fetogenezei (fig. 3).

În sindromul timusului mărit se constată diminuarea capacității funcționale a timusului ce se traduce prin minimizarea nivelului indicilor homeostazei imune.

Pentru notificarea timusului mărit, în literatura de specialitate sunt utilizați diferiți termeni: hiperplazia sau hipertrofia timusului, timomegalia, status timico-limfaticus etc. Actualmente termenii de hiperplazie și hipertrofie a timusului nu se utilizează, deoarece aceste stări, de regulă, anunță hiperfuncția organului endocrin, dar în sindromul timusului mărit are loc hipofuncția lui. Unii autori propun ca, până la confirmarea diagnosticului de timus mărit, să se utilizeze termenul „sindromul timusului mărit”, iar în prezența manifestărilor clinice și de laborator proprii insuficienței imune poate fi utilizat termenul „sindromul timusului mărit” cu imunodeficiență. Autorii propun ca termenul „timomegalie” să fie utilizat doar pentru semnificarea unei creșteri majore a timusului (gradul III).

Sursele de specialitate raportează date contradictorii despre răspândirea sindromului de timus mărit, care variază între 10 și 50% cu predominare mai frecventă printre copiii de sub un an. Creșterea glandei timice poate avea caracter tranzitoriu sau persistent.

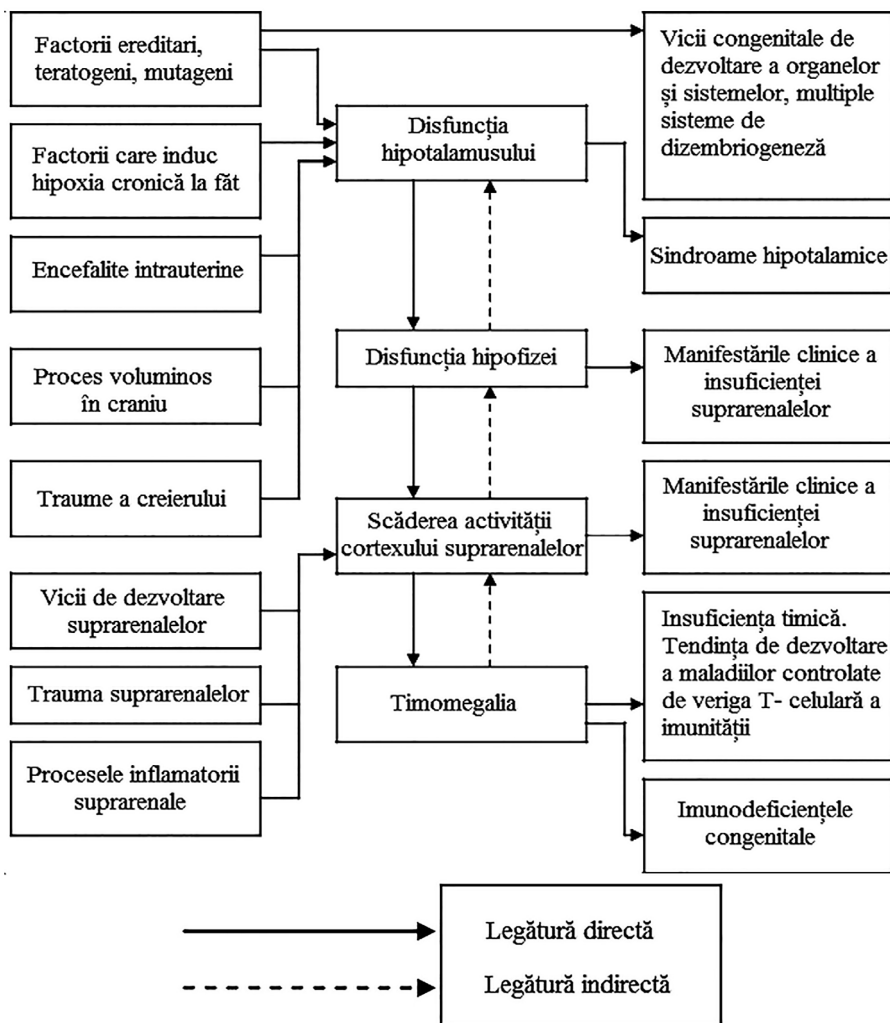


Figura 3. Etiologia și patogenia timomegaliei

Creșterea tranzitorie se depistează mai frecvent în primele 5-7 zile ale infecțiilor respiratorii acute și persistă încă 2-3 săptămâni după însănătoșire. Se presupune că majorarea timusului în primele zile ale maladii poate fi expresia primei faze de involuție accidentală. Persistența timomegaliei în perioada de convalescență este, posibil, legată de hipocorticismul condițio-

nat de epuizarea cortexului suprarenalelor în urma maladiei suportate. Acest sindrom însă necesită studii ulterioare.

Majorarea persistentă a timusului este un sindrom eterogen, care poate dura de la câteva luni până la câțiva ani, având drept cauză diverse condiții. Acest sindrom este mai frecvent la copiii mici, adesea prezent și în perioada de bunăstare clinică a copilului.

În literatură au fost descrise următoarele variante ale acestui sindrom:

1. Sindromul timusului mărit cu imunodeficiență congenitală sau timo-dependență;
2. Sindromul timusului mărit fără imunodeficiență;
3. Alte variante (limfoproliferative, autoimune, tumorile timusului, histiocitoza).

Frecvența înaltă a STM la copiii cu anamneză compromisă indică originea congenitală a acestuia, iar *majorarea timusului la nou-născut și copilul mic nu trebuie considerată ca stare fiziologică.*

Observațiile de-a lungul anilor ne conving că sindromul timusului mărit la copii este o stare patologică, aparentă în perioada de dezvoltare intrauterină (evoluție patologică a sarcinii) sau perinatal (naștere patologică), ce a compromis dezvoltarea interconexiunilor sistemelor imun și neuroendocrin și a influențat ulterior reglarea proceselor fiziologice din organism.

În timomegalie (TM) se formează imunodeficiența congenitală de tip neclasificat cu defect prioritar al verigii imune celulare și dereglarea funcțională a limfocitelor T-helperi sau T-supresorii. De aceea în cazul decesului survenit în primele luni sau în primul an de viață a copilului criteriile cele mai importante de ID congenitală sunt manifestările clinice. Caracterul congenital al TM se confirmă și prin asocierea TM cu viciile congenitale de dezvoltare, cu stigmele disemбриogenetice, cu dezvoltarea colagenopatiei etc. La elevii cu TM (sindromul Platter), cel mai frecvent sunt depistate diferite maladii ale sistemului neuroendocrin și endocrin (sindromul diencefal, diabetul nezaharat, hipotireoză tranzitorie, diabetul zaharat insulinodependent, polichistoza ovarelor, gușa toxică difuză, hipocorticismul subcompensat). Se manifestă tendința de indici staturali majori și pigmentarea slabă a pielii, care de asemeni poate indica la disfuncția sistemului hipotalamo-hipofizar.

PARTICULARITĂȚILE CLINICE ALE PACIENȚILOR CU TIMUSUL MĂRIT ȘI TIMOMEGALIE

Anamneza eredocolaterală atestă la rudele de gradul I și II ale copiilor cu sindromul Platter o frecvență înaltă de tumori maligne, maladii autoimune și ale sistemului endocrin.

Mecanismul de dezvoltare a timusului mărit intrauterin este constituit prin disfuncția sistemului hipotalamus-hipofiză-suprarenale sub acțiunea multiplilor factori ce se intrică în perioada fetogenezei.

Pentru pacienții cu sindromul timusului mărit sunt caracteristice trăsături fenotipice specifice. La majoritatea acestor copii se constată forma rotundă a corpului, împăstarea lejeră a țesuturilor, trăsături relativ mari ale feței, hipertelorism, nas afundat, gât scurt. Sunt majorate dimensiunile transversale ale corpului: față și torace lat, umeri lași, palme și picioarele late, degetele relativ scurte și late, pielea palidă, slab pigmentată, culoarea deschisă a părului și ochilor, musculatură slab dezvoltată și activitate fizică limitată. Pentru copiii cu sindromul timusului mărit este caracteristică hiperplazia generalizată a ganglionilor limfatici și aglomeratele de țesut limfoid, hipertrofia amigdalelor și adenoizii aparenti în contextul maladiilor infecțioase, la vaccinare, semne care persistă timp îndelungat după vindecare. Ca particularități de creștere și dezvoltare a copiilor cu sindromul timusului mărit, sunt asincronismul de dezvoltare și maturizare, mai evident în primul an de viață, dezvoltarea avansată a unor funcții și întârzierea altora, legate, probabil, de particularitățile reglării hormonal-metabolice.

Analiza structurii maladiilor de context atestă că majoritatea sunt niște anomalii de dezvoltare (la 80% din pacienți) - malformații congenitale, multiple stigme prin disembriogeneză, defecte biochimice. Anomaliile de dezvoltare se exprimă mai frecvent prin hipoplazia organelor și țesuturilor: deschiderea largă a canalului inghinal și inelului ombilical.

A doua grupă de maladii este prezentată de patologii ale sistemului nervos (sindromul hidrocefalic hipertensiv - 90%, convulsii febrile - 20%, hipotonie musculară - 18% și disfuncții vegetativ-viscerale -12,5%). Sindromul disfuncțiilor vegetativ-viscerale izolat se caracterizează prin manifestări polimorfe extrem de evidente: disfuncții de termoreglare, dereglări ale respirației, cordului, disfuncții gastrointestinale, creșterea paroxistică a tensiunii arteriale etc. Datele unor autori au demonstrat că, la majoritatea copiilor cu subfebrilitate aparent nemotivată, ultima este controlată eficient

cu remedii diuretice, ceea ce indică la legătura acestui sindrom cu hipertensiunea lichidului cefalorahidian, inclusiv cu hipertensiunea din teritoriul ventriculului trei al creierului – sediul centrului de termoreglare.

S-a constatat că tumorile maligne se întâlnesc în fiecare a treia familie ce are copii cu sindromul Platter. Cu aceeași frecvență se înregistrează maladiile endocrine (prioritar diabetul zaharat, maladiile glandei tiroide). În familiile copiilor cu sindromul Platter sunt statistic semnificativ mai multe maladii autoimune decât în populația generală (maladii difuze ale țesutului conjunctiv) și mai multă tuberculoză. Mulți dintre părinții copiilor cu acest sindrom în perioada preșcolară și școlară primară s-au referit la grupul celor frecvent bolnavi, inclusiv cu infecții respiratorii virale acute (IRVA). Caracterul acestor maladii (incidența elevată de maladii oncologice, autoimune, virale, tuberculoză) anunță că și rudele apropiate ale copiilor cu sindromul Platter au o activitate deficientă a imunității celulare, deoarece, conform concepțiilor contemporane, toate maladiile citate sunt controlate de imunitatea celulară T, asigurată la rândul-i de timus. De altfel și maladiile endocrine (diabetul zaharat, hipotireoza, gușa toxică difuză) pot fi de geneză autoimună.

Perioada antenatală, la majoritatea copiilor cu sindromul Platter, fusese agravată prin hipoxie cronică, indusă de maladii infecțioase acute sau de acutizări ale maladiilor extragenitale cronice materne, inclusiv distonie vasculară, anemie, gestoze de sarcină. Evoluția complicată a perioadei de dezvoltare intranatală se constată la 2/3 din copiii cu sindrom Platter. Cele mai frecvente complicații ale acestei perioade sunt nașterile impetuoase și cele trenante, care necesită aplicarea forcepsului sau cezariana urgentă. Grupul copiilor cu acest sindrom este de fenotip eterogen (fig. 4).

Testarea gradului de majorare a timusului. Pentru verificarea gradului de majorare a timusului se utilizează radiografia toracelui și/sau cercetarea sonografică a timusului. Au fost propuse mai multe metode de apreciere a gradului de majorare a timusului după datele radiografiei. Cea mai simplă dintre ele – determinarea gradului de majorare a timusului în baza limitelor umbrei timusului la radiografia organelor toracelui în proiecție frontală. La copiii aparent sănătoși din toate grupele de vârstă, inclusiv nou-născuți și sugari, pe radiografia standard a toracelui, în proiecție directă umbra timusului nu trebuie să depășească umbra fasciculusului vascular și a inimii. Gradul I de majorare a timusului se consideră starea în care umbra timusului se amplasează în treimea internă a câmpului pulmonar. La majorarea timusului de gradul II (medie), umbra se amplasează în treimea mijlocie a câmpului

pulmonar, iar la majorarea de gradul III umbra timusului ocupă peste două treimi ale câmpului pulmonar.

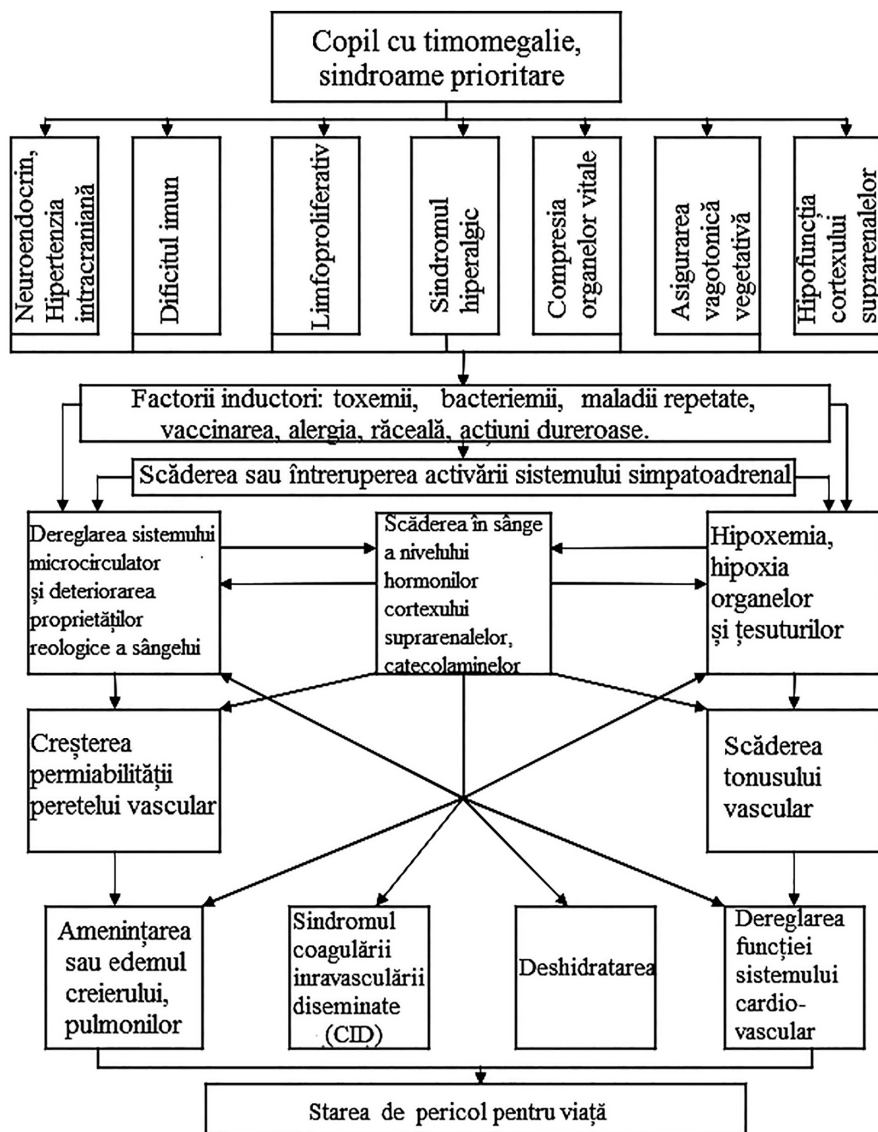


Figura 4. Sindroamele principale atestate în timomegalie

Dimensiunea unui timus crescut poate fi determinată și în baza calculului indicelui cardio-timico-toracic (indicele CTT) și a celui vazocardial (IVC) pe radiograma organelor toracice în proiecție directă. Indicele CTT prezintă compartimentul privat cu lățimea diametrului umbrei cardiotimice (în mm) în locul bifurcației traheei la mărimea transversală a toracelui la nivelul cupolei diafragmei (în mm). Acest indice la copiii de vârstă fragedă constituie la gradul I de majorare a timusului 0,32-0,36; la gradul II - 0,40-0,42; la gradul III - 0,54.

Implementarea în practica clinică a cercetării ultrasonografice a timusului a permis identificarea majorării timusului printr-o metodă mai sigură cu urmărirea modificărilor morfometrice în dinamică. La depistarea deviațiilor de la indicii limită ai vârstei respective (tab. 2) se recomandă monitoring-ul în dinamică pentru elaborarea unei concluzii definitive.

Mai frecvent se apreciază majorarea volumului timusului, prioritar din contul grosimii, în special secțiunea superioară. În aceste cazuri poate fi observată creșterea ecogenității, care este uniformă, spre deosebire de majorarea dimensiunilor în timom, în care structura organului este neuniformă cu conturi neregulate. La USG de asemenea pot fi determinate dimensiunile lobulilor timici și calculată masa glandei (tab. 3 și 4).

Tabelul 4.

Dimensiunile ecografice (mm) ale timusului în dependență de masa corpului (g)

<i>Masa corpului (g)</i>	<i>Lungimea (mm)</i>	<i>Grosimea (mm)</i>	<i>Lățimea (mm)</i>
2600 - 3000	31 ± 1,14	16,9 ± 2,32	22,2 ± 1,9
3000 - 3500	34 ± 1,10	16,4 ± 0,90	21,3 ± 1,51
3500 - 4000	34,2 ± 1,22	18,2 ± 1,50	20,8 ± 1,76
4000 - 4500	34,4 ± 2,20	17,2 ± 2,60	18,6 ± 2,21
4500 - 5000	37,5 ± 2,32	17,7 ± 1,65	21,8 ± 4,01
5000 - 8000	40,3 ± 1,72	24,8 ± 1,84	11,0 ± 1,96
Peste 8000	33,0 ± 3,8	18,3 ± 2,09	19,7 ± 3,06

Majorarea de gradul II-III a timusului se întâlnește mai frecvent la copiii de peste un an de viață.

La copiii de vârstă fragedă cu sindromul timusului mărit se constată cu o frecvență înaltă dermatita atipică. Printre manifestările patologiei sistemului nervos central mai frecvent atestate sunt: sindromul hidrocefalic hipertensiv

siv, convulsii, hipotonie musculară, disfuncții vegetativ-viscerale. Deseori apar disfuncții de termoreglare, succesive suportării maladiilor inflamatorii infecțioase. Este caracteristică subfebrilitatea trenantă (ce durează de la 2 săptămâni până la 2-3 luni), copilul fiind aparent sănătos.

La controlul riguros al acestor copii, focare inflamatoare vizibile nu se depistează. Copiii de vârstă fragedă cu sindromul timusului mărit se referă preponderent la grupul celor frecvent bolnavi: de la 60 până la 90% dintre ei fac 4 și mai multe episoade de IRVA în an. Tot aceștia sunt mai predispuși pentru o evoluție trenantă și recidivantă a maladiilor inflamatorii infecțioase. Ultimele evoluează cu hiperplazie evidentă a ganglionilor limfatici și a splinei.

PARTICULARITĂȚILE IMUNOLOGICE ALE PACIENȚILOR CU SINDROMUL TIMUSULUI MĂRIT ȘI TIMOMEGALIE

În perioada de acalmie clinică, la acești copii sunt depistate dereglări imunologice, prioritar ale verigii imune celulare. Deficiența imună în STM se caracterizează de proliferarea excesivă și întârzierea maturizării limfocitelor T în timus. În analiza generală a sângelui se constată creșterea cantității totale de limfocite, scăderea nivelului de limfocite T și nivele mai înalte de limfocite B, comparativ cu copiii ce nu au timusul mărit. Concomitent se atestă dezechilibrul de celulele imune reglatoare din contul nivelului mai redus de limfocite T supresoare, care determină majorarea indicelui imunoreglator (CD4/CD8). Activitatea funcțională a limfocitelor B la copiii cu STM este mai scăzută comparativ cu indicii copiilor aparent sănătoși, dar concentrația claselor principale de imunoglobuline serice sangvine nu pare să difere semnificativ, cu excepția nivelului mai redus de IgG și cel înalt de IgE. Nivelul normal al claselor principale de imunoglobuline este asigurat de creșterea numărului de celule producătoare.

Studiul homeostaziei imune a copiilor fără timus mărit și al celor cu STM pe fondalul afecțiunilor acute ale căilor respiratorii superioare și inferioare a relevat legități comune. Astfel, în perioada acută a maladii se constată majorarea cantității de limfocite, a subpopulațiilor lor și scăderea activității funcționale a limfocitelor T și B. În perioada de convalescență s-a observat tendința clară de normalizare a tuturor indicilor imunogramei. Indiferent însă de modificările comune, la copiii cu STM atât în perioada acută a maladii, cât și în perioada convalescenței se constată o limfocitoză înaltă și indici mai minori ai IgG, iar în perioada reconvalenței - și al IgA. Concentrația factorului timic

circulant la copiii cu STM, atât în perioada de bunăstare, cât și la toate etapele malade, era foarte joasă și nu s-a observat vreo tendință de normalizare a nivelului acestuia nici peste o lună după însănătoșire.

În constituirea răspunsului imun al copiilor se disting cinci perioade critice: cea a nou-născutului; de la 3 până la 6 luni; de la 2 până la 3 ani; intervalul de 4-6 ani și adolescența. Pentru fiecare perioadă există particularitățile sale fiziologice, care reflectă adaptarea, supraviețuirea și calitățile umane. Pentru copiii sănătoși sunt caracteristice reacțiile imune rezultative cu restabilirea structurii țesuturilor și funcțiilor celulare. Acest lucru este posibil în condiția unor interrelații complete dintre sistemul fagocitar, citokinele IL - 1,6,8,12, IFN α , TNF, proteinele fazei acute și a maturizării celulelor imunocompetente (CD3, CD4, CD8, NK), factorii imunității umorale. Se cunoaște că reglarea intersistemică a tuturor verigilor imune presupune implicarea sistemului neuroendocrin, a neuropeptidelor SCN și mielopeptidelor medulei osoase.

La copiii de vârsta fragedă cu STM au fost stabilite dereglări în sistemul rezistenței nespecifice: cantitate scăzută de lizozime în serul sangvin, diminuarea complementului, activității fagocitare a neutrofilelor manifestate prin indici minori ai fagocitozei finale.

Astfel, la copiii de vârsta fragedă cu STM, sistemul imunitar este tensionat și se pot crea premise pentru epuizarea lui rapidă. Dimensiunea mare a glandei timice sau hiperplazia ei reală la copii, impune adesea dificultăți semnificative în diagnosticul diferențial cu tumorile mediastinale (tab. 5).

Tabelul 5.

Clasificarea clinică a formațiunilor volumetrice mediastinale

<i>Tumori și formațiuni asemănătoare cu tumorile de mediastin</i>		
<i>Chisturi</i>	<i>Tumori</i>	
Enterogene	Benigne	Maligne
Bronhogene	Ganglioneurom	Neuroblastom
Dermoide	Hemangiom	Angiosarcom și angiopericitom
Chisturi celomice ale pericardului	Limfangiom	Limfom malign
Parazitare	Teratom	Teratoblastom
Timice	Timomegalie	Timom
		Tumori metastatice

La copii, manifestările clinice ale formațiunilor volumetrice din mediastin sunt mai puțin pronunțate decât la adulți (în 30% din cazuri pot fi asimptomatice).

Tabloul clinic prezintă semne clinice generale și locale. Complexul general de simptome include semne de intoxicație (inapetență și pierderi de greutate, retard fizic, stare subfebrilă, hipertensiune arterială, tahicardie, vărsături, diaree).

Sindroame locale: neurologic, respirator, esofagian, cardiac.

Simptome neurologice: anisocorie, mioză, ptoză, enoftalmie, parestezie, hipo- și hiperestezie, disfagie, sindrom algic etc.

Simptome respiratorii: apar la 1/3 dintre pacienții adulți și la 6-15% dintre copii. Acest grup de simptome include: tuse, dificultăți de respirație, cianoză, asfixie.

Simptome esofagiene: disfagie, dereglări de gluțiție. În prezența acestor simptome, tumora este mai des localizată în mediastinul posterior, comprimă sau invadează esofagul.

Simptome cardiace: durere precordială, tulburări de ritm care apar fie ca urmare a efectului direct al tumorii asupra inimii, fie în mod reflex.

Aceste simptome sunt caracteristice localizării neoplasmului în mediastinul antero-inferior.

DIAGNOSTICUL SINDROMULUI DE TIMUS MĂRIT (STM) ȘI TIMOMEGALIEI (TM)

În baza analizelor retrospective și prospective s-a dedus că nașterea copiilor cu TM se întâmplă mai frecvent la femeile cu factori agravați ai anamnezei biologice, obstetricale, de aceea grupul de risc pentru TM congenitală îl constituie nou-născuții de la femeile care au născut târziu, care au avut factori nocivi profesionali, menajeri etc., apoi și de la femeile cu morbiditate înaltă, cu evoluție patologică a sarcinii etc.

Reieșind din faptul că, la copiii de vârstă fragedă, TM este mai curând reacția la stresul intrauterin, diagnosticul acestuia trebuie efectuat minuțios în grupele de risc. Termenele diagnosticului trebuie să se încadreze în primele luni de viață ale copilului (1-2 luni), adică la debutul vaccinării planificate. Aceasta va permite într-o măsură oarecare excluderea TM dobândite ca reacție la vaccinare și alte acțiuni postnatale. Algoritmul de examinare a copiilor de vârstă fragedă cu TM este redat în tabelul 6.

Tabelul 6.

Algoritm de examinare a copiilor de vârstă fragedă cu timomegalie

<i>Criteria</i>	<i>Sucesiune</i>
Nivelul 1 - clinico-anamnestic	
Particularități anamnestice	Anamneză ereditară agravată pentru maladii cronice nazofaringiene Maladii cronice la mamă Timomegalie la alți copii din familie Sarcină și naștere patologică Maladii suportate în perioada neonatală Maladii respiratorii frecvente
Particularități fenotipice	Stigme disembrionetice Anomalii de dezvoltare a organelor Paratrofie gr. I-II Hipertrofia amigdalelor palatine, adenoizi Mărirea nodulilor limfatici periferici Semne clinice de diateză exsudativă - catarală, anemie, rahitism
Deregări ale SNC	Simptome și semne de encefalopatie perinatală, deregări ale funcției SNC
Nivelul 2 - instrumental	
Examinări radiologice	Aprecierea gradului de hipertrofie timică - indicele (>0,33)
Examenul ultrasonografic	Ultrasonografia timusului - timomegalie Ultrasonografia organelor interne pentru depistarea posibilei creșteri în dimensiuni a ficatului, splinei, asimetriei suprarenalelor
Nivelul 3 - investigații de laborator	
Analize clinice generale	Hemoleucograma, sumarul urinei Analiza biochimică a sângelui (glicemia, proteina totală și fracțiunile ei, ALT, AST, ureea, electroliții) Coprograma
Determinarea hormonilor serici	Aprecierea nivelului de cortizol, T3, T4, adrenocortizol în serul sangvin

Imunograma	Estimarea subpopulațiilor limfocitare în sângele periferic, starea funcțională a sistemului de fagocitoză, a imunoglobulinelor
Examenul coprografic	Determinare cantitativă a stafiloenterococilor și a altei flore patogene Aprecierea nivelului cantitativ de bifidobacterii

Pentru asigurarea eficacității înalte a monitoring-ului sănătății copilului cu TM la patronajul antenatal pediaterul, va trebui să evidențieze factorii de risc, să aprecieze indicele agravant și direcționarea lui.

Ulterior se instituie monitoring-ul sănătății copilului, durata căruia poate fi de până la 15 ani, reieșind din faptul că defectele biochimice și patologia organelor pot fi depistate pe măsura creșterii și dezvoltării copilului. TM uneori poate fi detectată accidental - fie în perioada acută a bolii sau la autopsie în sindromul morții subite.

Diagnosticul veridic vital este posibil prin metode ultrasonografice de cercetare sau dacă acestea sunt inaccesibile – prin examen radiologic.

Diagnosticul Rx al timusului mărit este bazat pe faptul că, în condiții de normă la copiii de orice vârstă, pe radiogramele standard ale toracelui în proiecție directă, umbra timusului nu trebuie să o depășească pe cea a cordului și vaselor sangvine. În scopul diagnosticului TM, pe radiografiile toracelui în timp real se utilizează indicii cardio-timico-toracic (ICTT) și vazocardial (IVC). Ambii indici se apreciază pe radiogramele standard în proiecție directă. ICTT rezultă din împărțirea lățimii fasciculului vascular la nivelul bifurcației traheii (punctul carina) la lățimea toracelui la nivelul cupolei diafragmatice. IVC derivă din împărțirea lățimii fascicolului vascular la nivelul bifurcației traheii (punctul carina) la lățimea maximală a umbrei cardiace. Lățimea maximală a umbrei inimii se caracterizează ca și suma a două fragmente perpendiculare, plasate pe o linie verticală (traversată prin mediana coloanei verticale din punctele maximal îndepărtate ale inimii din stânga și dreapta (fig. 6).

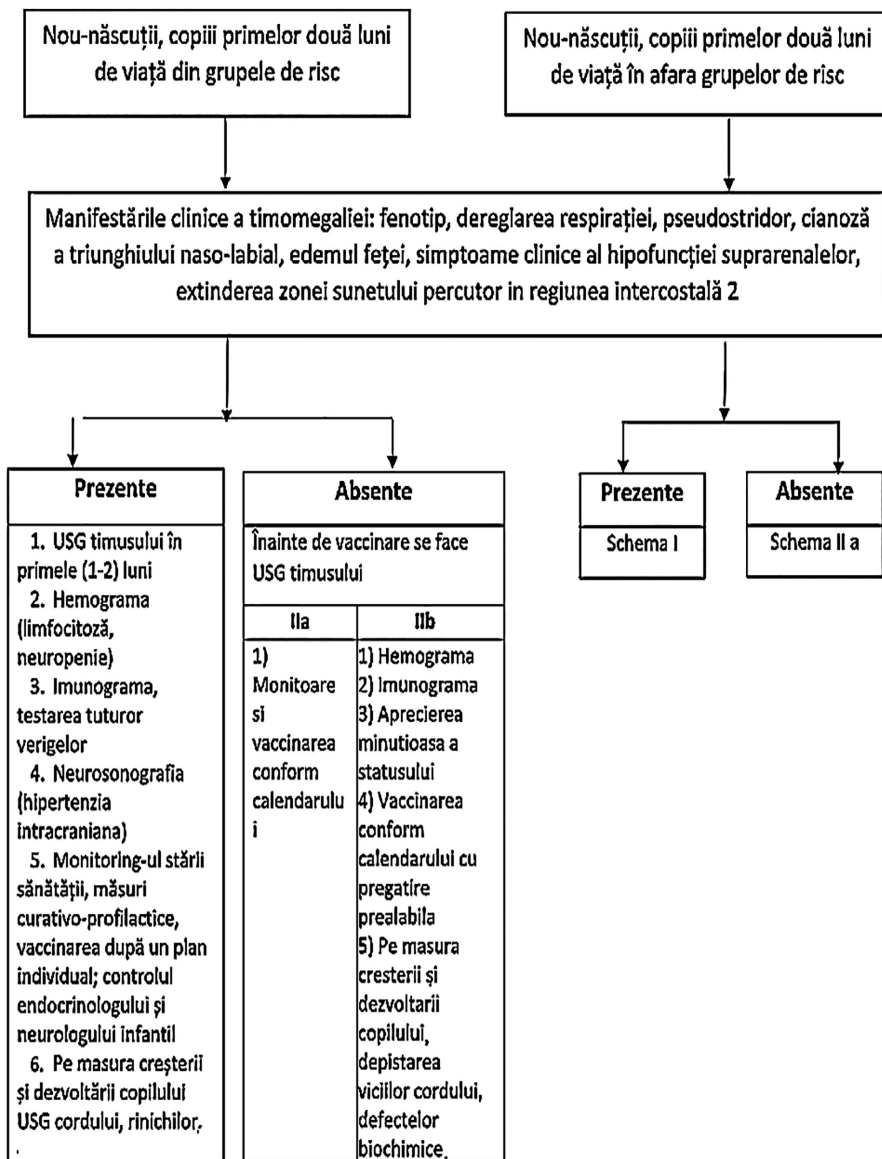


Figura 5. Algoritmul de diagnostic al timomegaliei la copii

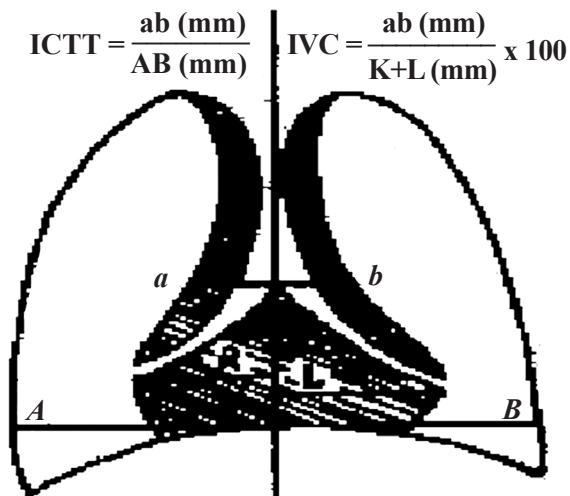


Figura 6. Schema de calculare a indicilor ICTT și IVC

Depistarea în mediastin a unei siluete caracteristice ovale, triunghiulare sau în formă de bandă cu contururi iregulare, amplasată dintr-o parte sau pe ambele părți ale fascicolului vascular etc., sugerează existența timomegaliei. În tabelul 7 sunt expuse valorile ICTT și ale IVC în primii trei ani de viață ai copilului cu diferit grad de majorare a timusului.

Tabelul 7.

Valorile ICTT și IVC în primii trei ani de viață ai copilului cu divers grad de majorare a timusului (după datele Rx.)

Vârsta, ani	Valorile ICTT și IVC în timomegalie		
	gradul I	gradul II	gradul III
0- 3 ani	$0,33 \leq ICTT < 0,37$	$0,37 < ICTT \leq 0,42$	$0,42 < ICTT$
	$60\% \leq IVC < 70\%$	$70\% < IVC \leq 90\%$	$90\% < IVC$

La **controlul radiografic** al copiilor, timomegalia se depistează la 35% de pacienți cu vârsta de 1-3 ani, la 15% copii de vârsta 3-6 luni; la 8% cu vârsta de 7-15 luni; la 2% - în vârsta de 16-36 luni, iar în populația copiilor de peste 3 ani, frecvența de detecție a timomegaliei nu depășește 0,5%.

USG timusului. La scanarea ultrasonografică, masa și volumul timusului crescut se calculează în felul următor:

$$M = 0,7 \times a \times b \times c;$$

$$V = 0,5 \times a \times b \times c;$$

unde a, b, c sunt parametrii liniari ai timusului (lățimea, lungimea, diametrul antero-posterior, în cm), coeficienții 0,5 și 0,7 sunt recalculile parametrilor liniari la masa și volumul organului respectiv. Pentru scopuri practice, masa și volumul timusului este suficient să fie apreciate așa cum este indicat mai sus: fără a calcula separat volumul și masa lobilor timici.

Radiografia toracelui se efectuează în incidență de față, în proiecție laterală stânga și dreaptă. Ca masă depășită a timusului se consideră cea de peste 30 g. Diametrele timusului trebuie să fie corelate cu parametrii fizici ai copilului și cu acest scop se utilizează indicele majorării: masa timusului/masa corpului, în normă fiind egal cu 0,16-0,34. Este necesară monitorizarea dinamică a mărimii timusului. Se iau în considerație stabilitatea diametrelor, bunăstarea clinică, absența markerilor stărilor imunodeficitare. De aceea este necesară USG timusului la nou-născutul referit la grupele de risc. Perioada a doua de viață, când este necesară aprecierea diametrelor timusului, este cea prevaccinală. Necesitatea este impusă de faptul că detecția semnelor de timomegalie după vaccinare se specifică de unii autori ca reacție la vaccin, fără a se lua în considerație statusul inițial, în special în prima lună de viață a copilului.

MANAGEMENTUL PACIENȚILOR CU SINDROMUL TIMUSULUI MĂRIT

La copiii cu STM în stare clinică favorabilă este prezentă insuficiența timică persistentă, însoțită de minimizarea îndelungată în sânge a concentrației peptidelor timice biologic active, care reglează diferențierea și maturizarea celulelor sistemului imun.

Actualmente, la copiii cu timomegalie nu se indică măsuri terapeutice speciale care vizează reducerea dimensiunii glandei timice. Singurele excepții sunt cazurile rare în care la copii se dezvoltă compresia mediastinului. Dacă apar semne de compresiune a mediastinului, care se manifestă mai frecvent la copiii ce au făcut pneumonie acută, se ia în vedere acțiunea

timolitică a hormonilor glucocorticoizi. Se prescrie prednisolon în doza de 1-2 mg/ kg sau hidrocortizon a câte 5-10 mg/kg în zi, intramuscular până la debutul efectului clinic persistent (medicamentul este administrat în medie 3-5 zile).

Dacă la copiii cu sindromul Platter se constată o patologie asociată, aceasta se tratează în cadrul terapiei relevante entităţii clinice. Cu toate acestea, trebuie să se țină seama de faptul că populația dată de pacienți (datorită existenței unui număr de caracteristici specifice) poate extrem de ușor să dezvolte o toxicoză infecțioasă primară și simptome mai mult sau mai puțin severe de insuficiență suprarenală.

Dacă pe fundalul insuficienței timico-suprarenale un copil dezvoltă simptome acute (vărsături, slăbiciune severă, bradicardie, scăderea tensiunii arteriale), este necesară asigurarea unei asistențe de urgență cu prednison administrat intramuscular.

La constatarea clinică a sindromului meningeal, hipertermic, encefalic sau a sindromului cardiovascular sau de hiperventilație, sau combinații ale toxicozei infecțioase primare se impune aplicare de măsuri comune, obișnuite în așa cazuri. Cu toate acestea, datorită predispoziției copiilor cu timomegalie la retenție de lichide și de hiperpermeabilitate a pereților vasculari (inclusiv prin deficit endogen de glucocorticoizi pe fundal de stres infecțios), edemul cerebral se poate dezvolta foarte rapid. Nu este exclus ca această situație la o parte de copii cu sindromul Platter să explice o moarte subită, survenită în debutul unei IRA sau altei boli infecțioase.

Pentru a preveni dezvoltarea unor complicații severe, la primele semne de infecție la sugarii și copiii mici cu sindrom Platter ar putea fi rațională indicația unei doze unice de diuretice cu efect rapid, de exemplu furosemid.

Deși au o hipofuncție clară a cortexului suprarenal, copiii cu sindromul Platter, în absența expunerii la stres, sunt suficient de adaptabili la condițiile obișnuite de viață. Situația se schimbă în contextul impactului de stres, inclusiv infecțios. Situațiile de stres induc adesea manifestări clinice de insuficiență suprarenală, care ar putea pune în pericol viața copilului. În contextul impactului de stres, manifestările simptomatice ale insuficienței suprarenale la copii apar cel mai frecvent la vârste cuprinse între 4 luni și 4-5 ani de viață. Ele survin, de obicei, în a doua jumătate a zilei (de obicei, după ora 21-22), în prima, a doua și/sau în timpul convalescenței - săptămâna a 2-a-3-a de la debutul bolii.

Tabloul clinic de insuficiență suprarenală acută se caracterizează prin letargie, somnolență, apariția desenului „marmorat” al pielii, extremități reci, zone limitate de cianoză.

În faza acută a bolilor infecțioase, maxima unei febre reactive poate masca, de fapt, o manifestare de insuficiență suprarenală acută ca hipotermia. Cu toate acestea, simptomul denumit este dintre primele care trebuie analizat atent în perioada de convalescență. Împreună cu temperatura corpului redusă sub 36°C, la copii apare paloarea, transpirații reci, scăderea tensiunii arteriale. În lipsa asistenței în timp util poate surveni decesul.

Măsurile terapeutice, în cazul unei stări ca cea indicată anterior, sunt încălzirea copilului cu administrarea enterală sau parenterală a acidului ascorbic la o doză de 0,1 până la 0,5 grame. Este bine să se dea copilului un ceai tare. La insuficiența sau absența efectului de la măsurile indicate, se cere administrarea de glucocorticoizi, prednisolon a câte 0,5 mg/kg sau hidrocortizon, de 2,5 mg/kg per administrare. Dacă este necesar, administrarea de glucocorticosteroizi se va repeta după un interval de 4-6 ore.

În tratamentul bolilor asociate la copiii cu timomegalie este interzisă utilizarea acidului acetilsalicilic. În caz contrar, există riscul de a dezvolta astmul aspirinei.

Pregătirea pre-operatorie.

În unele cazuri, la copiii cu sindromul Platter în timpul pregătirii preoperatorii pentru o intervenție chirurgicală electivă este necesară administrarea hormonului glucocorticoid. Tratamentul cu corticosteroizi în astfel de cazuri nu ar trebui să fie de durată, deoarece glucocorticosteroizii, pe de o parte, inhibă funcția deja scăzută a corticosuprarenalei, iar, pe de altă parte, - cursurile prelungite cu glucocorticosteroizi pot trezi vindecarea plăgilor chirurgicale.

Sunt studii care au arătat că contingentului specificat de copii îi este suficient de a administra hormonii cu 30-40 de minute înainte de anestezie sau înainte de intervenția chirurgicală efectuată fără ea. Prednisolonul este indicat câte 1 mg/kg, atunci când este administrat parenteral sau 0,5 mg/kg, atunci când administrarea este enterală (per administrare), hidrocortizon - o doză de 2,5 mg/kg (o administrare). Tratamentul continuu cu aceste medicamente în perioada postoperatorie depinde de starea copilului. În condiții normale, copiii postoperatori, de obicei, nu necesită administrări repetate de hormoni glucocorticoizi.

TERAPIA DE SUBSTITUȚIE

Din moment ce la această categorie de copii este constatată o insuficiență timică cronică, ei au nevoie de terapia cu preparate de substituție. Preparatul de elecție poate fi Tactivina - o polipeptidă biologic activă, suprapurificată, derivată din glanda timică de bovine. Tactivina este indicată la copiii cu sindromul de timus mărit (sindromul Platter), asociat cu pneumonie acută, endocardită infecțioasă și alte infecții bacteriene grave, precum și în infecțiile cauzate de agenți patogeni intracelulari și membranari. Tactivina poate fi administrată la 2-3 zile de la începutul procesului infecțios. Se injectează în proporție de 40 mg /kg sau de 1,5-2 mg/kg per administrare. Medicamentul este inoculat o dată pe zi, intradermic sau subcutanat, pe partea flexorie a antebrațului sau a umărului, după ora 16. Cursul de tratament constă din 5 injecții administrate zilnic. Timp de 2 luni după încetarea tratamentului cu Tactivină sau alte medicamente timice, nu se recomandă a efectua testul cu tuberculină (pot să apară reacții fals pozitive) și nici vaccinarea preventivă (din cauza posibilității unei reacții violente din partea organelor limfoide). Tratamentul imunocorector cu Tactivină se va efectua de preferință sub controlul activității timice în plasma sangvină și a subpopulațiilor de limfocite T. Copiilor frecvent bolnavi cu STM le sunt indicate cure repetate de Tactivină, dar nu mai mult de 4 ori în an. Eficacitatea curelor trebuie apreciată după datele clinice (profilaxia IRVA frecvente și de durată, cu complicații) și cele de laborator (inclusiv aprecierea limfocitelor T și a activității timice în ser).

PROFILAXIA SPECIFICĂ A INFECȚIILOR LA COPIII CU SINDROMUL TIMUSULUI MĂRIT

Are particularitățile sale. Pentru copiii cu STM trebuie utilizate recomandări rezonabile, în funcție de rezultatele evaluării stării de sănătate, de reacția la vaccinare a nou-născutului cu vaccinul BCG. O reacție locală de vaccin sub formă de infiltrat, pustulă, crustă și cicatrice apare la locul administrării vaccinului după 4-6 săptămâni. Adesea, urmând o procedură tehnic corectă, nu există semne la locul injectării, adică reacția s-a dovedit a fi negativă, insuficientă. Aceasta poate fi unul dintre criteriile de eșec al imunității T celulare la un nou-născut și fac dovada insuficienței timice.

Înainte de vaccinare, copilul cu STM ar trebui examinat de pediatru, endocrinolog, imunolog cu un control USG al timusului, insistând pentru o hemoleucogramă, imunogramă desfășurată, cu un studiu detaliat asupra imunității celulare, umorale, a indicatorilor fagocitozei și ai statusului citokinic al copiilor (IL-1, 2, 4, IFN). La pacienții cu TM a fost depistată capacitatea scăzută a limfocitelor de a produce interferonul.

Datele surselor literare raportează la copiii cu TM manifestări de reacții locale și generale cu complicații (cardiovasculare, alergice, encefalite). De aceea, selecția copiilor pentru vaccinare trebuie realizată reieșind din manifestările clinice și sindroamele caracteristice pentru TM. De regulă, aceștia sunt copiii cu masa corporală excesivă, cu semne de hipofuncție a suprarenalelor. Dacă înainte de vaccinare copilul a fost bolnav, este necesară pregătirea lui prin administrarea de remedii pentru profilaxia reacțiilor și complicațiilor. Dacă la un copil STM nu este însoțit de semne clinice și de laborator pentru o deficiență imună, atunci imunizarea acestuia se realizează cu vaccinuri și după scheme prevăzute de Calendarul Național al vaccinurilor profilactice și conform Calendarului de vaccinuri profilactice după indicații epidemiologice.

În STM cu imunodeficiență timodependentă la realizarea vaccinării este necesară o abordare individuală și în dependență de gradul de expresie a sindromului. Copiii de vârstă fragedă se referă la grupul celor frecvent bolnavi – de la 60 până la 90% dintre ei suportă câte 4 și mai multe IRVA în an. Ei sunt predispuși la evoluție prelungită și recidivantă a maladiilor infecțioase inflamatoare. De aceea pentru copiii cu STM profilaxia cu vaccinuri este îndeosebi de actuală.

Copiii cu timusul mărit de gradul I-II pot fi vaccinați cu toate vaccinurile care se regăsesc în Calendarul Național profilactic și Calendarul vaccinurilor profilactice după indicații epidemiologice. Indicațiile și contraindicațiile de vaccinare sunt aceleași ca și la copiii sănătoși. Dacă acești copii sunt clinic aparent sănătoși, nu există riscuri de dezvoltare a fenomenelor adverse.

Copiii cu STM trebuie vaccinați anual contra gripei, suplimentar la anti Hib (infecția cu Hemofilus tip B) și care anterior nu au fost vaccinați contra varicelei.

Se recomandă ca copiii cu STM de gradul I să fie imunizați pe fondul administrării de vitamine, diete hipoalergenice și, după indicații – terapie hiposensibilizantă. În cazul STM de gradul II, aceste recomandări sunt obliga-

torii, ele trebuie îndeplinite cu trei zile până la vaccinare, în ziua imunizării și pe parcursul a trei zile după aceasta.

Copiii cu STM de gradul III (timomegalie), în cazul situației epidemiologice favorabile, sunt rețrași temporar de la vaccinările profilactice cu realizarea tratamentului respectiv. După finisarea curei de terapie imunocorectoare cu Tactivină, vaccinarea se face peste 1-2 luni. Înainte de vaccinare este preferabilă cercetarea USG repetată, pentru a preciza gradul de hiperplazie a timusului care va ghida tactica optimală de pregătire pentru imunizare. Reacția Mantu nu poate fi efectuată mai devreme de două luni (deoarece sunt posibile rezultate fals pozitive). Este necesar de luat în considerație faptul că la acest contingent de copii encefalopatia perinatală se înregistrează cu o frecvență înaltă, inclusiv sindromul hidrocefalic hipertensiv, și de aceea lor li se administrează diacarb.

Deoarece copiii cu STM sunt în grupul de risc pentru infecții respiratorii, este oportună administrarea în scop profilactic (în special la utilizarea vaccinurilor contra infecțiilor virale) a unui imunomodulator topic, pe parcursul a câtorva zile până la vaccinare și a 7-10 zile după ea.

Analiza retrospectivă a evoluției clinice a perioadei postvaccinale la copiii cu STM imunizați cu APDT a constatat că frecvența complicațiilor vaccinale nu depășește cele menționate în instrucțiunile de vaccinare a copiilor aparent sănătoși. Concomitent a fost stabilit că și nivelul imunității antitoxice antidifterice și anti-tetanus la acești copii nu diferă de cel constatat la copiii sănătoși, iar la majoritatea din ei s-a constatat un ritm înalt de producere a anticorpilor neutralizanți, la valori care depășesc de zeci de ori nivelul protectiv.

S-a demonstrat cum că copiii cu timusul mărit de gradul I-II sunt capabili să secrete titre protective de anticorpi *antirujeolic*, la respectarea corectă a schemei de vaccinare. După inocularea vaccinului rujeolei la copiii cu hiperplazia timusului, reacții alergice totale s-au consemnat la 20% din cei vaccinați, medii – la 10% și severe – la 5%.

După administrarea vaccinului antri-oreon, doar 17,5% dintre copiii cu hiperplazie a timusului au produs reacții locale.

Prin urmare, prezența particularităților imunologice la copiii cu sindromul timusului mărit nu influențează semnificativ formarea imunității specifice la antigenele utilizate pentru vaccinare.

STATUSUL TIMICO-LIMFATIC

Este o stare a organismului caracterizată în primul rând prin hiperplazia timusului și a țesutului limfoid.

Etiologia și patogeneza. Actualmente această stare este considerată ca defect congenital al sistemului imun. Într-un șir de cazuri, statusul timico-limfatic a fost descris pe fundal de insuficiență cronică a cortexului suprarenalelor (maladia Addison), în acromegalia și forma severă a tireotoxicozei difuze, stare în care scade activitatea colinesterazei și se dezvoltă tabloul clinic asemănător șocului acetilcolinic. În rezultatul minorizării funcției cortexului suprarenalelor, organismul pierde capacitatea de a dezvolta reacții adaptive ca răspuns la stres. De pe aceste poziții, devine mai ușor de înțeles survenirea morții subite a tinerilor după intervenții chirurgicale aparent ușoare, cu ar fi amigdalectomia, apendectomia sau pur și simplu în timpul scăldatului, la o traumă psihică etc., lucru confirmat și de concepțiile moderne asupra sindromului general de adaptare. În statusul timico-limfaticus, modificările histologice ale timusului nu au trăsături caracteristice. Alterarea timusului la pacienții de peste 20 de ani este cauzată de proliferarea patologică a țesutului sau hiperplazie. În mod normal, la adulți, se produce o reducere treptată a organului. În cazul absenței acestei modificări, timusul își schimbă structura. Lobulii săi cresc, se disting centre constituite din celule de gen germen, iar pe viitor creșterea lor face posibilă formarea unei tumori, denumită timom.

Cercetările anatomopatologice au detectat *într-un șir de cazuri* hiperplazia timusului, izolată sau în asociere cu hiperplazia integrului țesut limfoid (majorarea ganglionilor **limfatici periferici** și a celor mezenterici, a amigdalelor, splinei). Se constată hipoplazia cortexului suprarenal și subdezvoltarea sistemului cardiovascular (aorta îngustă, inimă în „picătură”).

Tabloul clinic. Pacienții invocă acuze de oboseală rapidă, letargie, apatie. Este caracteristică pielea împăstată, palidă. Țesutul adipos subcutanat este dezvoltat în exces. Se observă tendința de obezitate. Musculatura este slab dezvoltată. Se constată hiperplazia amigdalelor și tuturor ganglionilor limfatici. Sistemul cardiovascular este subdezvoltat, se distinge murmur sistolic funcțional, tendință de hipotonie arterială. Sunt posibile crize de cianoză, colaps, explicate prin hipofuncția substanței corticale a suprarenalelor.

Se constată predispunere la maladii infecțioase și dermatologice. Caracteristicile sexuale secundare sunt slab exprimate, iar la unii bolnavi organele sexuale externe apar subdezvoltate. În cazul hiperplaziei izolate de timus, copiii de vârstă fragedă pot să dezvolte astmul timic, care se caracterizează prin accese periodice de dispnee cu tuse, turgescența venelor cervicale, cianoză facială, modificarea glasului până la afonie, vomă.

Datele de laborator. Se constată frecvent limfocitoza relativă și absolută, eozinofilie, tendința de hipoglicemie.

Investigații instrumentale. Pe clișeul radiografic se distinge silueta mărită a timusului, aorta îngustă, inima sub formă de „picătură”. Zonele de creștere sunt deschise.

Diagnosticul și diferențierea diagnostică. Diagnosticul de status timico-limfatic se stabilește în baza anamnezei (diagnoză limfatică intensiv exprimată la copii, accese de cianoză inexplicabile, apnee, stări de colaps), după tabloul clinic caracteristic și datele radiologice sugestive. Diagnosticul diferențial trebuie trasat cu hiperplazia glandelor bronhiale, hipertrofia amigdalelor, tumorii traheei, gușa retrosternală, cazuri în care se pot observa simptome asemănătoare cu cele din hiperplazia timusului (vomă, convulsii, cianoză).

Prognosticul. Pacienții pot să decedeze subit în rezultatul minorizării capacității de apărare a organismului în contextul unor situații de stres (traumă fizică, anestezie, intoxicație, baie rece etc.). Cauza decesului este considerată hipofuncția substanței corticale a suprarenalelor sau compresiunea exercitată de timusul mărit asupra organelor din mediastin și nervul valgus. În cazul astmului timic, copiilor le este indicată intervenția chirurgicală urgentă, altfel poate surveni decesul.

Profilaxia decesului subit. Persoanele cu status timico-limfatic trebuie să evite infecțiile, intoxicațiile, lor le este contraindicată narcoza generală și drogurile (morfină, pantopon, promedol etc.). În cazul asocierii gușei toxice difuze cu statusul timico-limfatic, în perioada preoperatorie se efectuează tratament combinat cu preparate tireostatice și glucocorticosteroizi.

Tratamentul. Actualmente în tratamentul acestei stări frecvent se utilizează preparatele glucocorticosteroide (cortison, hidrocortison etc.). În caz de retard al dezvoltării sexuale este indicat tratamentul utilizat în

maladiile glandelor sexuale. Se administrează vitaminele B, PP, A,D. În unele cazuri de astm timic poate deveni necesară asistența chirurgicală urgentă.

Caz clinic 1

Un băiețel în vârstă de trei luni, cu greutatea de 7,8 kg, a fost prezentat la medic cu suferință respiratorie. Acuze la internare: febră 38.6° , tuse, respirație dificilă, accelerată. Anamneza eredo-colaterală necompromisă. Anamneza personală: născut din a 2-a sarcină (prima sarcină – avort spontan), nașterea a survenit la 38 de săptămâni, greutatea 2900 g, talia - 50 cm. A suferit de icter neonatal prelungit.

Examinat clinic: stare gravă, tegumente mramorate, palide, tiraj pozitiv al cutiei toracice, 60 de respirații pe minut.

Examenul paraclinic: Rn-grafia cutiei toracice indică o pneumonie acută, bilaterală, parahilară. Timusul mărit în dimensiuni, timomegalie gr. III (figura 7).

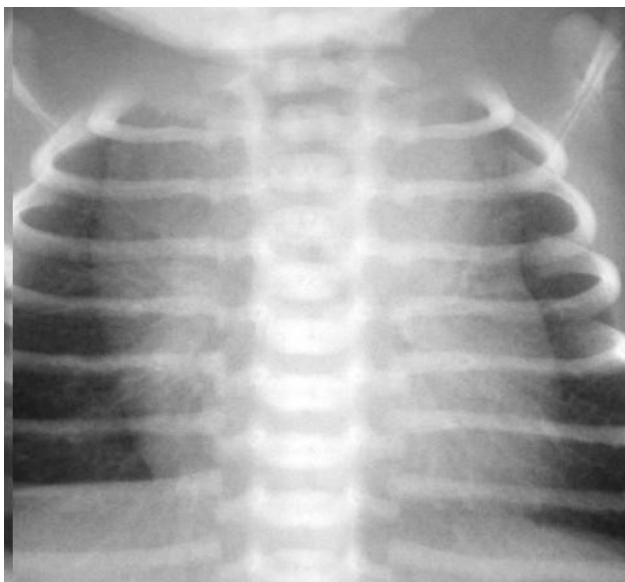


Figura 7. Radiografia cutiei toracice

Hemoleucograma: hematii - $4,11 \times 10^{12}$, hemoglobina - 101 g/l, HCT - 31,2%, leucocite - $11,7 \times 10^3/\mu\text{l}$, monocite - $0,82 \times 10^9/\text{l}$, VSH - 29 mm/oră.

Tratamentul primit în staționar: amoxicilină, 80 mg/kg în 3 prize, curs de 7 zile, prednizolon, a câte 1mg/kg în ritm biologic, regim hidric și alimentar.

Peste 7 zile s-a constatat o ameliorare clinică, radiografia cutiei toracice denotă reducerea dimensională considerabilă a timusului.

În stare satisfăcătoare, copilul este externat la 8-a zi, urmând supravegherea medicului de familie.

Recomandări:

1. Evaluare și monitorizare la medicul de familie.
2. Radiografia toracică repetată peste 6 luni.
3. Aprecierea statusului imun în dinamică.
4. Hemoleucograma se va urmări în dinamică.

Caz clinic 2

Copil cu vârsta de 1 lună și 3 săptămâni, născut la 37 de săptămâni, duplex, prima naștere, sarcina a V-a. Masa – 2000 g, talia – 46 cm. Internare repetată.

Acuze la internare: tuse ușor productivă, dispnee mixtă, accese de cianoză totală, inapetență, regurgități, febră.

Examenul obiectiv: Stare gravă, tegumente palide cu desen marmorat, cianoză periorală, dispnee mixtă, tiraj costal pozitiv.

Percuție – timpanism bilateral.

Auscultativ – respirație aspră. F.R.- 56; f.b.c -138.

Examenul paraclinic: ECOCG : MCC, tendință de dilatare a AD, VD. FOP 2 cm. Ecografia abdominală: ficatul neomogen. Ecografia craniană: Plexurile coroidale neomogene; Radiografia toracică: Pneumonie acută de focar (S 6, 8, 9) bilaterală, timomegalie, gard III; hemoleucograma: MCH - 32,9 g/dl MCHC - 36,8 g/dl, PLT - 592, L - 18 x 10⁹ Analiza biochimică - proteine totale 48,9 g/l, bilirubina totală - 43,1 mmol/l, bilirubina neconjugată - 33,1.

Diagnosticul clinic: Pneumonie acută de focar (S 6,8,9), bilaterală, timomegalie, grad III. MCC, tendință de dilatare a AD, VD, FOP - 2 cm.



Figura 8. Radiografia cutiei toracice

Recomandări:

1. Evaluare, monitorizare de către medicul de familie.
2. Radiografia cutiei toracice repetată la 6 luni.
3. Aprecierea statusului imun în dinamică.
4. Hemoleucograma se repetă în dinamică.
5. Evidență și monitorizare la cardiolog.
5. ECOCG peste 6 luni.

BIBLIOGRAGIE SELECTIVĂ

1. Andrieș L., Cernețchi O.; Barba D. et al. Imunologie clinică: Compendiu. Chișinău, Tipografia Centrală, 2014, 556 p.
2. Azova MM, Gigani OB, Itkes AV, Kuzmenko LG. Thymomegaly and early infection with Epstein-Barr viruses and cytomegaly. *Children Infections*. 2004. (4): 23-24.
3. Bibikova AA, Pikalova LP, Blinova NV, Medvedeva AA. Pathomorphology of the thymus gland in children of the first three years of life in the Tver region in 2016. *Tver Medical Journal*. 2020; (4): 18-22.
4. Chkhartishvili E. Thymomegaly and recurrent disease episodes in children. ESPID 2018. May 28-Jun 2. <https://www.morressier.com/article/thymomegaly-recurrent-disease-episodes-children/5ad774e0d462b-80296ca6d06>.
5. Cowan JE, Takahama Y, Bhandoola A, Ohigashi I. Postnatal involution and counter-involution of the thymus. *Front Immunol*. 2020; 11: 897. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00897.
6. Dermengiu D., Gorin G., Martius E. Interferența între anomalii congenitale coronariene, imunologice și endocrine în determinismul morții subite-prezentare de caz. *Romanian Journal of Legal Medicine* vol. XV, nr.1, 2007, p. 9-18.
7. Doneckova AD, Nikonova MF, Vaganov PD, Mitin AN. Features of T-lymphopoiesis in children with thymomegaly. *Molecular Diagnostics 2017: Proceedings of the IX All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation*. M., 2017. P. 512-513.
8. Esmurzieva ZI, Kuzmenko LG, Osadchaya OA, Kask LN. Morphometry of thymus in fetus of different gestational age and term newborns by ultrasound examination. *Pediatrics*. 2015; 94(1): 68-72.
9. Erofeeva LM. The morphology of the human thymus in childhood. *Advances in Current Natural Sciences*. 2003; (8): 93.
10. Gewolb J., Lebowitz L., Tausch H. W. Thymus size and its relationship to the respiratory distress syndrome. *J.Pediatr*. 1979, vol. 95, nr.1, p. 108-111.
11. Grigor'eva VN. Main immunological parameters in young children with thymomegaly. *Vestnik of the SSMA*. 2002; (4): 12-16.
12. Gul KA, Sonerud T, Fjærli HO, Nakstad B, Abrahamsen TG, Inchley

CS. Thymus activity measured by T-cell receptor excision circles in patients with different severities of respiratory syncytial virus infection. *BMC Infect Dis.* 2017; 17: 18. DOI: 10.1186/s12879-016-2148-0

13. Hammond DA, Khoury NJ, Haddad MC. Aberrant cervical thymus in an infant: an unusual cause of stridor. *Eur Radiol.* 2000; 10(6): 978-980. DOI: 10.1007/s003300051048.

14. Kellogg C, Equils O. The role of the thymus in COVID-19 disease severity: implications for antibody treatment and immunization. *Hum Vaccin Immunother.* 2020. 1-6. DOI: 10.1080/21645515.2020.1818519.

15. Kiseleva NM, Arion VJa, Zimina IV, Moskvina SN, Inozemcev AN. Thymus and the stress-limiting system. *Allergology and Immunology.* 2009; 10(3): 365-367.

16. Kuzmenko LG, Smyslova ZV, Kiseleva NM, Bystrova OV, Agarval RK. To the question of the thymus, associated terminology, and health status of children with a large thymus. *J of Scientific Articles Health and Education in the XXI Century.* 2015; 17(4): 97-107.

17. Kuzmenko LG. Conceptual look at the genesis of congenital thymomegaly. *Pediatrics.* 2012; 93(3): 37-43.

18. Kuzmenko LG, Tjurin NA, Petruk NI, Uddin A, Lukasheva IV, Kiseleva NM. Structural changes in the thymus and immune status in the dynamics of the complicated course of acute respiratory diseases in young children. *Childhood infections.* 2005; 4(1): 25-29.

19. Kuzmenko LG, Jesmurzieva ZI, Ryzhkova MA. Katamnesis of the children with known mass of the thymus at birth. *RUDN Journal of Medicine.* 2010; (5): 56-61.

20. Kuzmenko LG, Kozlovskaja GV, Ignat'eva ON. Features of the development of the neuropsychic sphere in young children with thymomegaly. *Pediatrics.* 2007; 86(1): 57-62.

21. Kuzmenko LG, Kiseleva NM. Contemporary opinion on the role of thymus in living organisms and its participation in the vaccinal process in children of young age. *Clinical Pathophysiology.* 2016; 3(22): 104-114.

22. Lastovka IN. Features of the course of acute respiratory viral infections and meningococcal infection in young children with thymomegaly: abstr. dis. ... cand. med. sciences. Minsk, 2013. 21 p.

23. Lastovka IN, Matveev VA. Features of the course of acute respiratory viral infections in young children with enlarged thymus syndrome. Topical

issues of infectious pathology and vaccine prophylaxis: materials of the IX Congress of Pediatric Infectious Diseases of Russia. M., 2010. P. 54-55.

24. Lastovka IN, Matveev VA. Clinical characteristics of acute respiratory infections in young children with enlarged thymus syndrome. *ARS medica*. 2010; (14): 35-40.

25. Lastovka IN, Matveev VA, Bogdanovich MG. Features of the course of acute respiratory infections in young children with thymomegaly. *Ohrana materinstva i detstva*. 2010; (2): 20-24.

26. Li H, Wetchapinant C., Zhang L, Wu K. High-fat diet from wean until early adulthood impairs T cell development in the thymus. *Lipids*. 2020; 55(1): 35-44. DOI: 10.1002/lipd.12193.

27. Loginova NP. Immunomorphological aspects of the structure of thymus in first-life-year children in the case of congenital heart defect. *Medical Almanac*. 2015; (2): 112-116.

28. Lukashovich MG, Surazakova TN. Thymomegaly and the state of health of children in the first year of life. *Russian Bulletin of perinatology and pediatrics*. 2016; 61(4): 163.

29. Mudrak DA, NAvolokin NA, Myl'nikov AM, Polozhenkov AE, Maslyakova GN. Histological signs of the thymic enlargement. *J of Anatomy and Histopathology*. 2020; 9(2): 46-52.

30. Pușcașiu D. M. Corelații între morfofiziologia timusului și procesele de dezvoltare embriofetală. Rezumatul tezei de doctorat, Oradea, 2007, 20 p.

31. Rovda YuI, Silantyeva IV. Limfatizm problem in pediatrics. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2011; (1): 3-9.

32. Rovda YuI, Shmulevich SA, Shabaldin AV, Shabaldina EV, Minyaylova NN, Sizova IN, Lukoyanycheva EB. Clinical and immunological characteristics of children in a catamnesis after surgery for congenital heart diseases, combined with induced thymectomy. *Pediatrics*. 2018; 97(4): 50-58.

33. Sirotnina O.B. The thyroid in children with thymomegaly. *Russian Bulletin of perinatology and pediatrics*. 2010; 55(4): 66-69.

34. Silantjeva IV, Rovda YI, Badjina OS, Hasanova IG. Anatomic-morphological features and ways to evaluate transverse size and volume of the thymus gland in children. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2011; 2(45): 11-16.

35. Sikandar A, Shahzaib, Ullah N. Microarchitecture of the thymus

gland, its age and disease-associated morphological alterations, and possible means to prolong its physiological activity. *Thymus*, 2020. DOI: 10.5772/intechopen.88480.

36. Sorokman TV, Sokolnyk SV, Polishchuk MI, Popeliuk A-MV. Clinical features of acute respiratory viral infection in infants with thymomegaly. *Zdorov'e rebenka*. 2016; (1): 34-38.

37. Sukalo AV, Priluckaja VA. Algorithm for examining young children with thymomegaly. *Medicinskaja panorama*. 2003; (1): 24-28.

38. Tadiotto E., Clemente M., Pecoraro L., Piacentini G., Degani D. Massive thymic hyperplasia in a 15-month-old boy: Case report and literature review. *Clin Case Rep*. 2018; 7(1): 27-31. DOI: 10.1002/ccr3.1896.

39. Țurcanu T. Pneumonia acută la sugar coasociată cu timomegalia (sindromul Platter). În *Romanian Journal of Pediatrics*. 2018, vol. LXVII, Suppl., p. 104.

40. Țurcanu T., Andrieș L. Atrofie de timus în infecția materno-fetală citomegalovirotică. *Revista Societății Române de alergologie și imunologie clinică „Alergologia”*, 2018, vol. II, Nr. 2, p. 101.

41. Țucanu T., Andrieș L. Hipertrofie de timus și teren imunitar deficitar (caz clinic). În *Romanian Journal of pediatrics*, București, 2020, vol. LXIX, nr. , p. 98.

42. Țurcanu T., Andrieș L. Sindromul de timus mărit sau timomegalie” În *Romanian Journal of pediatrics*, București, 2020, vol. LXIX, nr., p. 80.

43. Vaganova P.G., Nikonova M. F., Yanovskaya E. Y., et al. The T-cell immunity in children with megalothymus. *Medical Journal of the Russian Federation* 2017, 23 (6), p. 298-302.

44. Vaganov PD, Martynov MI, Miheeva IG. Hormonal disorders in children with thymus enlargement syndrome and possible correction. *Russian Bulletin of perinatology and pediatrics*. 2000; 45(4): 32.

45. Varas A, Jimenez E, Secedon R, Rodríguez-Mahou M, Maroto E, Zapata AG, Vicente A. Analysis of human neonatal thymus: evidence for transient thymic involution. *J Immunol*. 2000; 164(12): 6260-6267. DOI: 10.4049/jimmunol.164.12.6260.

46. Vaganov PD, Nikonova MF, Yanovskaya EYu, Mandzhieva ET, Donetskova AD. The T-cell immunity in children with megalothymus. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2017; 23(6): 298-302.

47. Volkova LE, Rogal'skaja SV. Causes of perinatal death of children

with thymus pathology. *Intern J of Applied and Basic Research*. 2013; (10-2): 248-249.

48. Vychugzhanina EJu, Koledaeva EV. On the influence of thymus hyperplasia on the development of young children. *Vyatka Medical Bulletin*. 2015; (2): 33-34.

49. Yakubova ZKh, Olimova KS, Abdullaeva NSh. The role of thymomegalia in the health formation of early age children. *Healthcare of Tajikistan*. 2015; (1): 85-89.

50. Yan F, Mo X, Liu J, Ye S, Zeng X, Che D. Thymic function in the regulation of T-cells, and molecular mechanisms under lying the modulation of cytokines and stress signaling (Review). *Mol Med Rep*. 2017; 16(5): 7175-7184. DOI: 10.3892/ mmr.2017.7525.

51. Zajrat'janc OV, Bershanskaja AM. Accidental involution of the thymus. Harchenko VP, Sarkisova SD, Vetsheva PS, Galil-Ogly GA, Zajrat'janc OV. *Bolezni vilochkovej zhelezy*. M., 1998. P. 46-58.

52. Zueva LP, Kolosovskaja EN. Epidemiology of immunodeficiency states in young children. SPb., 2004. 30 p.

53. Арзямов В.В. Особенности вакцинального процесса у детей со стойкой гиперплазией вилочковой железы. Автореферат дисс. канд. мед. наук. М., 2007, 20 с.

54. Донцова А.Д., Никонова М. Ф., Ваганов П. Д., et al. Новый подход к исследованию тимопоеза при тимомегалии у детей. *Иммунология* 2014, № 4, с. 204-208.

55. Клещенко Е. И., Свиная М. Г. Некоторые клинико-лабораторные особенности новорожденных детей с синдромом увеличения вилочковой железы. *Материалы Кубанского научно-медицинского вестника*, 2009, № 4, с. 25-27.

56. Костинов М.П., Тарасова А.А. Вакцинация детей с патологией вилочковой железы. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2016. №5 (90), с. 86-87.

57. Кузьменко Л.Г.; Семенихина К.Н.; Неижко П. Ю. и др. Оценка величины вилочковой железы у детей первых двух лет жизни по данным ультразвукового сканирования. *Педиатрия*, 2002, № 6, с. 22-26.

58. Кузьменко Л. Г. и др. Оценка величины вилочковой железы у детей первых трех лет жизни по данным ультразвукового сканирования. *Педиатрия*, 2002, № 6, с. 110-112.

59. Кузьменко Л. Г. и др. Особенности сердца у детей, подростков и лиц молодого возраста с тимомегалией в анализе. Вестник РУДН. Серия „Медицина”, 2003, № 2, с. 98-102.

60. Кузьменко Л. Г. Концептуальный взгляд на генез врожденной тимомегалии. Педиатрия, 2012, том 91/№3, с.37-43

61. Магеррамова С.Г. Клинико-иммунологические проявления локально-инфекционно-воспалительных заболеваний при тимомегалии. Вісник проблем биології і медицини, 2018, Вип.1, том 2 (143), с. 254-258.

62. Молчанова А.А., Гринбер В. Б., Кищиков К.Т. Роль вилочковой железы в патологии взрослых (обзор). Вестник АГИУВ, 2017, № 3, с. 17-22.

63. Сидорова И.С.; Макаров И.О. Внутриутробные инфекции, М. 2006, 175 с.

Com. 6769

Întreprinderea de Stat Firma Editorială Poligrafică

„*Tipografia Centrală*”

MD-2068, Chișinău, str. Florilor, 1