

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

**INSTITUTUL NAȚIONAL DE CERCETĂRI
ÎN MEDICINĂ ȘI SĂNĂTATE**

**GLANDA TIMUS
ȘI DISFUNCTIILE TIMICE LA COPII
(Ghid)**

**Chișinău
2024
0**

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”

INSTITUTUL NAȚIONAL DE CERCETĂRI
ÎN MEDICINĂ ȘI SĂNĂTATE

**GLANDA TIMUS
ȘI DISFUNȚIILE TIMICE LA COPII
(Ghid)**

Chișinău
Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*
2024

CZU 616.438-053.2-07-08(075)

Ț 94

Ediție aprobată de Consiliul de Management al Calității
al USMF „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal nr.02 din 29.11.2023)

Autor:

Țurcanu Tamara – USMF „Nicolae Testemițanu”, dr. șt. med., conf. univ.,
cercet. șt. superior

Referenți:

Donos Ala – dr. hab. șt. med., prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”

Gorbunov Galina – dr. hab. șt. med., conf. univ., USMF „Nicolae
Testemițanu”

În redacția autorului.

Ediția ghidului „Glanda timus și disfuncțiile timice la copii” prezintă o analiză bibliografică a rolului central pe care îl are glanda timus, în ordonarea statusului imun și neuroendocrin la copii, datele despre patologii congenitale și dobândite ale glandei timus, precum și tumorile acesteia. Punctează markerii clinici și paraclinici, care ar fi un indiciu ridicat al suspiciunii de timus anormal. Lucrarea este adresată medicilor-rezidenți, pediatriilor, imunologilor, endocrinologilor, medicilor de familie, internștilor, oncologilor 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 clinico-imunologic și molecular-genetic al pacienților, cu suspecție la imunodeficiențe primare*” (conducător al proiectului dr.hab.șt.med., prof.univ. Lucia Andrieș)

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA

Țurcanu, Tamara.

Glanda timus și disfuncțiile timice la copii: (Ghid) / Țurcanu Tamara; Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Institutul Național de Cercetări în Medicină și Sănătate. – Chișinău: CEP *Medicina*, 2024. – 89 p.: fig., tab.

Aut. indicat pe verso f. de tit. – Referințe bibliogr.: p. 85-89 (63 tit.). – În red. aut. – [30] ex.

ISBN 978-9975-82-361-6.

616.438-053.2-07-08(075)

Ț 94

ISBN 978-9975-82-361-6

© CEP *Medicina*, 2024

© Țurcanu Tamara, 2024

CUPRINS

ABREVIERI.....	4
INTRODUCERE.....	5
I. ONTOGENEZA ȘI ANATOMIA GLANDEI TIMUS.....	7
1.1. Ontogeneza glandei timus.....	7
1.2. Anatomia glandei timus.....	9
II. FUNCȚIILE TIMUSULUI.....	13
2.1. Funcția imună a timusului.....	13
2.2. Funcția endocrină a timusului.....	17
III. INVOLUȚIA FIZIOLOGICĂ A TIMUSULUI, ÎN FUNCȚIE DE VÂRSTĂ.....	19
IV. PATOLOGIA CONGENITALĂ A TIMUSULUI	23
4.1. Aplazia, hipoplazia congenitală a timusului.....	23
4.2. Hiperplazia congenitală a timusului.....	33
4.3. Ectopiile și anomalile de formă ale glandei timus.....	35
V. PATOLOGIA DOBÂNDITĂ A GLANDEI TIMUS.....	39
5.1. Hiperplazia glandei timus.....	39
5.1.1. Hiperplazia adevărată/rebound glandei timus (TTH).....	39
5.1.2. Hiperplazia timică limfocitară (timită).....	40
5.2. Involuția acută a timusului.....	48
VI. TUMORILE TIMUSULUI.....	56
VII. DIAGNOSTICUL PARACLINIC AL PATOLOGIEI TIMICE.....	69
VIII. MONITORIZAREA COPILULUI CU PATOLOGIIILE GLANDEI TIMUS.....	82
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ.....	85

ABREVIERI

Ag – Antigen
AIRE – Factor reglator autoimun
ALPS – Sindrom limfoproliferativ autoimun
APECED – Poliendocrinopatie autoimună-candidoza-distrofie ectodermală
ATI – Involuție acută a glandei timus
BCR – Receptorul celulei B
CSR – Raport de schimbare chimică
CT – Tomografie computerizată
cTEC – Celule epiteliale timice corticale
CTTI – Implantare de țesut de timus cultivat
DGS – Sindrom DiGeorge
DP – Celule dublu pozitive
GD – Boala Graves
GH – Hormon de creștere
GT – Glanda Timus
GVHD – Boala grefă-contra-gazdă
APC – Celule prezentatoare de antigen
HIV – Virusul imunodeficienței umane
HSCT – Transplant de celule stem hematopoietice
ICTT – Indice cardio-timico-toracic
IDP – Imunodeficiență primară
IGF-1 – Factor de creștere de tip insulinicIL - Interleukină
LES – Lupus eritematos sistemic
LT – Limfocite T
MG – Miastenia Gravis
MHC – Complex major de histocompatibilitate
TEC – Celule epiteliale timice medulare
MTH – Hiperplazie timică masivă
PRCA – Aplazie pură a celulelor roșii
RIMC – Răspuns imun mediat celular
RIMH – Răspuns imun mediat humoral
RMN – Rezonanță magnetică nucleară
RTH – Hiperplazie timică de rebound
SCID – Imunodeficiență combinată severă
SI – Sistem imunitar
SMC – Sindrom miastenic congenital
SP – Celule monopozitive
TCR – Receptor al celulei T
TEC – Celule epiteliale timice
TH – Hiperplazie timică
TREC – Cercuri de excizie a receptorilor celulelor T
Treg – Celule T reglatoare
TSA – Antigen specific de țesut
TTH – Hiperplazie timică adevărată

INTRODUCERE

„Glanda timus este principalul donator de celule pentru sistemul imun, așa cum măduva oaselor este donatorul de celule pentru sistemul cardiovascular”

În *The Thymus: A Forgotten, But Very „Important Organ”* **Z. Zdrojewicz**

Glanda timus este organul care în ultimele două secole a generat o mare conștientizare, nu numai din perspectiva anatomică, ci și pentru rolurile fiziologice și patologice pe care le joacă în organism. Începând cu secolul al XIX-lea, au avut loc importante studii anatomo-fiziologice, concentrându-se asupra rolului timusului în diferite procese patologice. Actualmente, în timp ce cunoștințele acumulate asupra glandei timus s-au îmbunătățit considerabil, acestea încă sunt pe departe complete. Diferite aspecte, inclusiv funcția sa endocrină, asocierea cu alte boli autoimune, precum scleroza multiplă, artrita reumatoidă și lupusul eritematos, printre altele, sunt în curs de evaluare și cercetare.

Glanda timus este organul mediastinului anterior, organ limfoid crucial, în care celulele care sosesc din măduva osoasă sunt supuse unui proces de selecție fin reglat, bazat pe specificul receptorilor de celule T (TCR) și unei diferențieri strict controlate în celule T mature. Suplimentarea timică a sistemului imunitar cu noile cohorte celulare pentru a înlocui resursele exploatate este un proces de viață întregă, fiind cel mai intens în perioada perinatală. Însă sarcinile timusului nu se limitează la maturarea, diversificarea și selecția populației delimfocite T. În timp ce joacă rolul esențial în sistemul imun, timusul produce, de asemenea, peste 20 de secreții umorale speciale, care influențează funcția axului hipotalamo-hipofizar. Datorită acestei influențe, timusul participă indirect la reglarea metabolismului tisular, care este controlat direct de organele endocrine periferice și, prin urmare, poate fi privit și ca un organ endocrin. Deși suferă o scădere drastică a dimensiunii odată cu vârsta, acum este bine stabilit, că rămâne activ chiar

și până la bătrânețe, iar funcțiile limfopoietice și endocrine timice sunt menținute.

Patologia glandei timus cuprinde afecțiuni congenitale și dobândite, care se manifestă, fie prin hipoplazia sau hiperplazia organului, dar și prin formațiunile de volum. Descoperirea unei patologii se face, cel mai adesea, în timpul efectuării unei radiografii toracice standard, în special în contextul simptomelor respiratorii și, într-o măsură mai mică, în timpul unui diagnostic prenatal. Însă, actualmente nu au fost stabilite valorile de referință acceptate pentru parametrii timusului (masă, volum) la copii, ceea ce complică foarte mult procesul de diagnostic al hipoplaziei, atrofiei, hipertrofiei timice.

Este important ca medicii să fie familiarizați cu modificările glandei timus, pentru a identifica patologia/variații normale ale aspectului timic și a preveni investigații inutile și manopere invazive, iar abordarea pacientului cu afectarea glandei timus să fie multidisciplinară.

În elaborarea acestui ghid metodic, am intenționat să rezumăm datele bibliografice actuale, privind anatomia, fiziologia, funcțiile glandei timus, precum și manifestările patologice ale acesteia, subliniind atenția la hiperplazia de organ. Un capitol este dedicat proceselor de volum ale timusului, care sunt cele mai frecvente tumori ale mediastinului anterior, reprezentând 50% dintre acestea. La fel, au fost descrise metode imagistice și imunohistopatologice utilizate în diagnosticul paraclinic al patologiei timice, precum și principiile de monitorizare ale pacienților diagnosticați.

Sperăm că informațiile rezumate în prezenta lucrare vor fi binevenite în activitatea medicilor de familie, a pediatriilor, chirurgilor, imunologilor, endocrinologilor, oncologilor etc.

I. ONTOGENEZA ȘI ANATOMIA GLANDEI TIMUS

1.1. Ontogeneza glandei timus

Glanda timus are dublă origine embrionară cu două tipuri de celule distincte: celulele limfoide (timocite) și celulele epiteliale reticulare. Epiteliul timic se dezvoltă în timpul celei de-a șasea săptămâni de gestație, din epiteliul diverticular ventral al celei de-a treia și de-a patra punji faringiene, împreună cu glanda tiroidă și cea paratiroidă. Se extinde postero-lateral în mezodermul înconjurător, sub formă de două structuri asemănătoare baloanelor (*fig.1*).

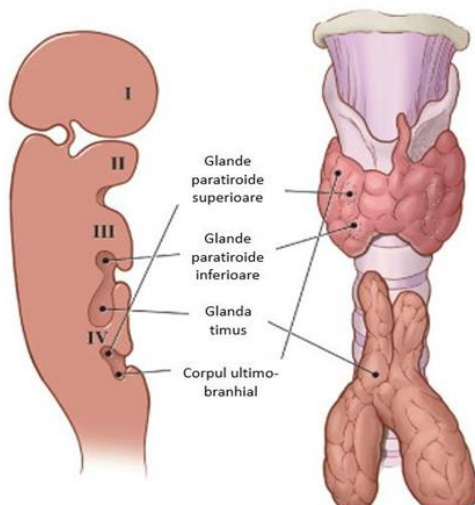


Fig. 1. Embriogeneza glandei timus[66]

În cea de-a 8-a săptămână de gestație, timusul coboară și își ia poziția finală în mediastinul antero-superior. Se fuzionează cu omologul său din partea opusă. Până în săptămâna a 10-a, timusul se separă de paratiroidă, în timp ce unele celule paratiroide rămân atașate de timus, inclusiv și în săptămâna a 12-a. La mijlocul săptămânii a 8-a, progenitorii epiteliali timici, încep să se diferențieze în TEC (celule epiteliale timice) medulare și corticale. Medula ia naștere în porțiunea centrală a timusului și în porțiunile profunde ale lobulilor, prin hipertrofia cito-

reticului, însoțită de migrarea timocitelor. În curs de dezvoltare, celulele precursorale ale măduvei osoase hematopoietice (de origine mezenchimală) migrează în timus. Astfel, limfocitele intră în contact cu glanda timusului (ulterior vor fi numite timocite), iar țesutul limfoid devine unificat cu cadrul celular epitelial al timusului. Începând cu a 10-a săptămână, mai mult de 95% din celule aparțin liniei T, cu puține eritroblaste. Celulele din linia macrofagelor intră în medulară, începând din săptămâna a 14-a. Între săptămânile 12 și 14, celulele T mature, încep să emigreze și să cantoneze organele limfoide periferice. În săptămâna a 16-a, timusul uman devine complet diferențiat, matur din punct de vedere funcțional, sugerat de prezența regiunilor medulare și corticale distinct separate, prezența tipului principal de timocite, așa-numitele TdT+ și a celulelor T mature în organele limfoide (fig. 2).

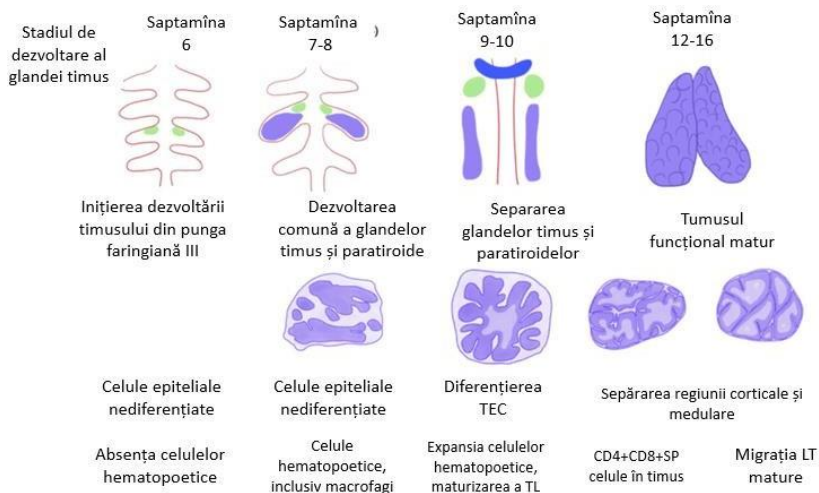


Fig. 2. Evoluția embriogenezei glandei timus[8]

Timusul se formează mai devreme, decât alte organe ale sistemului imunitar, astfel, până la naștere are o masă semnificativă de 13,3 g (de la 7,7 la 34,0 g). În primii 3 ani de viața, organul crește foarte intens. De la 3 la 20 de ani, masa timusului este destul de stabilă, constituind în mediu 25,7-29,4 g, iar după 20 de ani, scade treptat secundar involuției fiziolo-

gice legate de vârstă. La vârstnici greutatea timusului constituie 13-15 g.

Pe măsura înaintării în vârstă, structura microscopică a timusului se modifică. Din fragedă copilărie și până la vârsta de aproximativ 10 ani, în structura timusului predomină substanța corticală, iar parenchimul ocupă până la 90% din volumul organului. La vârsta de 10 ani, dimensiunile corticalei și medularei sunt aproximativ egale, ca mai târziu, zona substanței corticale să devină mai subțire cu creșterea țesutului adipos și conjunctiv. Involuția treptată a timusului din pubertate are loc cu o pierdere de la 3% până la 5% a țesutului activ anual și continuă până la vârstă mijlocie, apoi are loc o încetinire a involuției organului, la 1% pe an.

La persoanele cu vârsta cuprinsă între 20-40 de ani, nivelul activității mitotice în cortexul timusului, nu depășește 1%, iar în partea medulară este de doar 0,2%. Parenchimul timusului nu dispare complet în procesul de involuție fiziologică, ci rămâne sub formă de insulițe înconjurate de țesut adipos. Timusul vârstnicilor (56-74 ani) este aproape complet înlocuit de țesut adipos.

1.2. Anatomia glandei timus

Glanda timus este un organ bilobat, piramidal, cu baza lată și două coarne superioare, situat în mediastinul superior și în partea anterioară a mediastinului inferior. Cei doi lobi ai timusului sunt legați în linia mediană printr-un istm. Coarnele timusului se extind superior la polii inferiori ai glandei tiroide, unde se conectează cu aceasta prin firele de țesut conjunctiv. Mai jos, se extinde la nivelul cartilajului costal 4-5. Suprafața anterioară este legată de stern, cele patru cartilaje costale superioare și punctul inserției mușchilor sternohioid și sternotiroidian. În partea din față a gâtului, timusul este anterior în relație cu mușchii infrahioidani. Suprafața posterioară este legată de pericardul superior, arcul aortic cu ramurile sale, vena brahiocefalică stângă și traheea. Lateral, timusul este legat de pleura mediastinală, plămâni și nervii frenici, în special cel stâng (*fig. 3*).

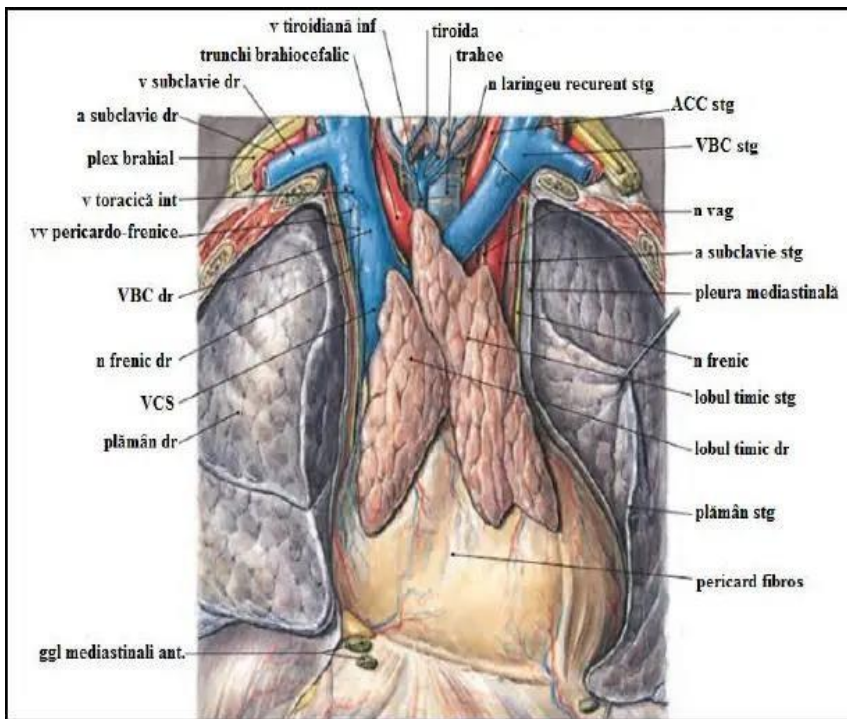


Fig. 3. Anatomia topografică a glandei timus

(sursa: <https://thoracickey.com/1-anatomy>)

Organul este acoperit de o capsulă din țesut conjunctiv, ale cărei sep-turi pătrund în țesut și îl împart în lobuli incompleți. Fiecare lobul are o zonă întunecată periferică, numită cortex și o zonă mai deschisă, mijlocie, numită medulara. Capsula este formată din straturi interioare și exterioare de colagen și fibre reticulare, printre care se regăsesc limfocitele.

Cortexul este porțiunea exterioară a glandei timus și conține un număr mare de precursori mici ai LT - timocite, celule reticulare epiteli-ale și macrofagi (*fig.4*). Vasele de sânge ale timusului se află, de aseme-nea, în această rețea de celule reticulare epiteli-ale. Cortexul este locul în care au loc etapele inițiale ale dezvoltării timocitelor și rearan-jarea genelor pentru receptorii de pe suprafața celulelor T. Proliferarea limfocitelor în timus, este distribuită uniform în tot cortexul și nu în

centrul germinativ, așa cum se întâmplă în alte țesuturi limfoide. Unele dintre celulele T, care sunt produse în cortex, migrează către medulară, unde intră în fluxul sangvin prin venele medulare, adăugându-se la limfocitele din sângele periferic și organele limfoide.

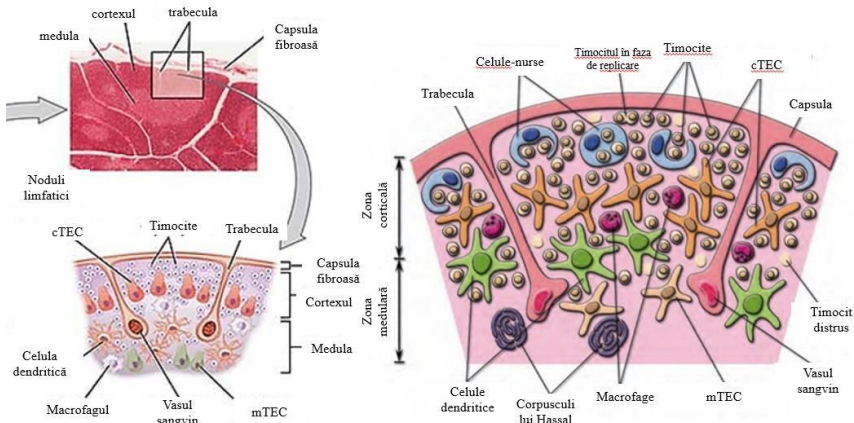


Fig. 4. Anatomia glandei timus[28]

Jonțiunea corticomedulară cu numeroase vase de sânge, conține țesut conjunctiv, limfocite T, celule dendritice și epiteliale reticulare de tip IV. Porțiunea centrală este medulară, fiind locul în care rețeaua de celule endoteliale reticulare este mai dens, iar celulele limfoide sunt mai puține, aici se conține și o serie de corpuri concentrice cunoscute sub numele de corpusculii lui Hassall - celule reticulare epiteliale turtite, dispuse concentric și umplute cu filamente de keratina. Medulara este locul unde se desfășoară marea majoritate a proceselor de selecție negativă a timocitelor, care deja au trecut prin cortex, au suferit o rearanjare a genei receptorului și o selecție pozitivă. Numeroase artere timice urmează cursul septelor interlobulare și pătrund în substanța organului, formând în cortexul timusului o serie de arcade complexe, care la rândul lor, în asociere cu celulele endoteliale reticulare, limfocite și macrofagi, formează bariera timică. Capilarele timice au endoteliu nefenestrat și o lamină bazală groasă, făcându-l impermeabil pentru proteine. Sângele se scurge apoi în venele medulare. Timusul diferă

structural de alte organe limfoide, prin faptul că nu are vase limfatice. Inervația timusului este efectuată de către nervul vag și fibrele noradrenergice postganglionare ale sistemului nervos simpatic.

Celulele timice. Timusul este compus în principal din două tipuri de celule: limfocite (în special celule T și celule natural killer) și celule reticulare. Celulele stromale timice includ celulele epiteliale timice, celulele dendritice, macrofagele, fibroblastele, celulele endoteliale vasculare și celulele de țesut conjunctiv, care formează o matrice extracelulară. Celulele reticulare formează o rețea liberă, în timp ce spațiile dintre ele, sunt pline de limfocite. Există o corelație strâns anatomică și funcțională între celulele timice. La naștere, celulele subcapsulare epiteliale predomină și asigură timopoieza și selecția TCR (receptorul celulelor T). În special timopoieza postnatală depinde de migrarea constantă a progenitorilor hematopoietici derivați din măduva osoasă către parenchimul timic prin circulația sangvină și moleculele lor de adeziune la suprafața celulară. Micromediul timic conduce treptat aceste celule progenitoare multipotente spre linia celulelor T și induce proliferarea, pentru a crește grupul de precursori ai celulelor T. În procesul de îmbătrânire, timusul începe să piardă celule timice epiteliale corticale (c-TEC), ce duc la creșterea volumului spațiului perivascular, acumularea adipocitelor, fibroblastelor și la scăderea bruscă a numărului de limfocite T. Micșorarea numărului de celule limfoide în timus este o consecință a modificărilor, care apar în stromă: epitelioreticulocitele își pierd capacitatea de a atrage celulele progenitoare, de a menține diferențierea lor și proliferarea în procesul de selecție pozitivă.

II. FUNCȚIILE TIMUSULUI

2.1. Funcția imună a timusului

Glanda timus este organul central al sistemului imunitar, în care are loc maturarea și dezvoltarea limfocitelor T, responsabile de realizarea imunității celulare. În timpul dezvoltării timice, progenitorii celulelor T, ajung din fluxul sangvin și suferă un complex de evenimente consecutive dinamice, care includ migrare, proliferare, diferențiere înainte de a reveni în circulație ca celule T mature naive. Aceste procese includ:

- ✓ pătrunderea celulelor progenitoare limfoide în timus;
- ✓ generarea de celule, care exprimă atât moleculele CD4, cât și CD8 pe membrana plasmatică, definite timocite „dublu pozitive” (DP) la nivelul cortexului extern al timusului;
- ✓ selecția pozitivă a timocitelor DP în cortex;
- ✓ interacțiunea timocitelor selectate pozitiv cu celulele epiteliale timice medulare (mTEC) pentru a finaliza dezvoltarea timocitelor și a asigura toleranța centrală (selecție negativă).
- ✓ migrație celulelor T naive din timus.

Fiecare eveniment care conduce la maturarea celulelor T are loc într-o regiune discretă a timusului și depinde de interacțiuni fine cu celule rezidente specializate, care sunt prezente în mod discret în regiuni anatomice.

Selecția pozitivă a celulelor T, purtând ca TCR (T-cell receptor, receptorul limfocitelor T) un heterodimer format din lanțul α și β (numit celule $\alpha\beta$ -T), apare în cortex. Timocitele DP, generate în cortex, interacționează prin intermediul TCR-ului lor cu complexul major de histocompatibilitate (MHC), care sunt exprimate de către celule stromale situate în cortex – (cTEC-uri) și celule dendritice. În urma unei interacțiuni între TCR și complexul MHC, timocitele DP primesc semnale pentru supraviețuire și diferențierea ulterioară în timocite monozitive - $CD4^+$ sau $CD8^+$. Acest proces, denumit selecția pozitivă, îmbogățește numărul de celulele T, care sunt potențial reactive la antigene străine, și păstrează timocitele al căror TCR are cea mai mare afinitate față de MHC-ul propriu (*fig. 5*).

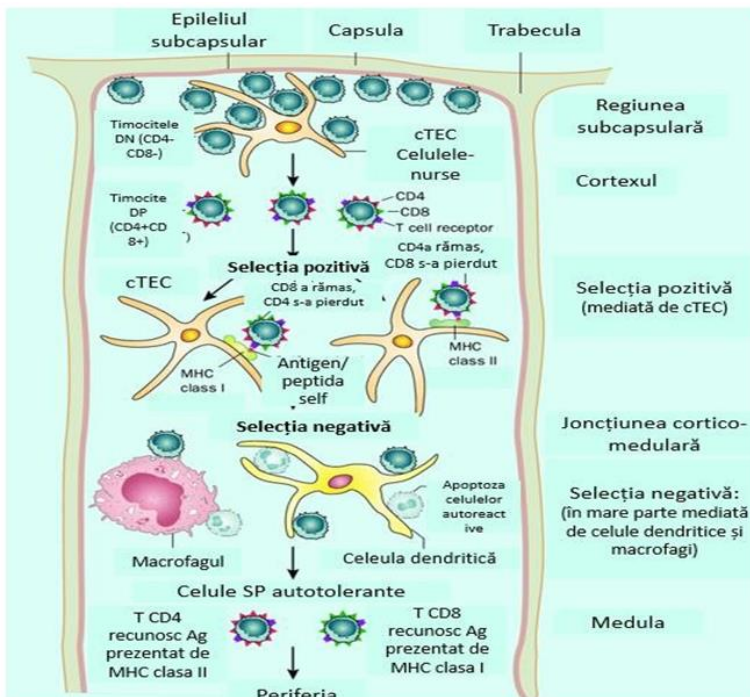


Fig. 5. Selecția pozitivă și negativă a timocitelor
 (sura: <https://www.researchgate.net/publication/23790088>)

Dacă un timocit recunoaște MHC, se instalează un mecanism de salvare, în caz contrar, apar semnale care duc la moartea acestor timocite prin apoptoză. Timocitele DP selectate pozitiv sunt induse să se diferențieze în timocite simple pozitive (SP) și migrează în partea medulară.

O varietate de chemokine reglează migrarea celulelor T, progenitorii prin timus și, de fapt, mutațiile în genele care codifică chemokinele sau receptorii acestora, pot duce la localizarea greșită a populațiilor de timocite.

Maturarea timocitelor SP are loc în medulară și este însoțită de moartea ulterioară a timocitelor autoreactive - proces numit **selecția negativă**. Acest lucru este crucial în stabilirea toleranței față de antigenele specifice proprii ale organismului (autoantigeni, self-antigeni), întrucât

mTEC produc antigene specifice țesutului în mod arhaic. O astfel de expresie este, cel puțin parțial, dependentă de „factorul transcripțional regulator autoimun” (AIRE), iar deficiența în AIRE are ca rezultat eșecul în stabilirea toleranței centrale față de autoantigene și rezultă în sindrom poliglandular autoimun (APECED). Expresia AIRE în mTEC-uri contribuie la exprimarea antigenelor specifice tisulare, care sunt cruciale pentru a crea micromediul în care selecția negativă va avea loc eficient.

În cele din urmă, acele SP timocite care au trecut selecția pozitivă și negativă, pot părăsi glanda și forma totalul periferic de celule T.

Timusul produce, de asemenea, alte linii alternative de celule T, inclusiv celule T reglatoare (celule Treg), celule T natural killer (NKT) și celule $\gamma\delta$ -T, cu activități și specificități efectoare distincte, și căi distincte de dezvoltare. Producția acestor linii de celule T depinde de micromediile timice, care diferă de cele necesare, pentru dezvoltarea celulelor $\alpha\beta$ -T convenționale.

Toleranța timică

De-a lungul vieții, sistemul imunitar trebuie să echilibreze răspunsurile împotriva diverșilor agenți patogeni, prevenind în același timp, afectarea sistemelor, organelor și țesuturilor proprii. Procesul de inducere a toleranței la un anumit antigen, se numește tolerogeneză. Celulele implicate în reglarea răspunsului imun sunt limfocitele T maturizate în timus și limfocitele B. Timusul servește ca organ central al toleranței imunologice auto-non-self.

Toleranța funcțională constă din două procese coordonate: 1) eliminarea limfocitelor autoreactive, în timpul maturării în organele limfoide centrale, înainte ca astfel de celule să ajungă la maturitate - toleranța centrală; 2) suprimarea funcțională în periferie a limfocitelor autoreactive, care au scăpat de eliminare în timus - toleranța periferică.

Toleranța celulelor T începe de îndată ce un receptor al celulelor T este format și exprimat pe suprafața celulei unui progenitor al celulei T în timus. Mecanismele de toleranță care funcționează în timus, înainte de maturarea și circulația celulelor T (maturizarea limfocitelor T prin selecția pozitivă și negativă descrise mai sus) sunt denumite „**toleranță**”

imunologică de tip central". Stabilirea toleranței centrale timice este un proces crucial pentru prevenirea dezvoltării patologiilor autoimune. Celulele epiteliale timice medulare sunt esențiale pentru acest proces, prin exprimarea factorului de transcripție AIRE, care reglează expresia multor antigene specifice țesuturilor periferice și influențează procesul dinamic de diferențiere a mTEC. Inducerea toleranței celulelor T centrale depinde de migrarea timocitelor în medulară, unde acestea interacționează strâns cu mTEC-urile și celulele dendritice. mTEC exprimă mii de antigene periferice cu restricții tisulare (TRA), ce duc la eliminarea celulelor T autoreactive, potențial periculoase pentru integritatea țesuturilor proprii și permite generarea de celule T reglatoare naturale (nTreg). nTreg au capacitatea de a controla activitatea celulelor T autoreactive la periferie, prin expresia factorului de transcripție FoxP3 și supresia răspunsului imun pe cale directă sau indirectă.

Deși mecanismele de toleranță centrală sunt eficiente, ele nu pot elimina toate limfocitele autoreactive în parte, pentru că, nu toate autoantigenele sunt exprimate la locul primar al dezvoltării limfocitelor – timusul. Prin urmare, există **mecanisme de toleranță periferică** și acestea sunt cruciale pentru a controla toleranța limfocitelor, care întâlnesc pentru prima dată autoantigenele înrudite în afara timusului, cum ar fi în cazul antigenelor alimentare, antigenelor de dezvoltare și antigenelor afișate în timpul infecției cronice. Sunt descrise diferite mecanisme implicate în toleranța periferică. **Deleția clonală** - apoptoza celulelor T activate de celulele prezentatoare de antigen, care exprimă IL-2 și IL-2R și își măresc, de asemenea, expresia receptorilor morți (de exemplu, Fas) și liganzii acestora. Legarea Fas duce la apoptoza celulelor T prin calea caspazei, terminând astfel răspunsul imun. **Ignoranța** - capacitatea celulelor T de a ignora anumite autoantigene, pentru că sunt localizate în situsuri privilegiate din punct de vedere imunitar sau pentru că au imunogenitate scăzută (niveluri scăzute de expresie sau afinitate scăzută de legare). **Anergie** - mecanismul major de inactivare a clonelor de celule T autoreactive periferice, care nu pot răspunde la stimuli antigenici înrudiți, deoarece nu produc IL-2 sau IL-2R. Mecanismul este întreruperea inte-

racțiunii dintre co-receptorul celulelor T CD28 și moleculele co-stimulatoare APC CD80/86. *Reglarea imună* - celulele T expuse la citokină antiinflamatorie TGF-beta se pot diferenția în celule reglatoare T „induse” în țesuturile periferice, care inhibă răspunsul imun.

2.2. Funcția endocrină a timusului

Funcțiile timusului nu se limitează doar la maturarea, diversificarea și selecția populației de limfocite T, glanda are o influență endocrină mult mai importantă.

Influența endocrină a timusului se referă și la funcția axului hipotalamo-hipofizar. Datorită acestei influențe, timusul participă indirect la reglarea metabolismului tisular, care este controlat direct de organele endocrine periferice: tiroidă, pancreas și suprarenale. Mai mult decât atât, buna funcționare a axei hipotalamo-hipofizo-gonadal este dependentă de influența endocrină timică asupra producției hipotalamice, a respectivilor hormoni de eliberare. Primele observații care sugerează posibilitatea existenței unei alte activități decât imunologice a timusului, rezultă din apariția simptomelor bolii de epuizare la șoarecii neonatal timentomizați. Animalele, chiar și în condițiile lipsite de germeni, au demonstrat inhibarea creșterii și modificările distrofice numeroase, rezultă din apariția simptomelor bolii de epuizare la șoarecii neonatal timentomizați. S-au observat afecțiuni polihormonale, cuprinzând hormoni tiroidieni, suprarenalieni, pancreatici și gonadici și înrudiți cu aceștia hormoni tropicali hipofizari. Aceste deficite au fost restaurate după ce animalele au fost implantate cu timus.

Timozinele (α , β , γ), obținute inițial din timus, sunt pe larg distribuite în țesuturi și celule, fiind implicate în transcripție și/sau replicare ADN. *Timozina- α* joacă un rol important în modularea răspunsului imun, este capabil să stimuleze producția de limfokine (cum ar fi factorul de inhibare a migrației, interferon- α , interferon- γ , interleukina-2 (IL-2) și receptorul IL-2), joacă rolul în inducerea celulelor T-helper, modularea răspunsurilor limfoproliferative declanșate de antigeni specifici, aloantigeni și mitogeni, producerea de anticorpi și activitatea celulelor N-killer (NK).

Rolul fiziologic în sistemul imunitar al β -timozinelor, în mare parte, este necunoscut, se cunoaște că acestea pot afecta creșterea și migrarea celulelor.

Timopoitina afectează transmiterea neuromusculară și diferențierea precoce a celulelor T. Timopeptina posedă funcție imunomodulatorie în chimioterapia cancerului, dar și acționează ca un potențial agent chimioterapeutic, inhibând creșterea celulelor leucemiei promielocitare. Acțiunile imunoreglatoare ale timopeptinei asupra celulelor T periferice sunt mediate de creșterea nivelului intracelular de GMP ciclic (spre deosebire de creșterile de AMP ciclic intracelular induse în celulele T precursorale), care declanșează diferențierea lor ulterioară spre celulele T.

Timulina este o moleculă produsă exclusiv de celulele epiteliale timice și este implicată în mai multe aspecte ale diferențierii celulelor T intra și extratimic.

Factorul umoral timic $\gamma 2$ (THF- $\gamma 2$, thymoctonan; THF) joacă rolul important în stimularea funcțiilor celulelor T și a producției de IL-2, este implicat în vindecare unor boli virale, stări de imunodeficiență și, ca adjuvant, se utilizează la chimioterapie în tratamentul cancerului.

III. INVOLUȚIA FIZIOLOGICĂ A TIMUSULUI ÎN FUNCȚIE DE VÂRSTĂ

Deși dimensiunea timusului se schimbă neesențial de-a lungul vieții în condiții normale, celularitatea timusului, cu vârsta, este progresiv scăzută și înlocuită cu țesut adipos, rezultând perturbarea arhitecturii normale a țesutului. Deoarece producția de celule T este proporțională cu masa țesutului epitelial timic, involuția timică are ca rezultat modificarea semnificativă a capacității sale de generare de novo a celulelor T imunocompetente (*fig.6*). Îmbătrânirea afectează, de asemenea, diferite etape ale dezvoltării celulelor T, de la perturbarea nișei micromediului timic, modificări ale moleculelor cheie de semnalizare, care modulează timopoieza, reducerea activității de diferențiere a celulelor T, până la scăderea ulterioară a producției de celule T și funcției imunitare. Rezultatul este o scădere a cantității și funcției celulelor T naive, ceea ce duce la un repertoriu restrâns de celule T la periferie. Odată cu vârsta, timusul atrofiat scade, de asemenea, în capacitatea sa de a stabili toleranța centrală, determinând astfel creșterea celulelor T autoreactive la periferie cu persistența procesului inflamator și a autoimun.

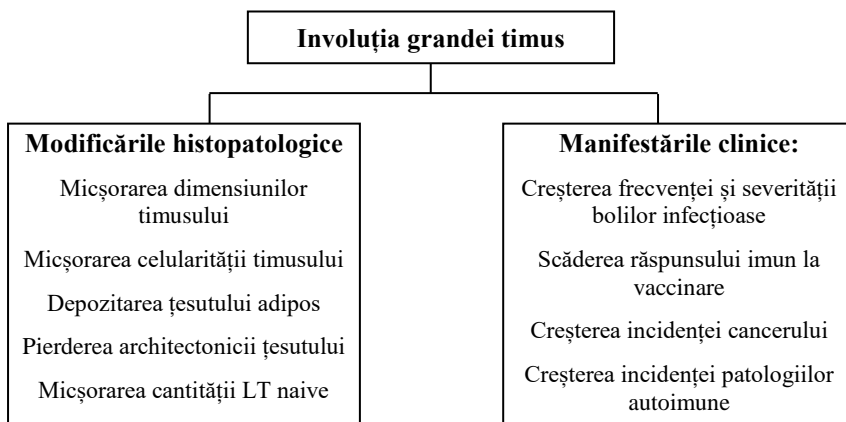


Fig. 6. Modificări histopatologice și clinice în involuția glandei timus legată de vârstă[7]

Aceste modificări pot fi cel puțin parțial responsabile pentru susceptibilitatea și severitatea sporită a infecțiilor, imunitatea postvaccinală slabă și tendința crescută pentru maladii oncologice și autoimune la vârstnici.

În pofida faptului că involuția de vârstă a timusului reprezintă una dintre cele mai studiate procese ale sistemului imunitar îmbătrânit, mecanismele care stau la baza acesteea nu sunt pe deplin elucidate. Au fost propuse mai multe ipoteze, sugerând că regresia timică implică interacțiunea unor mecanisme diverse și multiple.

Rezultatele transplantului glandei timus indică faptul că involuția fiziologică a timusului, legată de vârstă este un proces programat genetic. Mai mult, stimulii pentru asigurarea proliferării celulelor timusului și diferențierea acestora sunt determinate genetic în cadrul organului.

În același timp, timusul se află sub influența constantă a sistemului neuroendocrin. Există o părere, precum căreia involuția timusului legată de vârstă are loc pe fondul creșterii progresive a producției de hormoni sexuali și de eliberare a gonadotropinei, precum și a secreției de citokine de către celulele micromediului timocitelor, care inhibă funcția acestora și favorizează creșterea numărului de fibroblaști. S-a demonstrat că testosteronul inhibă dezvoltarea limfocitelor T, jucând un rol semnificativ în atrofia timusului legată de vârstă și, posibil, apoptoza timocitelor.

Gonadectomia chirurgicală sau chimică reduce rata de involuție a timusului și restabilește activitatea funcțională a limfocitelor după stresul hematopoietic.

Numeroase studii au implicat, de asemenea, axa hormonul de creștere (GH), factorul *de creștere* de tip insulenic (IGF-1) în regresia timusului (*fig.7*). Ambii hormoni stimulează creșterea timusului, iar recent, GH a fost folosit ca o strategie alternativă de întinerire a timusului în anumite imunodeficiențe asociate cu atrofia glandei timice.

S-a raportat, de asemenea, fenomenul de inflamație indusă de infecție și, în consecință, regresia timusului, în studiile umane, precum și în modelele experimentale pe animale, infecțiile cu agenți patogeni au dus la atrofia timică, deși mecanismele care stau la bază nu au fost studiate pe larg (*fig.7*).

În ultimul timp, un nou factor sugerat ar fi implicat în involuția accelerată a timusului și disfuncția organului cu vârsta - stresul oxidativ. În ciuda faptului că generarea metaboliților reactivi ai oxigenului este o caracteristică integrală a metabolismului celular normal, acumularea unor astfel de produse secundare toxice derivate din oxigen par să exercite efecte dăunătoare asupra țesutului timic.

Interesant este faptul că activizarea acestui mecanism adaptiv de răspuns acut la stres în timpul dezvoltării embrionare sau la vârsta adultă este benefică, în timp ce stresul persistent care induce senescența celulară și/sau clearance-ul insuficient al celulelor senescente de către sistemul imunitar, va duce la afectarea țesuturilor. În ultimul caz, acumularea de celule senescente menține un mediu proinflamator (inflamm-aging) care determină remodelarea, afectează potențialul de regenerare și buna funcționare a țesuturilor/organelor din cauza epuizării celulelor progenitoare și, în cele din urmă, favorizează îmbătrânirea și patologii legate de vârstă.

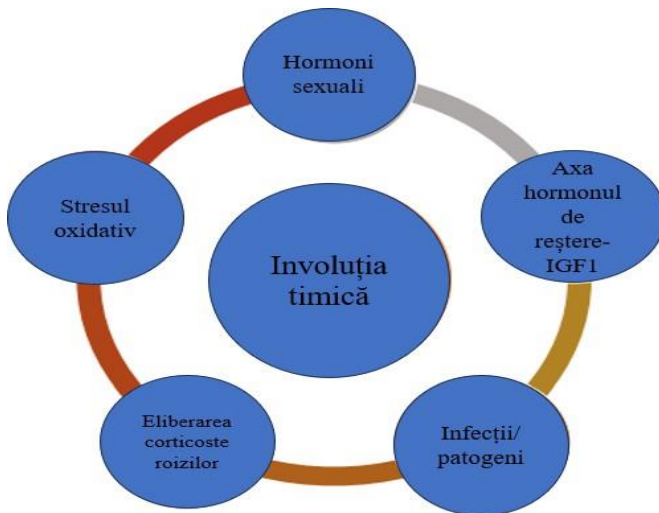


Fig. 7. Mecanisme posibil implicate în involuția timică legată de vârstă [7]

Având în vedere că stresul oxidativ este legat atât de inducerea senescentei celulare, cât și de involuția timică, iar îmbătrânirea este caracterizată prin acumularea de celule senescente, precum și o scădere a funcției timusului, este rezonabil de presupus că senescenta celulară poate exercita un rol critic în inducerea involuției timice, stresul oxidativ fiind numitorul comun. Faptul că involuția timică începe imediat după naștere, ar putea fi explicat, cel puțin parțial, prin considerarea că timusul care susține timopoieza, este un mediu extrem de anabolic.

Timopoieza implică o rată mare de proliferare dar și apoptoza masivă a timocitelor în cursul diferențierii și maturăției cu acumularea de factori potențial dăunători cum ar fi ROS care afectează celule timice epiteliale, și contribuie la atrofia timpurie a timusului. Datorită acumulării metaboliților aerobi în timusul îmbătrânit, TEC se diferențiază în fibroblaști și adipocite prin transdiferențierea epitelial-stromală. O altă explicație este, că capacitatea tractului intestinal de a absorbi zincul, scade odată cu vârsta, crescând producția de radicali liberi. În plus, celulele stromaletimice nu au H₂O₂ reductază și sunt sensibile la radicalii liberi de oxigen, care pot deteriora și mai mult matricea timică.

IV. PATOLOGIA CONGENITALĂ A TIMUSULUI

Timusul este cel mai mare organ limfoid, în raport cu dimensiunea corpului în timpul vieții fetale și este destinat în principal de producerea de celule T imunocompetente, cu repertoriul lor de funcții în sistemul imunitar. În acest context, anomaliile congenitale ale timusului pot avea un impact profund asupra sănătății neonatale.

La maladii congenitale timice se referă aplazia și hipoplazia timică, hipertrofia timică congenitală și anomalii de poziție - timusul ectopic.

4.1. Aplazia, hipoplazia congenitală a timusului

Atimia congenitală este o boală rară caracterizată prin absența unui timus funcțional.

Etiologia

Anomalia a fost asociată în mod clasic cu sindromul DiGeorge, din cauza haploinsuficienței genei *TBX1*. Alte mutații implicate includ defecte ale genelor care influențează dezvoltarea timusului sau sunt implicate în dezvoltarea întregii regiuni mediastinale, precum:

- *FOXN1*, asociat cu sindromul imunodeficienței combinate severe (SCID) Nud;
- *PAX1*, asociat cu Sindromul Otofaciocervical de tip 2;
- *CHD7*, gena implicată în apariția sindromului CHARGE.

Mai recent, microdeleția cromozomului 21.11.2, care provoacă haploinsuficiență *FOXI3*, a fost identificată în 5 familii cu dezvoltare timică afectată.

Manifestările clinice

Manifestările clinice ale atimiei congenitale sunt rezultatul direct al absenței timusului și al incapacității de a produce celule T imunocompetente. Două categorii fundamentale descriu semnele clinice ale bolii: imunodeficiența T-celulară severă și boala grefă contra gazda (GVHD) autologă. GVHD autologă se dezvoltă consecutiv absenței selecției naturale a limfocitelor în timus, apariția LT autoreactive, care nu au o funcție imună protectoare, dar adesea produc infiltrate celulare și leziuni inflamatorii autoimune.

Înainte de disponibilitatea pe scară largă a screeningului neonatal, pacienții cu atimie congenitală se prezentau în primele luni de viață, cu infecții recurente severe. Imunodeficiența T - celulară duce la o susceptibilitate crescută la infecții bacteriene, virale și fungice. Pneumoniile apar într-o rată deosebit de mare la acești pacienți, prezintă evoluție atipică, tendința de a dezvolta complicații pulmonare cronice. Un studiu multicentric al pacienților cu atimie congenitală a constatat, că aproximativ 30% dintre pacienți au dezvoltat pneumonii, cauzate de *Pseudomonas spp*, *C. albicans*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* și *H. parainfluenza*. Infecțiile gastrointestinale au fost, de asemenea, frecvente, fiind cauzate de rotavirus, norovirus, enterovirus, *M. bovis* și *C. difficile*. Aceste infecții pot duce la diaree cronică, malabsorbție și retard staturo ponderal. Alte tipuri de infecții, inclusiv ale tractului urinar cu *K. pneumoniae*, *E. faecium* și echovirus, precum și infecții ale capului, urechilor, nasului și gâtului au fost raportate. Imunodeficiența severă T-celulară provoacă un risc semnificativ de infecții oportuniste cu pericol de viață, inclusiv infecții cu Cytomegalovirus, *Candida*, *Pneumocystis Carinii* și Herpesvirus uman. La fel, pacienții cu atimie congenitală au prezentat și alte procese autoimune, cum ar fi hipotiroidismul, tiroidita autoimună și anemie hemolitică Coombs pozitivă.

Manifestările clinice specifice variază în funcție de mutația genică apărută. Astfel, majoritatea pacienților cu ***sindromul DiGeorge (DGS)*** prezintă hipoplazie timică și paratiroidiană, defecte cardiace congenitale și dismorfisme cranio-faciale, suferă de otită medie cronică, care se corelează cu deficiența auditivă de tip conductiv și au o susceptibilitate crescută la infecții ușoare. Bolile autoimune, prezentându-se în principal, sub formă de boli reumatoide și purpură trombocitopenică idiopatică, fiind raportate la aproximativ 10% dintre pacienții cu DGS. Dezvoltarea timusului variază de la atimie în DGS complet, la o dezvoltare complet normală a timusului în DGS parțial, rezultând un spectru variabil de deficiență a celulelor T.

Sindromul otofaciocervical de tip 2 (OTFCS) se caracterizează prin statură mică, dismorfism facial (față lungă, mandibula îngustă),

anomalii ale centurii scapulare, pierderea auzului și dizabilitate intelectuală ușoară.

Manifestările pacienților cu *sindromul SCID NUD* în forma homozigotă sunt imunodeficiență, cu susceptibilitate la pneumonie, diaree cronică, candidoză sau infecții micobacteriene și sindrom Omenn, la cei cu forma heterozigotă - distrofie unghială, prezentându-se, de obicei, ca leucopenie și modificări imunologice minore.

Sindromul CHARGE (acronim din: colobom, malformații cardiace, atrezie choanae, retardul de creștere, anomalii genitale și de tract urinar, anomalii ale urechii) se caracterizează prin diferite grade de alterări timice și chiar prin aplazie timică completă, rezultând în deficiență imună combinată.

Tabelul 1

Semne clinice principale în patologii genetice asociate dezvoltării timice [23]

	DGS	FOXN1	Sindromul OTFC2	Sindromul CHARGE
Trăsături dismorfice	Urechile jos inserate, telecantus, fisurile palpebrale joase, frenulum scurt, insuficiența velopalatină	Plicile epicantus	Malformațiile urechilor, fistule periauriculare, anomaliiile canalului lacrimal, clavicule și scapule anormale, retrognatia, gene lungi, sclere albastre, nasul mic	Anomaliile ureculare, colobomu, atrezia coanelor, dehiscenta palatului dur
Manifestări cutanate	-	Alopecia, distrofia unghiilor	-	-
Modificările glandei timus	Aplazia (cDGS)/hipoplazia/normap(DGS)	Aplazia (mutațiile homozigote), hipoplazia (mutațiile heterozigote)	Aplazia/hipoplazia	Aplazia/hipoplazia

Cardiopatiile	Tetralogia Fallot, defect de sept ventricular, arcul aortic intrerupt, arteria subclavia aberantă	-	-	Defect de sept atrial/ventricular, ductus arteriosus patent
Infecțiile	Infecții recurente/severe (cDGS), recurente medii (pDGS)	Infecții recurente/severe (forme homozigote), recurente medii (forme heterozigote)	Infecții recurente/severe	Infecții recurente/severe
Sindrom Omenn	+(cDGS)	+(forme homozigote)	+	+

Majoritatea pacienților prezintă infecții recurente, inclusiv otită medie, sinuzită, conjunctivită, dermatită, infecții ale tractului respirator, pneumonie și sepsis. Acești pacienți prezintă, de asemenea, risc crescut de atopie, raportat la 65% dintre afectați, în forma de alergie alimentară. Pacienții cu atimie completă pot prezenta fenotip SCID atipic (Omenn-like). Datele clinice principale incluse în sindroame descrise asociate cu aplazia/hipoplazia timică, sunt prezentate în *tabelul 1*.

Diagnostic

Atimia congenitală este adesea identificată, pentru prima dată, prin screeningul nou-născutului pentru SCID, care evaluează funcția imună prin cuantificarea TREC-urilor, prin reacția polimerazei în lanț, folosind ADN izolat din pete de sânge uscat. TREC-urile sunt produse de excizie a ADN-ului epizomal, formate în timpul rearanjamentului receptorului celulelor T în timus. TREC-urile scăzute sau nedetectabile, sunt considerate o constatare pozitivă în timpul screening-ului SCID.

Toți pacienții pozitivi sunt supuși ulterior hemoleucogramei complete, diferențiate și fenotipării limfocitelor prin citometrie în flux. Pacienții cu atimie congenitală sunt identificați prin celulele T naive profund scăzute, care constituie mai puțin de 5% din totalul celulelor T,

dar un număr normal de celule B și celule Natural Killer, prezentând astfel fenotipul T-B+NK+, similar cu fenotipul SCID.

Unii pacienți cu atimie congenitală pot dezvolta un număr mare de celule T circulante și pot demonstra un răspuns la mitogeni. Însă o mare parte din celulele T circulante la acești pacienți, se dezvoltă prin proliferare extratimică, nu au expresia markerilor de celule T naive, (inclusiv CD45RA, CD62L și CD31), dar prezintă un fenotip predominant de memorie, exprimând markerul de celule T CD45RO. Mai mult ca atât, deși aceste celule T pot să prolifereze funcțional după stimularea cu mitogeni, ele nu răspund la antigene și, prin urmare, nu sunt protectoare împotriva infecțiilor.

Deși, confirmarea atimiei congenitale a fost raportată în literatură, prin studii imagistice, acestea nu pot determina prezența unui timus mic, ușor ratat sau situat ectopic, astfel, confirmarea absenței complete a timusului se efectuează pe baza rezultatelor de laborator. Un panou genetic pentru mutații cunoscute ale genei T-B+NK+ SCID, secvențierea întregului exom, sau genomului și microarray-ul cromozomial, pot fi utilizate pentru a ajuta la diferențierea definitivă a pacienților, cu atimia congenitală și SCID. Identificarea exactă a cauzei la acești pacienți este critică pentru tactica de tratament: transplantul de celule stem hematopoietice versus implantarea de țesut timic cultivat.

În lipsa screening-ului neonatal, toți copiii nou-născuți cu patologia conotruncală, hipocalcemia și/sau dehiscenta palatului, vor fi evaluați pentru prezența sindromului Di George. Acestor copii, de urgență, le va fi efectuat ECOcord, aprecierea nivelului de calciu și fosforul seric, hemoleucograma diferențiată (prezența limfopeniei), radiografia cutiei toracice (absența umbrei glandei timus), ultrasonografia tractului renourinar (depistarea anomaliilor structurale ale tractului reno-urinar), imunofenotiparea nivelului de imunoglobuline serice și anticorpilor post-vaccinal. Se recomandă evaluarea dezvoltării neuropsihice, evaluarea statusului endocrin (aprecierea nivelului TSH, calciului ionizant, hormonulii paratiroid, creatininei serice), consultul medicului genetician clinic și efectuarea analizei genetice, precum hibridizarea in situ prin

fluorescență (FISH), amplificarea sondei dependente de ligatură multiplex (MLPA), detectarea polimorfismelor cu un singur nucleotid (SNP), hibridizare genomică comparativă (CGH)

Managementul

Managementul pacienților cu atimie congenitală se concentrează pe măsuri preventive pentru a reduce riscul de infecție, până la corecție definitivă a patologiei. Imediat după suspjecția prezenței atimiei congenitale după naștere, se recomandă ca nou-născutul afectat să fie izolat la spital și acasă, toți vizitatorii sunt obligați să urmeze măsuri stricte de prevenire a bolilor infecțioase (procedurile riguroase de igienă, spălare a mâinilor, huse de păr, măști, huse de pantofi, halate sterile și mănuși, restricționarea vizitatorilor acasă etc).

Concomitent, pacienții cu atimie congenitală necesită profilaxia antimicrobiană, pentru a preveni infecțiile bacteriene, virale și fungice, monitorizarea strictă și tratamentul precoce și adecvat al infecțiilor acute. Deși pacienții cu atimie congenitală au adesea un număr normal de celule B, funcția acestora este de obicei redusă, iar pacienții necesită tratament de substituție cu imunoglobulină, pentru administrarea i/v.

Pacienții cu celule T oligoclonale și/sau cu răspuns proliferativ crescut la mitogeni, necesită terapia imunosupresivă (cum ar fi: steroizi sau inhibitori ai calcineurinei), pentru a gestiona reacția inflamatorie și a reduce riscul de GVHD autologă.

Tentative de a efectua transplantul de celule stem hematopoietice (HSCT) la pacienții cu atimie congenitală, au avut rată de succes, relativ redusă, supraviețuirea fiind scăzută, în comparație cu pacienții cu SCID (41% față de 90%, respectiv), iar evenimente adverse semnificative ca GVHD au fost notate la 50%.

Tratamentul definitiv al pacienților cu atimie congenitală este obținerea unui mediu timic funcțional pentru reconstituire imună completă, care poate fi obținută prin implantarea de țesut de timus cultivat, descrisă istoric ca transplantul de timus. Conform rezultatelor studiilor clinice recente, reconstituirea imună completă durează mai multe luni: celulele T naive circulante au fost detectate la aproximativ 6 luni după

implantare, răspunsul proliferativ normal la mitogeni s-a dezvoltat la 9-12 luni, în timp ce funcția celulelor B s-a normalizat la 1-2 ani după procedeu. Toată perioada, până la reconstituirea imună, pacienții au fost strict monitorizați, au primit tratamentul de substituție și antimicrobian profilactic. Pe viitor, mai multe studii sunt necesare, pentru a suplimenta cunoștințele existente, a concretiza reacțiile adverse, rata de supraviețuire, evoluția bolii și pronosticul pentru pacienții care au suportat transplantul.

Monitoringul pacienților

Recomandările pentru vaccinarea pacienților respectivi depind de gradul de imunodeficiență: pacienții cu deficiență minoră a celulelor T pot administra vaccinuri vii, atenuate, în funcție de gradul lor de imunodeficiență, pentru cei cu deficit complet de celule T, cum ar fi atimia congenitală asociată cu cDGS, toate vaccinurile vii sunt contraindicate. Vaccinurile inactivate se permit, însă există marea probabilitate că ele vor fi ineficiente înainte de implantarea timusului, ținând cont de importanța implicării celulelor T în dirijarea răspunsurilor adecvate ale anticorpilor.

Copiii cu *sindrom DiGeorge*, varianta cea mai frecventă a hipoplaziei timice congenitale, necesită monitorizare riguroasă multidisciplinară. În mod ideal, aceasta ar include un cardiolog, endocrinolog, otolaringolog sau chirurg oral și maxilo-facial, logopedist/lingvist, specialist pediater și un imunolog, deși nevoia acestor subspecialiști depinde de fenotipul pacientului.

De regulă, cea mai dificilă perioadă a vieții pentru copiii cu sindrom DiGeorge, determină gradul de deteriorare a sistemului cardiovascular. Majoritatea copiilor necesită intervenții chirurgicale în diferite grade de complexitate. Există și probleme cu alimentația, din cauza insuficienței velo-faringiene. La unii copii cu tulburări metabolice și electrolitice, în principal sub formă de hipocalcemia și convulsii hipocalcemice, sunt prescrise doze mari de calciu, în unele cazuri, vitamina D. La fel, riguros se monitorizează creșterea, care poate fi afectată în caz de hipotiroidism sau deficiență a hormonului de creștere.

Pacienții cu anomalii imunologice sunt îndrumați către un imunolog. Funcția imună a tuturor pacienților cu DGS va fi monitorizată la fiecare 6/12 luni, în primii ani. Aceasta va include citometrie de flux pentru enumerarea celulelor imune, teste de proliferare in vitro, pentru a evalua funcția celulelor T, imunoglobuline serice și titrul de anticorpi specifici. Dacă defectul este minor sau moderat, nu se efectuează terapia specifică, doar managementul prompt al infecției acute. Pacienților cu un defect imun semnificativ (limfopenie T celulară pronunțată) le este prescrisă, terapia profilactică cu trimetoprim/sulfametoxazol. Celor cu imunodeficiența umorală li se efectuează o terapie regulată de substituție cu imunoglobulină umană (conform rapoartelor registrelor țărilor europene a fost necesară în 3% de cazuri). În prezența unui defect pronunțat al celulelor T, se efectuează transplantul de timus, oferind ameliorarea limfopeniei.

Decizia pentru vaccinare va fi individual, în funcție de statusul imun al copilului, majoritatea pacienților nu vor fi vaccinați cu vaccini vii (rujeolă, oreion, rubeolă, varicelă, vaccin poliomielitice viu).

Frecvența vizitelor la un anumit specialist și frecvența testelor depind de manifestările clinice ale acestui sindrom. Cu toate acestea, este necesar cel puțin un examen medical anual pentru a controla morbiditatea infecțioasă, parametrii imunologici și funcțiile principalelor sisteme ale corpului.

Este importantă efectuarea consilierii genetice cu testarea părinților. Dacă unul dintre părinți are o deleție a cromozomului 22, se va efectua diagnosticul prenatal, deoarece riscul ca viitorii copii să fie afectați este de 50% în acest caz. Diagnosticul FISH se efectuează în timpul amniocentezei.

Speranța de viață pentru sugarii cu DGS complet, care nu sunt supuși transplantului, este mai mică de un an. În schimb, rata globală a mortalității pentru pacienții cu DGS parțial sau 22qDS a fost estimată a fi mai mică de 10%.

Caz clinic

Vă prezentăm pacienta G, fetiță de 5 ani.

Este unicul copil la părinți non-consangvini. A fost născută la termen, pe cale naturală, după o sarcină fără particularități, cu masa la naștere de 2550 gr, talia de 49 cm. Alimentată la sân până la 2 ani. A fost vaccinată conform calendarului de vaccinări, fără reacții postvaccinale patologice.

Din istoricul bolii: depistată la 5 luni cu MCC - tetralogia Fallot și agenezia renală pe stânga. Tetralogia Fallot a fost corectată radical chirurgical, în două etape (2017, 2018). În timpul intervenției chirurgicale s-a depistat absența glandei timus. Postoperator, după a doua intervenție, a suportat pneumonia provocată de *P. aeruginosae*, sepsis pulmonar, în stare extrem de gravă s-a aflat la respirație artificială 3 săptămâni, fiind aplicată traheostoma.

Suportă infecții respiratorii recurente (internări repetate cu bronhopneumonii), otite medii recidivante, în 2020 diagnosticată cu surditatea de tip mixt. La evidența medicului nefrolog cu pielonefrită cronică obstructivă a unicului rinichi, cu acutizări frecvente. La evidența medicului reabilitolog, cu scolioză juvenilă idiopatică toraco-lombară, dereglări motorii. Din 2019, trei episoade de convulsii, pe fon de hipocalcemie.

Luând în considerație infecțiile recidivante multiple, prezența tetralogiei Fallot, absența glandei timus, convulsiile hipocalcemice, fetița a fost suspectată de imunodeficiență primară, sindrom Di George, confirmat ulterior în 2019 molecular-genetic în R.Moldova apoi în Federația Rusă. Aceeași mutație a fost depistată și la tatăl copilului, acesta, la fel, fiind diagnosticat cu tetralogia Fallot.

Examenul obiectiv relevă un copil cu stare generală de gravitate medie. Tegumente palide, țesut adipos subcutanat slab dezvoltat, hipotonia musculară generalizată, cicatrice postoperatorii în zona infrascapulară pe dreapta, anterior pe linia sternală. Deformație a membrilor inferioare. Coloana vertebrală - devierea în formă de „S” toraco-lombară. Laxitate articulară.

Masa corpului - 16 kg (percentila 3%, -1,86DS, scor Z), talia - 101cm (percentila 1%-3%, -3,29DS, scor Z), IMC - 15,7kg/m² (P52%, 0,05DS, scor Z), PC = 47 cm (P1%, -3,21DS, scor Z) - retard staturo-ponderal, microcefalia. FR = 20/minut, FCC = 107b/minut, SaO₂ = 98%, TA = 98/56 mm Hg.

Se atestă trăsăturile feței specific dismorfice - microcefalia, fața prelungită cu menton subdezvoltat, urechile jos-inserate, anomalii de dezvoltare ale dinților. Evident retard psihomotor cu dereglări de comportament, dereglări de limbaj expresiv (6-8 cuvinte în vocabular, greu de înțeles). Auscultativ – zgomotele cardiace clare, ritmice, suflu sistolic în toate punctele de ascultație. Abdomenul moale, indolor la palpație. Ficată, splina la rebord costal. Micțiuni fără particularități.

Din datele investigațiilor paraclinice- hemoleucograma fără particularități, în cazul procesului infecțios acut, cu modificări specific agentului patogen (bacterian, viral). În examenul biochimic: Ca total 2,25 mmol/l (valori de referință 2,2-2,7 mmol/l), Ca ionizat 3,81 mg/dl (valori de referință 3,8-4,8mg/dl), periodic valori crescute ale creatininei până la 48-50μmol/l (valori de referință 15 - 42μmol/l). Bacteriologia sputei relevă germeni condiționat-patogeni (*Corynebacterium* spp 10⁵), infecție fungică (*Candida albicans* 10⁵). În sânge s-au depistat anticorpi de clasa IgG pentru infecția cu CMV în titru semnificativ >3,0 (valori de referință < 0,35). Examen coproparazitologic - negativ.

Datele imunogramei recente: IgA=2,0 mg/ml (valori de referință 0,3-1,5), IgG=10,63mg/ml (valori de referință 8,8-15,4), IgM=3,35mg/ml (0,8-1,6), IgE=1113,7 IU/ml (valori de referință 0-100). Imunofenotiparea: limfocitele CD3⁺ = 3,086 x 10⁹/l; CD4⁺=1,274; CD16⁺=2,240; CD19⁺=1,085 x 10⁹/l, indicele CD4/CD8=0,71(valori de referință 1,0-2,1).

Eco-cord cu stare postcorecție chirurgicală, semne de stenoză AP largă cu gradient de presiune 17 mm Hg, regurgitare VTr, VAp-gr I-I, FE - 65%. Electrocardiograma cu scurtarea intervalului PQ, bloc complet prin ramura dreaptă a fascicului His, dereglări de repolarizare. USG organelor abdominale relevă agenzie renală pe stânga.

Diagnosticul clinic stabilit: imunodeficiență primară, sindromul DiGeorge. MCC: Tetralogia Fallot – stare după corecție radicală în

2 etape (2017 și 2018). IC II-III NYHA. Pielonefrita cu evoluție recidivantă, remisia clinico-paraclinică a unicului rinichi pe dreapta. FRP. Surditatea de tip mixt. Scolioza juvenilă idiopatică toraco-lombară, gr II. Tulburări motorii. Tulburări specifice de achiziție a vorbirii articulate. Retard staturo-ponderal, neuro-psihic moderat.

Fetița se află la evidența medicului cardiolog, nefrolog, pulmonolog, neurolog, reabilitolog, imunolog. Regulat (cel puțin odată la 6 luni sau la necesitate) se monitorizează starea generală a copilului, dezvoltarea fizică și neuro-psihică, se efectuează sanarea infecțiilor cronice și tratamentul agresiv celor acute, cure de reabilitare medicală, investigații paraclinice (hemoleucograma, sumarul urinei, examenul biochimic, inclusiv funcția renală, funcția cardiacă). Se efectuează profilaxia stării de hipocalcemie, managementul nutriției copilului. Luând în considerație datele investigațiilor imunologice, sindromul Di George este incomplet și fetița nu necesită tratamentul specific de substituție, însă parametrii imunologici la fel se monitorizează riguros, iar vaccinarea copilului se realizează cu evitarea vaccinurilor vii atenuate.

Cazul clinic prezentat demonstrează importanța abordării multidisciplinare în managementul copiilor cu sindromul Di George.

4.2. Hiperplazia congenitală a timusului

Hiperplazia congenitală timică este caracterizată ca o creștere distinctă atât a dimensiunii, cât și a greutateii timusului, fiind cea mai frecventă cauză pentru mărirea mediastinului anterior. Este o constatare radiologică destul de comună la nou-născuții aparent sănătoși și, de obicei, este asimptomatică.

Însă, rezultatele unor investigații clinic-morfologice combinate a sistemelor timicolimfatic și neuroendocrin, inclusiv cantitatea hormonilor timici în sânge și ale nivelurilor acestora în țesutul timic, au demonstrat că timomegalia congenitală poate fi considerată o disfuncție a sistemului hipotalamo-hipofizar, manifestându-se în aceste cazuri prin endocrinopatie poliglandulară și imunodeficiență congenitală asociată grupului imunodeficiențelor timus-dependente.

Etiologia

Cauzele hiperplaziei timice congenitale nu sunt pe deplin elucidate, însă sunt studii, care descriu hiperplazia tranzitorie la feteșii mamelor, care se recuperează după stres, cum ar fi infecția, terapia cu steroizi, radioterapie sau chimioterapie, intervenții chirurgicale sau arsuri. Timusul poate recupera dimensiunea normală în 9 luni sau chiar poate depăși dimensiunea inițială cu 50%.

Au fost descrise trei variante de mărire a timusului nou-născutului :

- ✓ hiperplazia foliculilor limfatici, independent de dimensiunile glandei ;

- ✓ hiperplazia timică adevărată cu aspectul microscopic și imunohistochimic normal ;

- ✓ hiperplazia timică adevărată masivă, greutatea căreia depășește de câteva ori greutatea medie pentru vârsta pacientului și constituie mai mult de 2% din masa corporală, iar microscopic, are aspectul histologic normal (patologie foarte rară, în surse bibliografice fiind descrise 10 cazuri între 1975 și 2020).

Manifestările clinice

Variază de la cazuri asimptomatice (38% de cazuri), asociate cu infecțiile pulmonare (35% de cazuri) sau semne de detresă respiratorie (29% de cazuri) cu tusea, disfagia și discomfortul toracic. La fel, timomegalia este adesea cuplată cu malformații congenitale cardiace, care se datorează hiperplaziei sale reactive.

La examenul obiectiv, timusul mărit la sugari este vizibil la plâns, când presiunea intratoracică crescută împinge timusul deasupra mânerului sternului. Aspectul copilului, la fel, poate fi afectat, se atestă trăsături faciale mărite, piele palidă. Poate exista o întârziere în dezvoltarea generală sau simptome de compresie ale organelor din apropiere, cu presiune asupra traheiei, dificultăți de respirație, sunete respiratorii, tusea uscată.

În cazul când timusul mărit afectează vasele, perturbă fluxul sângelui, se remarcă paloarea pielii și umflarea venelor cervicale. În cazul compresiei nervului vag, care inervează inima și tractul digestiv, se

observă o bradicardie persistentă, tulburări de înghițire, eructații, vărsături. Este posibilă și modificarea timbrului vocii.

Diagnosticul

Radiologic, hiperplazia timică se caracterizează prin majorarea indicelui cardiostimicotoracic (ICTT) – raportul dintre lățimea umbrii cardiostimice la nivelul bifurcației traheei și dimensiunea transversală a toracelui, la nivelul cupolei diafragmei. În mod normal, acest indice, la copiii de 1-3 ani, constituie 0,23-0,26, în cazul timomegaliei el depășește 0,33. Hiperplazia timică adevărată, masivă radiologic, reprezintă o leziune masivă care se extinde de la mediastinul anterior, până la cavitatea pleurală superioară și medie dreaptă, și se asociază cu colapsul pulmonar subiacent, fără compresia căilor respiratorii.

Tratamentul

Tratamentul hiperplaziei timice este controversat. Utilizarea corticosteroidelor pe cale orală sau intravenos, cu scopul micșorării dimensiunilor timusului a avut efect redus temporar, conform surselor existente. Astfel, actualmente, acești copii se monitorizează până la 18 luni, cu administrarea curelor scurte de corticosteroizi și timentomie, în cazul răspunsului slab, creșterea dimensiunilor și apariția semnelor clinice severe. Totuși, timentomia ar trebui evitată la nou-născut, deoarece poate avea ca efect reducerea numărului de celule T periferice.

4.3. Ectopiile și anomalii de formă ale glandei timus

Timusul ectopic este o afecțiune pediatrică rară, de obicei benignă, în care țesutul timic este localizat într-un loc neobișnuit de-a lungul rutei sale de migrare, cunoscut sub numele de canal timofaringian. Poate apărea la nivelul gâtului, plămânilor, pleurei sau în alte locații diferite din cavitatea toracică. Apare frecvent în regiunea cervicală, prin urmare, se numește timus cervical ectopic (*fig. 8*).

Cauza principală a apariției ectopiilor ale glandei timus sunt anomalii de migrare. Pe lângă principalele localizări ale focarelor ectopice ale timusului, în literatură există descrieri ale detectării unor astfel de elemente în miocardul ventriculului drept, regiunea subglotică stângă, glandele paratiroide și țesuturile faringiene.

În majoritatea cazurilor, timusul ectopic se prezintă ca o masă chistică, în cazuri mai rare, ca o masă solidă. Printre mecanismele care stimulează procesul de formare a chisturilor, au fost descrise resturile de ducte timofaringiene embriologice sau degenerarea corpusculilor lui Hassall.

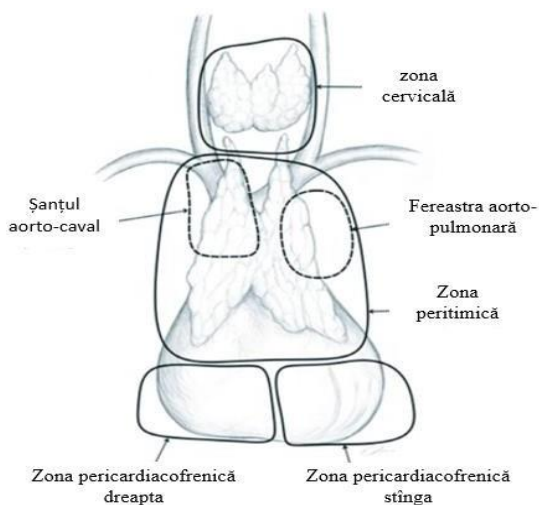


Fig. 8. Localizări frecvente ale focarelor ectopice ale timusului[70]

Clinic, timusul ectopic al gâtului la copii se prezintă ca o masă fermă, asimptomatică a gâtului, fără caracteristici clinice specifice, care de obicei apare la vârsta de 2-13 ani. Doar 6% dintre pacienți ar putea prezenta simptome din cauza compresiei traheiei, care poate duce la stridor și dispnee și/sau compresie a esofagului, care poate duce la disfagie.

Diagnosticul

Ecografia este considerată modalitatea imagistică de primă linie în diagnosticarea timusului ectopic cervical, care se caracterizează prin prezența incluziunilor hiperecogenice, pe un fundal hipoeecogen, cunoscut sub numele de „aspectul cerului înstelat” (*fig.9*).

Tomografia computerizată (CT) și imagistică prin rezonanță magnetică (RMN) sunt frecvent necesare pentru evaluarea suplimentară și confirmarea anatomică a masei. RMN-ul poate detecta o conexiune care se extinde de la timusul cervical, la timusul mediastinal. Densitatea unui

timus ectopic solid pare identică cu cea a unui timus mediastinal pe un RMN, cu toate acestea, este similar cu alte structuri limfatice. Astfel, este dificil de diagnosticat un timus ectopic preoperator, chiar și la RMN (*fig.10*).

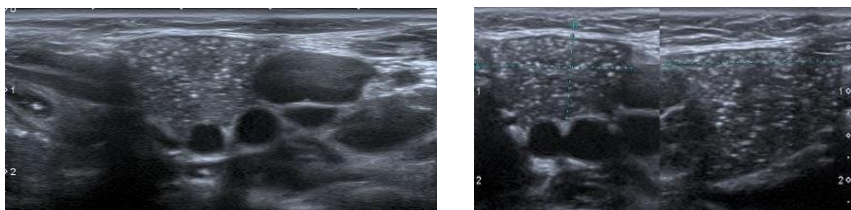


Fig. 9. Timusul ectopic cervical, USG (a-transvers, b-longitudinal), băiat de 1,5 ani cu hipotireoza, examen de rutină. O formațiune de volum de țesut moale, relativ hipoeocogenă este observată inferior glandei submandibulare laterale de bifurcație carotidă și glandei tiroide, similar cu ecogenitatea timusului normal (sursa :<https://radiopaedia.org/cases/cervical-ectopic-thymus?lang=gb>)

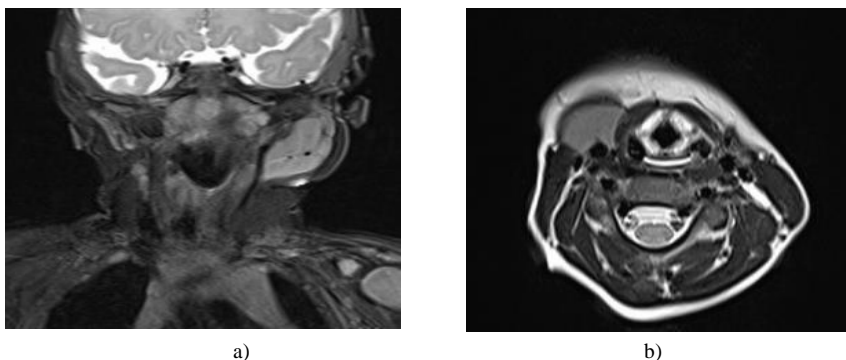


Fig. 10. a - Timusul ectopic cervical pe dreapta (băiat de 5 ani cu durere cronică cervicală și edemul cervical). Formațiune bine delimitată pe partea dreapta a gâtului, sub glanda submandibulară dreaptă, anterior de peretele arterei carotidă, fără efectul pronunțat de masă. Formațiunea este izoecogenă cu glanda timus în toate proiecțiile, CT.

(sursa :<https://radiopaedia.org/cases/cervical-ectopic-thymus-2?lang=us>)

b - Timusul ectopic cervical pe stânga. Copilul de 3 luni cu masa cervicală. Masa cervicală pe stânga, traversată de un vas sangvin. Aceasta este o bucată de țesut care se extinde spre peretele carotid, trece între carotida internă și externă distal de bifurcație și se extinde caudal, RMN.

(sursa :<https://radiopaedia.org/cases/cervical-ectopic-thymus-left-neck-lump?lang=us>)

Singura metodă de confirmare pentru diagnosticul timusului ectopic este examenul histopatologic. Prezența corpusculilor lui Hassall la examenul microscopic este o caracteristică patognomonică, alte caracteristici includ infiltratul inflamator, granuloamele de colesterol și foliculii limfoizi.

Este important de notat, că funcția focarelor ectopice este identică cu cea a timusului ortotopic și aceste focare trec prin aceeași involuție, ca și glanda timus, situată într-un loc tipic, inclusiv și cea accidentală (o schimbare bruscă a dimensiunii ca răspuns la factori externi – stres, boală, medicație), ce duce la modificarea volumului și dimensiunilor focarului.

Toți copiii cu astfel de formațiuni cervicale/ mediastinale/tiroidiene etc. trebuie să fie supuși imagisticii prin RMN și examenul histologic obligatoriu pentru diagnosticul diferențial.

Diagnostic diferențial al unei mase cervicale la copii, include formațiuni congenitale sau dobândite ale gâtului, cum ar fi chisturile de duct tiroglos, chisturile dermoide și sebacee, limfadenopatia cervicală și tumorile benigne, cum ar fi hemangiomul.

Managementul

Gestionarea conservatoare a timusului ectopic implică un risc de dezvoltare a malignității. Prin urmare, timectomia este tratamentul de elecție pentru gestionarea timusului ectopic cervical, procedeul cât de diagnostic, atât și terapeutic. Cu toate acestea, timectomia în timpul copilăriei ar putea afecta imunitatea mediată celular mai târziu în viață, ducând la o imunodeficiență ulterioară. Astfel, prezența unui timus mediastinal trebuie confirmată înainte de îndepărtarea unui timus ectopic, pentru a preveni complicațiile sus menționate.

V. PATOLOGIA DOBÂNDITĂ A GLANDEI TIMUS

5.1. Hiperplazia glandei timus

Hiperplazia timusului este dezvoltarea anormală a timusului, care determină majorarea glandei timus în dimensiuni. Hiperplazia timusului nu este întotdeauna patologică, dar creșterea timusului într-o anumită măsură neprevăzută pentru vârsta pacientului trage un semnal de alarmă și ar trebui să conducă la investigații suplimentare.

Clasificarea

Conform etiologiei distingem hiperplazie timică congenitală și dobândită. Hiperplazia timică dobândită poate fi hipofuncțională sau hiperfuncțională. Hiperplazia timică cu timus hipofuncțional ar duce la deficiență imunitară. Hiperplazia timică hiperfuncțională ar putea duce la boli autoimune, cel mai frecvent miastenia gravis, dar relația a fost găsită și cu boala Graves, și tulburările vasculare de colagen.

Morfologic, există două tipuri de hiperplazie timică: hiperplazia adevărată și hiperplazia limfocelulară.

5.1.1. Hiperplazia adevărată/rebound glandei timus (TTH)

Hiperplazia glandei timus adevărată este caracterizată ca o glandă timus mărită, care își păstrează structura organizată pe contul creșterii numărului de celule epiteliale timice. Această formă de hiperplazie timică este mai răspândită la copiii și la pacienții tineri. Este cea mai frecventă cauză a timusului mărit difuz și reprezintă, de obicei, un fenomen de rebound la pacienții, care au suferit anterior o patologie/intervenție medicală stresantă. Orice tip de stres, cum ar fi o boală acută (pneumonie sau alte infecții respiratorii severe), intervenție chirurgicală (mai frecvent în caz de malformații congenitale de cord), terapie cu corticosteroizi, radio, chimioterapie, arsuri provoacă o scădere rapidă, începând cu primele zile de boală, a dimensiunilor glandei timus pînă la 40% din volumul său inițial (în funcție de severitatea și durata stresului). În timpul fazei de recuperare, poate crește înapoi la dimensiunea inițială sau chiar mai mare (cu pînă la 50% mai mare). Acest „efect de rebound” este cunoscut sub numele de hiperplazie de rebound timic.

Hiperplazia timică adevărată are trei forme clinico-patologice diferite:

Hiperplazia timică masivă adevărată, fără asociere cu nici o altă boală, este o ocazie extrem de rară. Este, de obicei, definită ca hipertrofia cortexului și medularului timusului, fără anomalii histologice, asociate cu o creștere a masei timusului, mai mare decât umbra cardiacă pe poziția frontală radiologică, și/sau cu o greutate a timusului mai mare de 2% din masa corporală. Cauza este necunoscută, se poate datora hiperfuncției timice, sau disfuncției legate de activitatea endocrină a glandei. Pacienții prezintă de obicei simptome de iritare a structurilor mediastinale, iar simptomele pot varia, de la niciunul, până la detresă respiratorie.

Hiperplazia de rebound, cea mai frecventă formă de hiperplazie a glandei timus, este întâlnită într-o serie de condiții, cum ar fi recuperarea din situații severe de stres, infecții severe, operații pe cord, după administrarea de steroizi, după remisiunea sindromului Cushing și după tratamentul tumorilor maligne.

Hiperplazia în asociere cu anomalii endocrine (boala Graves, acromegalie, tireotoxicoză, hipotiroidism și boala Addison), sarcoidoză și sindrom Beckwith-Wiedeman.

5.1.2. Hiperplazia timică limfoliculară (timită)

Se caracterizează prin aspect histologic, printr-un număr crescut de foliculi limfoizi hiperplazici cu centri germinative, similari cu cei din ganglionii limfatici medulari și care este cunoscută și sub denumirea de timită autoimună, și poate să nu fie întotdeauna asociată cu mărirea timusului în dimensiuni. Foliculii se găsesc în medulară și spațiul septelor interlobulari și deplasează parenchimul timusului.

Acești foliculi limfoizi reactivi sunt similari cu foliculii normali. Din punct de vedere histologic, acești foliculi limfoizi au numeroase celule limfoide, suplimentate cu celule centrale germinale de diferite dimensiuni, și macrofagi, care conțin resturi celulare. Astfel, principala caracteristică a hiperplaziei limfoliculare timice este dezvoltarea centrilor germinali ectopici și neoangiogeneza.

Hiperplazia limfoliculară timică a fost descrisă în infecții cronice

diseminate, endocrinopatii, boli autoimune (miastenia Gravis, lupus eritematos sistemic, sclerodermie, artrită reumatoidă, periarterita nodosă, tiroidita Hashimoto, anemie autoimună, boala Behçet, colita ulceroasă și scleroza multiplă).

Manifestările clinice

Hiperplazia timică este, de obicei, descoperită întâmplător, după efectuarea unor investigații imagistice. Multe cazuri sunt asimptomatice, respectiv este nevoie de un istoric cuprinzător și un examen fizic detaliat pentru a evalua pacienții. În cazul unei hiperplazii masive, pot fi comprimate căile respiratorii și vasele de sânge majore, situate în apropiere. În aceste cazuri, distingem următoarele simptome : dificultăți de respirație, disfagie, tuse, pierderea poftei de mâncare, deficit ponderal, dureri în piept. În cazul comprimării venei cave superioare, hiperplazia glandei timus va fi asociată cu sindromul venei cave superioare : hiperemie sau edeme în regiunea feții, gâtului, partea superioară a cutiei toracice, cianoza, cefalea, amețeli, dispneea, rețea venoasă pronunțată a cutiei toracice, stridor, semne neurologice.

Hiperplazia timică limfoliculară este frecvent asociată cu boli autoimune, precum miastenia gravis, boala Graves, sau tulburări vasculare de colagen. Astfel, pacienții cu aceste tulburări autoimune se pot prezenta cu semnele clinice asociate bolii de bază.

Forma limfoliculară a hiperplaziei timice este evident implicată în *miastenia Gravis*, boală neurologică autoimună, cauzată de apariția anticorpilor contra receptorilor de acetilcolină din joncțiunea neuromusculară. Autoanticorpii dependenți de celulele T atacă receptorii de acetilcolină de pe membrana post-sinaptică, ducând la slăbiciune musculară. Se caracterizează printr-un grad fluctuant și o gama variată a slăbiciunii musculare la nivelul mușchilor oculari, bulbari, orofaringieni, ai membrelor și respiratori. Slăbiciunea este agravată de activitate fizică prelungită sau repetitivă și se îmbunătățește după repaus.

Hiperplazia timică (TH) poate apărea în *boala Graves* (GD) datorită efectului direct al hormonului tiroidian, sau stimulării anticorpilor receptorului tirotrpină. Prevalența este necunoscută, cu toate acestea,

studiile au arătat că aproximativ o treime dintre pacienții cu GD au dovezi histologice de timomegalia. În majoritatea cazurilor documentate, mărirea timusului este minimă, însă în cazurile hiperplaziei semnificative, recunoașterea acestei asocieri este importantă, deoarece tratamentul GD poate duce la reducerea timomegaliei și preveni intervenția inutilă. Este justificată evaluarea amănunțită a caracteristicilor radiografice pentru malignitate, inclusiv intensificarea eterogenă, invazia structurilor înconjurătoare și prezența calcificării. Cu toate acestea, în prezența hipertiroidismului netratat și a absenței unor caracteristici radiografice suspecte, biopsia tisulară sau timectomia trebuie evitată din cauza riscului ridicat de complicații, precum furtuna tiroidiană. Monitorizarea imagistică în dinamică a cutiei toracice, pentru a căuta micșorarea dimensiunii timusului și a reevalua nevoia viitoare de biopsie sau timectomie.

Diagnosticul paraclinic

În hemoleucogramă se atestă o limfocitoză.

Testul cu neostigmina, examenul electrofiziologic va fi efectuat în caz de suspecție la miastenia Gravis, iar prezența anticorpilor receptorilor de acetilcolină sau antiMusK la acești pacienți va confirma boala. Toți copiii cu suspecție la miastenie, indiferent de distribuție sau serologie (seropozitivă/negativă), necesită să fie supuși imagisticii timusului (CT sau RMN).

La toți pacienții pediatrici cu suspiciune de boala Gravis se va efectua FT4, FT3 și TSH seric, precum și anticorpi anti receptor TSH și antiperoxidază tiroidiană.

Imagistică

Hiperplazia timică este, de obicei, descoperită întâmplător la radiografia preoperatorie a unor intervenții chirurgicale electivă, sau în cazul prezenței sindromului algic toracic. Radiografia toracică frontală a sugarilor și copiilor mici arată un timus izbitor de mare și poate fi văzut un semn de velă (vezi capitolul „Diagnosticul patologiei timice”).

Reperle diagnostice ale MTH sunt următoarele:

1. Radiografiile arată proiecția glandelor depășind umbra cardiacă;
2. Timusul cântărește de câteva ori greutatea sa așteptată la o anumită vârstă;
3. Masa timusului este $> 2\%$ din masa corporală ;
4. Investigațiile histologice arată o structură normală a timusului.

Tomografia computerizată cu contrast este utilizată, în mod obișnuit, pentru anomalii timice nedetectate pe radiografia convențională și în cele mai multe cazuri definește diagnosticul: poate oferi informații cuprinzătoare despre anomalia mediastinală, inclusiv locația, dimensiunea, relația cu structurile înconjurătoare, prezența lichidului, grăsimii sau calcificărilor în țesut. Scanarea CT a timusului hiperplazic prezintă mărire difuză, contur conservat, vase de sânge normale și un amestec de țesut limfoid și grăsime. Aceste informații precise sunt importante, în special implicarea sau comprimarea structurilor aferente pentru a planifica tratamentul, sau rezecția în cazurile severe.

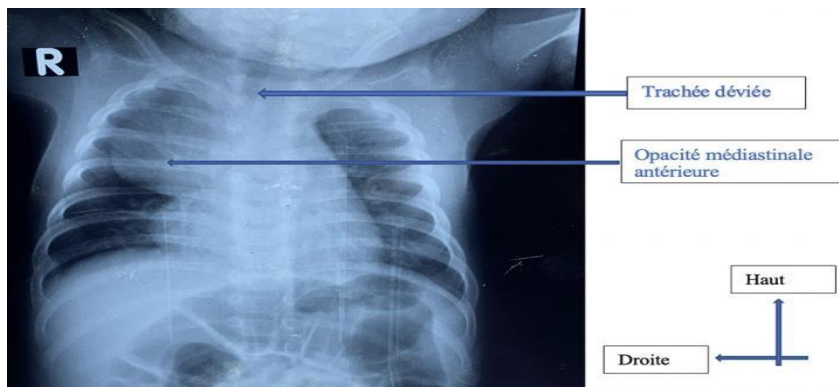


Fig. 11. Radiografia cutiei toracice la un sugar de 6 luni (hiperplazie de timus)[10]

Deși diagnosticul pozitiv al hiperplaziei timice se bazează, în principal, pe examenul histologic, acesta prezintă caracteristici specifice CT așa cum sunt descrise de Priola și colab, și anume o leziune mediastinală anterioară, respectând forma triunghiulară și piramidală, simetrică

timusului normal, cu o densitate omogenă și o densitate mixtă, grasă, de atenuare scăzută. Imagistica prin rezonanță magnetică, folosind secvențe de contrast de fază, ar putea permite și identificarea acestei infiltrații grase microscopice tipice hiperplaziei, care nu se observă în cazul leziunii tumorale. (fig.12).

PET-CT: Un timus hiperalgeziec demonstrează doar o absorbție ușoară a fluorodeoxiglucozei, în comparație cu o absorbție marcată în caz de malignitate. Tomografia cu emisie de pozitroni 18F- fluorodeoxiglucoză/CT (18F-FDG PET/CT) are o valoare diagnostică excelentă în rebound timic și poate diferenția între hiperplazia timică, timom și carcinom timic. În hiperplazia de rebound timică există o mărire simetrică difuză a glandei timus, cu un contur neted și vase normale.

RMN toracic cu deplasare chimică demonstrează, de obicei, artefactul de deplasare chimică între imaginile în fază și defazată, și poate ajuta la diferențierea hiperplaziei timice de neoplazia timică. Poate fi o provocare să diferențiezi timusul normal și cel hiperplazic, deci trebuie folosite următoarele instrucțiuni pentru a identifica un timus normal: masa țesuturilor moi nu trebuie să depășească 7 mm., conturul timusului nu trebuie să fie convex la un tână, țesuturile moi nu trebuie să fie ovulare.

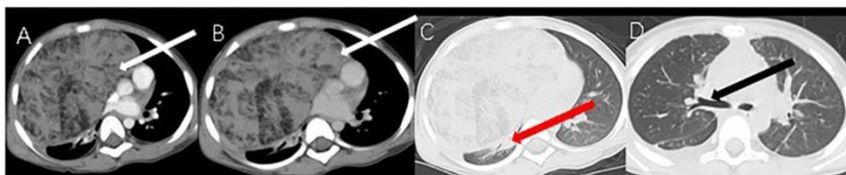


Fig.12. Imagine CT-hiperplazia timică adevărată[51]

Neoplazia timică, însă, se prezintă ca o masă focală cu contur nodular, sporire a contrastului și aspect eterogen cu zone de necroză sau calcifiere. Tumorile timice nu conțin grăsime microscopică și nu există nicio scădere a semnalului pe imaginile în faza opusă. Diferențierea hiperplaziei timice de neoplasmul recurent poate fi problematică. La imagistică, în secțiune transversală, hiperplazia apare ca mărire a

timusului cu atenuare la CT și intensitate a semnalului la RMN echivalentă cu cea a timusului normal.

Timusul normal și hiperplazia timică au grăsime microscopică, care este detectată la RMN cu schimbare chimică. Hiperplazia timică demonstrează, astfel, o scădere a semnalului pe imaginile în fază opuse, în comparație cu imaginile în fază. Tumorile timice nu conțin grăsime microscopică și nu există nicio scădere a semnalului pe imaginile în faza opusă.

Tabelul 2

Caracteristici morfologice pentru diferențierea hiperplaziei timice de o masă timică.[51]

Criterii morfologice	Hiperplazia	Masa timica
Timus mărit	Difuz,simetric	Focal,asimetric
Contur	Neted	Nodular
Vasele	Normale	Ramificate aleatoriu, încapsulate
Focare de necroză	Absent	Pot fi prezente
Calcificate	Absente	Pot fi prezente
Microscopic - țesut adipos	Prezent	Absent

La pacienții adolescenți pediatrici (>15 ani), RMN-ul cu schimbare chimică poate fi utilizat pentru a diferenția în mod fiabil hiperplazia timică de neoplasm, datorită prezenței lipidelor intracelulare în glanda timică hiperplazică. La fel, pierderea semnalului pe imaginile în fază opusă, este diagnosticul de hiperplazie, o constatare care nu este prezentă la neoplasm. La pacienții cu vârsta mai mică de 15 ani, imagistica prin schimbarea chimică poate să nu fie utilă, deoarece procesul fiziologic de infiltrare grasă a timusului poate să nu fi început.

Biopsie: În cazul hiperplaziei timice adevărate, cortexul și medulara sunt normale. Celulele timice sunt normale pe FNA. Hiperplazia limfoliculară are foliculi limfoizi normali cu centri germinali suplimentari, celule timice dispersate și câțiva macrofagi.

Managementul

Abordarea timusului hiperplazic trebuie să fie multidisciplinară, pentru a stabili un diagnostic definitiv și a oferi un tratament adecvat.

Pacienții asimptomatici trebuie monitorizați de către medicul de familie și pediatru. Pacienții cu manifestări grave, cum ar fi sindromul venei cave superioare sau miastenia Gravis, trebuie consultați de către un chirurg toracic, pentru a diferenția hiperplazia timică de timom, sau alte afecțiuni maligne și pentru a pune un diagnostic definitiv și a alege tactica de tratament. Tratamentul major al hiperplaziei timice masive este rezecția chirurgicală.

Gestionarea tipului limfocelular de hiperplazie timică depinde de modul în care se manifestă. În caz de *miastenia Gravis* asociată cu hiperplazia glandei timus și semne clinice prezente, se vor utiliza inhibitori de acetilcolinesterază, cum ar fi fizostigmina sau piridostigmina. Acești agenți acționează prin inhibarea hidrolizei acetilcolinei în fanta sinaptică, ceea ce duce la disponibilitatea unei cantități mai mari de acetilcolină pentru a interacționa cu receptorii de acetilcolină intacti. Corticosteroizii pot ajuta la ameliorarea simptomelor miasteniei Gravis, mai ales în cazul crizei acute. Terapia prin plasmofereza ar putea ajuta, de asemenea, la îmbunătățirea simptomelor miasteniei Gravis și este relativ mai puțin costisitoare.

La fel, există dovezi că timectomia duce la remisie și la scăderea dependenței de droguri. Timomul, la rând cu debut acut și evoluția progresivă, prezintă factorii de risc și indică necesitate a unei intervenții chirurgicale, adică timectomie în viitor, pentru a-și îmbunătăți simptomele.

Mortalitatea este de aproximativ 3-4%.

Hiperplazia timică asociată *bolii Graves* se rezolvă, de obicei, pe măsură ce hipertiroidismul este tratat și este sub control. Pacientul trebuie să primească material educațional despre boală. Diagramele și videoclipurile ar trebui folosite pentru a explica fiecare aspect al bolii, tratamentului și modificărilor stilului de viață.

Diagnostic diferențiat se va efectua cu timolipom (10% din masele timice, în special la tineri), timomul (50% din masele mediastinale

anterioare și 20% din tumorile mediastinale), chisturi timice(3% dintre pacienții cu o masă mediastinală anterioară), timom malign, carcinoid timic, tumora cu celule germinale timice (15% din masele mediastinale anterioare observate de obicei la adulții tineri).

Prognosticul

În general, hiperplazia timică are un prognostic bun. Hiperplazia prin rebound timic, de obicei, se realizează de sine stătător peste un timp, după rezolvarea cauzei care a provocat-o. S-a dovedit că timectomia realizează o remisiune completă stabilă la pacienții cu miastenie Gravis, din cauza hiperplaziei timice. Hiperplazia timică legată de boala Graves se rezolvă rapid la inițierea tratamentului hipertiroidismului.

Prezentarea clinică a hiperplaziei timice de rebound la copil cu malformație congenitală de cord

Prezentăm un caz clinic de hiperplazia timică reactivă (HT) sau rebound timic la un copil cu malformație congenitală de cord. Fetiță, 24 luni, născută din 1-a sarcină, la 39 săptămâni, greutatea 3600 g, lungimea- 53cm, scorul Apgar 7/8, cefalohematom parietal pe stânga. La a 3-a zi de viață, transferată în secția patologică nou-născutului cu diagnosticul de MCC, defect de sept atrial, icter neonatal patologic, cefalohematom parietal pe stânga. Din anamneza vieții se cunoaște, că la 2 luni, copilul a fost internat în secția de pediatrie cu o reacție postvaccinală, manifestată cu dereglări neurologice (geamăt, sindromul copilului moale, febră, hiperestezie). Copil frecvent bolnav (IRVA, bronșite obstructive, pneumonie acută), cu reinternări repetate în secția de maladii respiratorii.

La vârsta de 2 ani, internat în secția de cardiocirurgie cu diagnosticul: MCC. Defect septul atrial. Hipertensiune pulmonară. IC CF II NIHA. Insuficiență cardiacă congestivă. A suportat intervenție chirurgicală pe cord, cu suturarea defectului atrial. În timpul intervenției s-a constatat o hiperplazie masivă a glandei timus. S-a efectuat examenul histopatologic: culoare brun cenușie, consistență moale, arhitectura lobulară fără capsule, populate de limfocite mici și celule unice, pe alocuri formează chisturi cheratinei. Concluzia: glanda timus benignă.

Radiografia cutiei toracice peste 3 luni: volumul pulmonar obiș-

nuit. Desenul pulmonar accentuat. Opacifieri pulmonare nu se vizualizează. Conturul mediastinal și diafragma clar. Sinusurile pleurale libere. ICT-0.53. Concluzie : Stare după corecție chirurgicală.

A fost apreciat statusul imun la copil. Indicii imunității celulare: CD3, CD4, CD16, IIR- CD4/CD8-în limitele valorilor de vârstă. Indicii imunității umorale (IgM, IgG) -diminuate ușor.

Concluzii: Este important să existe indice de suspiciune pentru timus anormal, în special în tulburări multisistemice. Hiperplazia timică reactive „rebound” necesită diferențiere cu hiperplazia foliculară, timom. Monitorizarea în dinamică a copilului cu hiperplazie de timus, cât și al statusului imun este indicată.

5.2. Involuția acută a timusului

Capacitatea sistemului imunitar de a rezista invaziei agenților patogeni străini și toleranța la auto-antigenele sunt centrate, în primul rând, pe funcțiile eficiente ale diferitor subseturi de limfocite T. Ca organ primar al timopoiezei, timusul îndeplinește un rol crucial în generarea unui repertoriu autotolerant, dar divers, de receptori ai celulelor T și a grupului de celule T periferice, cu capacitatea de a recunoaște o mare varietate de antigene.

Etiopatogenia

Fiind organul central al sistemului imun, timusul este extrem de sensibil la diverși factori și agenți, inclusiv stresul, malnutriție, sarcina, infecțiile acute și maladiile cronice, administrarea terapiei citoreductoare și a glucocorticoizilor, (*fig. 13*) care pot provoca involuția acută a glandei timus (ATI). S-a demonstrat, că durata bolii la copii peste 2 săptămâni va duce la micșorarea volumului timic. Răspunsul timusului la stres este universal și se manifestă printr-o scădere rapidă a dimensiunii acestuia, (până la 40% din masa inițială) cu recuperare sau creștere ulterioară (mai mult de 50%, „hiperplazie de rebound”). Timusul își păstrează capacitatea potențială de a inversa creșterea în orice moment și la orice vârstă, în ciuda involuției fiziologice legate de vârstă. În mod diferit de involuția timică legată de vârstă, unde mecanismul principal constituie atrofia timică cu

deteriorarea funcțională a celulelor timice epiteliale TEC, în cazul involuției timice acute primar se produce scăderea numărului de timocite corticale, ce duc la micșorarea numărului de limfocite T la periferie cu toate efectele sale. Totuși, fiecare agent patogen implicat în atrofia acută a timusului, are mecanisme de acțiune individuale.

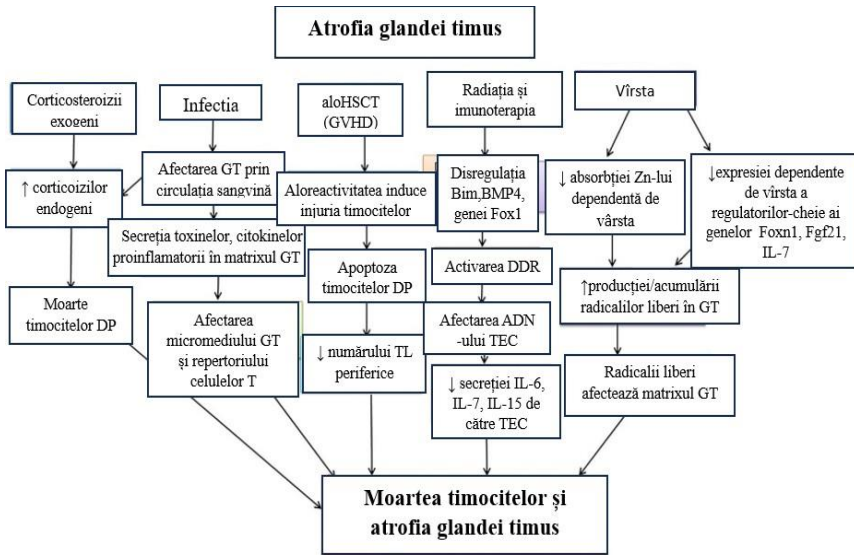


Fig.13. Factorii cauzali implicați în injuria glandei timus[19]

Studii recente au demonstrat că *corticosterioizi sintetici* (GC), inclusiv dexametazona, deteriorează arhitectonica și celularitatea glandei timus, ce ulterior va duce la apoptoza timocitelor și diminuarea progresivă a celulelor T dublu pozitive CD4+CD8+. Aceste efecte biologice se realizează prin legarea cu receptorii intracelulari pentru GC, care acționează prin căi mitocondriale de activare a apoptozei celulare. Tratatamentul cu dexametazonă la pui, a provocat ATI, care a dus la epuizarea celulelor T și abolirea keratinosintezei în cortexul timic, care în consecință a produs niveluri crescute de fibronectina. În plus, întreaga structură timică a devenit asemănătoare cu partea medulară. Regenerarea rapidă a timusului a fost observată după încetarea tratamentului cu dexametazona.

Timusul, ca organ imunitar, joacă un rol semnificativ în răspunsul imun în timpul **infecției acute**, fiind, de asemenea, o țintă a mai multor agenți patogeni. Acești agenți patogeni pătrund în timus prin circulația sângelui, perturbând structura timică și modificând repertoriul celulelor T.

Studiile au arătat că infecțiile virale acute, inclusiv virusul gripal și virusul Epstein-Barr, nu numai că afectează micromediile timusului și provoacă atrofie timică, ci și interferează cu dezvoltarea timocitelor, crescând apoptoza acestora și duc ulterior la leziuni timice acute. Mecanisme patogenetice au fost studiate la șoareci infectați cu virus Influenza tip A, care provoacă ATI gravă ca eveniment primar, din cauza modificărilor ratelor de proliferare și apoptoză în populația de celule T, în urma producției de interferon (IFN)- γ de către celulele Natural Killer. În mod similar, infecția cu virusul gripal A de tip H1N1pmd09 a indus ATI severă și epuizarea celulelor DP ca urmare a apoptozei. IFN- γ din celulele T timice înnăscute activate a mediat acest ATI în timpul infecției cu gripa A(H1N1) pmd 09. Deoarece semnalizarea IFN- γ este implicată în mod obișnuit în multe tipuri de ATI, studii suplimentare ar trebui să exploreze efectele sale asupra timusului, nu numai în infecțiile virale, ci și în cursul altor infecții.

Infecțiile bacteriene acute, inclusiv infecția acută cu streptococ pot provoca, de asemenea, involuție timică prin declanșarea apoptozei în timocite, în curs de dezvoltare, în timp ce infecția cu Mycobacterium tuberculosis duce la atrofie timică. Mai multe rapoarte au descris ATI în urma infecției cu Salmonella enterică serovar Typhimurium (S. Typhimurium) la specia gazdă. S-a observat că funcția timusului a fost menținută în timpul ATI indusă de S. typhimurium și că atrofia timusului a fost un proces dinamic și reversibil. Spre deosebire de majoritatea infecțiilor virale și parazitare, S. typhimurium nu a perturbat arhitectura macroscopică și histologică a epiteliului timic al cortexului și medularului. IFN- γ și căile endogene ale activării corticosteroizilor, au jucat roluri critice în apoptoza timocitelor DP în perioada ATI indusă de S. typhimurium.

Alți agenți infecțioși, inclusiv protozoare și ciuperci, pot invada micromediul timic, perturbând producția de timocite și limfocite T pe-

riferice pentru a genera toleranță imunologică centrală a antigenelor derivate din agentul infecțios. Majoritatea agenților patogeni străini distrug matricea timică, eliberează mediatori inflamatorii, cum ar fi factorul de necroză tumorală- α , interferonul- γ și induc apoptoza timocitelor DP. Toxinele, mediatorii proinflamatori și factorii solubili, cum ar fi glucocorticoizii secretați de acești agenți patogeni, duc, de asemenea, la atrofie timică și afectează răspunsul imun timic.

Infecțiile sistemice cronice precum HIV și citomegalovirusul (CMV) au efecte dăunătoare pe termen lung asupra structurii și funcțiilor timice, ducând la atrofie timică, scăderea debitului timic, perturbarea micromediului timic și, ulterior, ducând la injurii timice cronice. Mai multe mecanisme diferite sunt implicate în ATI indusă de HIV, care pot provoca leziuni severe ale arhitecturii timice (inclusiv perturbarea stromală, epuizarea timocitelor și maturarea anormală sau apoptozatimocitelor), din cauza factorilor gazdă sau a încărcăturii virale/replicării HIV în timocite.

Aplicarea *terapii imunosupresoare*, cum ar fi chimioterapie și radioterapie în managementul cancerului sau înainte de transplant, dăunează nu numai celulele tumorale, ci are și efecte catastrofale asupra celulelor hematopoietice sănătoase, celulelor imune periferice și micromediului timic, ceea ce duce la reducerea numărului de celule T. Chimioterapia afectează profund funcția timusului, determinând atrofia timusului, reducând limfocitele T, micșorând lobulii timici și scăzând producția de celule T naive. Deși celulele epiteliale timice posedă capacitatea anti-radiații, studiile au arătat că, în condiții hipoxice, expresia factorului proapoptotic Bim este de obicei disregulată, mTECs apoptoza crește, rezistența la radiații este afectată și cTEC devin mai puțin eficiente.

În plus, se raportează că GVHD are o ofensă dăunătoare enormă asupra timusului. Mecanismul cunoscut postulat al GVHD timusului este că limfocitele T alo-reactive recunosc antigenul tisular alogen și atacă timusul recipientului pentru a media leziunile tisulare, ceea ce duce ulterior la inhibarea diferențierii timocitelor DN cu o creștere a apoptozei timocitelor DP.

Copiii cu **malnutriție severă acută** (SAM) au avut atrofiere severă a timusului, ce a fost raportat în mai multe studii, care au implicat această populație. Mecanismul atrofiei timusului în SAM nu este pe deplin înțeles. Studiile pe animale sugerează că factorii hormonalii joacă un rol important, precum creșterea și funcția timusului este reglată de câțiva hormoni, inclusiv leptina, prolactina și hormonul de creștere, mediate de factorul de creștere asemănător insulinei 1, toți având o concentrație scăzută în malnutriție. În plus, s-a sugerat că deficiența de zinc, care este răspândită la copii cu SAM, contribuie la atrofia timusului. Un rol important au și infecțiile, dar nu este clar dacă acestea sunt o cauză sau o consecință.

Recent, impactul intervenției nutriționale asupra subpopulației de celule T a fost investigat la pacienții adulți cu HIV malnutriți, iar un supliment nutritiv pe bază de lipide cu vitamine și minerale a condus la o creștere semnificativă a populației de celule T CD4+.

Managementul

Deoarece funcția eficientă a timusului scade substanțial din cauza îmbătrânirii și a altor factori de mediu, este esențial să elucidăm metodele terapeutice disponibile de regenerare a timusului. Au fost raportate puține terapii dovedite clinic pentru a restabili funcția timusului, în timp ce studiile preclinice au postulat alte opțiuni pentru a o întineri.

Mai mulți agenți terapeutici, cum ar fi **acidul betulinic**, au fost, de asemenea, implicați în reconstituirea imună și inversarea ATI. Acești agenți posedă proprietăți farmacologice care îmbunătățesc imunitatea celulară și umorală. Tratamentul cu acești agenți mărește numărul total de timocite, determinând astfel o creștere a indicelui de greutate a timusului și are un efect protector împotriva apoptozei timocitelor induse de DM la șoareci.

În mod similar, **curcumina** a prezentat numeroase caracteristici terapeutice. Această substanță chimică îmbunătățește reconstituirea imună în timpul carcinogenezei și previne apoptoza timocitelor indusă de deltametrină, prin oprirea stresului oxidativ prin căi de semnalizare dependente de caspază.

În mod normal, leziunile de origine hematopoietică pot duce la afectarea tranzitorie și reconstituirea spontană a timusului, în timp ce leziunile de origine non-hematopoietică, cum ar fi TEC, pot necesita atât strategii endogene, cât și exogene pentru a întineri funcția timusului.

Strategiile de regenerare, disponibile în prezent, ale timusului, implică căi care fie vizează în mod specific celulele nehematopoietice, cum ar fi TEC-urile, fie modulează progenitorii hematopoietici din măduva osoasă pentru a media regenerarea timusului. Alții au încercat, de asemenea, strategii terapeutice alternative, inclusiv terapii hormonale, transplant de țesut timic, organoizi timici și transplant artificial de timus, pentru a stimula funcția timică.

Regenerarea celulelor epiteliale timice TEC îndeplinește funcții critice în timusul normal și în timpul întineririi după leziuni timice. Sinteza *in vitro* a moleculelor esențiale secretate de timus: chemokină umanizată recombinantă (CCL25, CCL21), IL-22, IL-7 și alte citokine au o eficacitate aparentă în tratarea timusului deteriorat.

Factorul de creștere al fibroblastelor 7 (FGF7), cunoscut și ca factor de creștere a keratinocitelor (KGF), a fost raportat în studii pentru a promova proliferarea și diferențierea TEC. **Factorul de creștere al fibroblastelor 21** (FGF 21) joacă un rol critic în reglarea metabolismului energetic și protejează împotriva involuției timice asociate vârstei, prin creșterea TEC corticale și a progenitorilor timocitelor la șoareci. FGF21 îmbunătățește timopoieza, precum și grefarea după transplantul de celule stem mieloablative în rhesus macaci. Palifermin este un produs farmaceutic formă de KGF uman recombinant (rhKGF), iar administrarea acestuia duce la regenerarea țesuturilor epiteliale după leziune.

Într-un număr de studii se raportează că **Interleukina 22** (IL-22), citokină asociată în principal cu menținerea funcției de barieră și inducția imunității înnăscute antimicrobiene pe suprafețele mucoasei, joacă un rol semnificativ în întinerirea TEC. Efectul modulator al IL-22 asupra timocitelor promovează proliferarea și supraviețuirea TEC, dezvoltarea timocitelor prin reglarea supraviețuirii timocitelor DP și a genelor care controlează migrarea, proliferarea timocitelor și selecția

receptorilor celulelor T. Injecțiile cu *IL-7* inversează parțial ATI, în timp ce micșorarea producției *IL-7* și HGF sunt responsabile pentru ATI la gazdele purtătoare de tumori. *IL-7* este esențială pentru dezvoltarea normală a celulelor T și restabilirea homeostaziei acestora. Aplicarea clinică a *IL-7*, nu numai că duce la o proliferare sporită și crește în numărul de celule T, dar provoacă și modificări în subseturile de celule T periferice și diversificarea celulelor T. În cazul infecției cu HIV-1, producția de *IL-7* este amplificată pentru a menține homeostazia ca răspuns la epuizarea celulelor T. Administrarea exogenă a *IL-7* îmbunătățește regenerarea celulelor T după transplantul de măduvă osoasă și efectul său pozitiv asupra sistemului imunitar. Reconstituirea este asociată cu o creștere considerabilă a timopoiezei. În special, s-a raportat că *IL-7* îmbunătățește reconstituirea imună în timpul limfopeniei. Terapia cu *IL-7* este astfel un factor important pentru îmbunătățirea debitului timic real. Terapia cu *IL-7* recombinantă îmbunătățește numărul total de celule stem T și restabilește diversitatea repertoriului celulelor T în urma chimioterapiei citotoxice în ființe umane. Mai mult, administrarea de *IL-22* poate accelera repararea endogenă a timusului în urma iradierii corporale totale subletale la șoareci.

Hormonul de creștere (GH), denumit adesea „factor de creștere asemănător insulinei 1 (IGF-1)”, stimulează creșterea practic a tuturor țesuturilor corpului, inclusiv a oaselor, și este crucial pentru sinteza proteinelor și metabolismul lipidelor. Un studiu realizat de Tasaki et al. a arătat că atât nivelurile plasmatiche de IGF-1, cât și numărul de celule care exprimă IGF-1R și FOXN1 în timus au corelat cu involuția timică asociată vârstei. Administrarea exogenă de GH la șoareci a crescut celularitatea timică, întârzie involuția timică și reglează pozitiv migrația celulelor T. În mod similar, într-un studiu clinic, administrarea de GH (somatotrină) recombinată umană la pacienții infectați cu HIV a crescut celularitatea timului și răspunsul imun periferic cu o creștere semnificativă atât a celulelor T CD4+, cât și a celulelor T CD8+ naive. Un studiu clinic publicat recent (TRIIM Trial) pe 10 bărbați sănătoși, tratați cu hormon de creștere uman recombinant, dehidroepiandrosteron

și metformină a arătat, de asemenea, îmbunătățirea funcției timice cu modificări imunologice protectoare și indicii de risc îmbunătățiți pentru multe boli legate de vârstă.

În timusul uman normal, **receptorul factorului de creștere epidermic** (EGF-R) este exprimat de celulele epiteliale subcapsulare, corticale și medulare. Aplicarea EGF recombinant exogen promovează proliferarea TEC și repararea timusului după leziuni acute la șoareci.

Inhibitori ai hormonilor sexuali (SSI). Nivelurile crescute de steroizi sexuali și hormoni, acționează prin receptorii lor nucleari, provocând involuție timică. Efectul lor se manifestă în timpul pubertății, când rata involuției timice crește rapid. Steroizii sexuali, cum ar fi testosteronul, ar putea induce apoptoza timocitelor CD4+CD8+ DP prin creșterea a TNF- α , în timp ce estrogenii (estradiolul) induc atrofia timică prin eliminarea progenitoarelor timice timpurii și inhibarea proliferării timocitelor beta-selectate. Studii experimentale recente au demonstrat, de asemenea, că utilizarea SSI, sau distrugerea chirurgicală a axei hipotalamo-hipofizo-gonadale pot promova creșterea timusului și crește diversitatea celulelor T periferice.

Celulele T precursorare și transplantul de timus. Injectarea directă a celulelor T precursorare (pre-T) in vitro s-a dovedit că accelerează reconstrucția imună a pacienților, în special prin generarea celulelor T precursorare ex vivo.

Deși s-au făcut progrese în reconstrucția imună după leziunea timică acută, există încă unele limitări și provocări, mai multe căi mecaniciste privind întinerirea timului, nu sunt încă bine elucidate experimental.

Pe lângă dovezile extinse pentru efectele nocive de atrofie timică acută (ATI) pe gazdă, există tot mai multe dovezi pentru inversarea mecanică a ATI. Pe baza acestui fapt, cercetările viitoare ar trebui să se concentreze asupra mecanismelor implicate în recuperarea din ATI și restabilirea rapidă a structurii și funcției timice în anumite cazuri de involuția sa.

VI. TUMORILE TIMUSULUI

Tumorile timice sunt neoplasme rare de origine epitelială, care apar în mediastinul anterior și reprezintă 0,2–1,5% din toate patologiiile maligne cu o incidență de 0,15 la 100.000 populație. Tumorile timice sunt cele mai frecvente tumori ale mediastinului anterior, reprezentând 20% din toate tumorile mediastinale și 50% din toate tumorile mediastinale anterioare. Peste 90% din toate tumorile timice apar în mediastinul anterior, restul – în zona cervicală sau în alte zone mediastinale, în special fereastra aortopulmonară și zona retrocardiacă, care sunt locuri comune pentru țesuturile timice ectopice.

Vârsta medie de diagnostic este 40-50 de ani, dar acestea pot fi diagnosticate atât în copilărie fragedă, cât și la vârstă mai înaintată.

Etiologia

În ciuda faptului că există doar două tipuri de celule predominante în timus, există aproape 15 neoplasme diferite histologic ale timusului. Deși limfoamele și tumorile cu celule germinale pot apărea inclusiv în timus, numai timoamele, carcinoamele timice și timolipoamele apar din elemente timice adevărate.

Timoamele provin din celulele epiteliale corticale sau medulare ale timusului. Sunt considerate tumori benigne, din punct de vedere histologic, chiar dacă pot prezenta un comportament clinic invaziv. Timomul este cea mai frecventă tumoră primară atât în timus, cât și în mediastinul anterior. Aceste tumori afectează bărbații și femeile cu frecvență egală, sunt rare la copii și sunt prezente de obicei la vârsta de 50-60 de ani. Majoritatea pacienților cu timom sunt asimptomatici clinic, iar tumora este depistată accidental la o radiografie toracică de rutină sau la CT, obținută din alte motive. O treime până la jumătate dintre pacienții cu timom, dezvoltă miastenie Gravis, 10% au hipogamaglobulinemie, iar 5%-10% - aplazie eritocitară. Timoamele pot fi, de asemenea, asociate cu boli ale țesutului conjunctiv, cum ar fi lupusul eritematos sistemic și artrita reumatoidă. În plus, aproape 20% dintre pacienții cu timoame au formațiuni de volum malignă concomitentă, cel mai frecvent limfom, carcinom pulmonar sau tiroidian.

Dacă semnele clinice totuși apar, acestea pot fi legate de invazia locală a tumorii sau de compresia tumorii asupra structurilor adiacente. Tumoarea pătrunde în structurile adiacente, cum ar fi grăsimea mediastinală, vena cavă superioară, vasele mari, căile respiratorii centrale, pleura, pericardul, nervul frenic, plămânul sau peretele toracic.

Carcinoamele timice, la fel, sunt, în cea mai mare parte, de origine epitelială, deși se deosebesc alte câteva tipuri de celule implicate, fie cu potențial malign scăzut (de exemplu, carcinom cu celule scuamoase bine diferențiat, carcinom bazaloid și mucoepidermoid) sau crescut ca carcinom sarcomatoid, carcinom cu celule clare, carcinom neuroendocrin, limfoepiteliom like și tumorile anaplazice nediferențiate). Cancelele timice agresive metastazează frecvent hematogen la plămâni, ficat, creier și oase. Există o ușoară predominanță masculină, iar boala se prezintă de obicei la aproximativ 50 de ani. Simptomele prezente sunt, în general, secundare compresiei și/sau invaziei mediastinale, sau sunt legate de metastaze la distanță. Prognosticul în aceste cazuri este foarte rezervat, studiile prezintă supraviețuire medie de numai 18 luni, iar supraviețuirea de 5 ani, la 33% de pacienți

Carcinoamele neuroendocrine primare ale timusului (NET), denumite anterior carcinoide timice, sunt extrem de rare. Se consideră că provin din celule progenitoare ale endodermei sau intestinului anterior, similar cu alte tumori neuroendocrine. În plus, ca și în cazul altor NET, există un spectru de diferențiere pentru aceste tumori, variind de la tipul mai indolent, bine diferențiat, până la carcinomul neuroendocrin foarte agresiv, slab diferențiat. În 33%-40% de cazuri ACTH este secretată, determinând sindromul Cushing dependent de ACTH. Alte sindroame asociate includ sindromul neoplaziei endocrine multiple de tip I sau tip II și secreția inadecvată de hormon antidiuretic. Aceste tumori pot fi agresive și prezintă semne și simptome de invazie și compresie mediastinală, cu toate acestea, aproximativ o treime dintre pacienți sunt asimptomatici. Tumorile au tendința de a recidiva local după rezecție, iar pacienții au, în general, un prognostic rezervat.

Chisturile timice pot fi congenitale sau dobândite. Cele congenitale au pereți subțiri și conțin țesutul timic. Se consideră că sunt rămășițe ale ductului timofaringian și pot fi găsite în orice punct de-a lungul traiecului timic, pe măsură ce migrează de la gât în mediastin în timpul dezvoltării embriologice. Alte chisturi pot apărea în timus, în asociere cu timoame sau alte procese neoplazice sau inflamatorii ale mediastinului anterior.

Timolipoamele sunt neoplasme benigne timice formate din țesut adipos și timic bine diferențiate. Din cauza proporției mari de țesut adipos din aceste tumori, acestea sunt uneori clasificate ca tumori mezenchimale. În ciuda dimensiunilor lor mari, acestea sunt de obicei asimptomatice, iar excizia chirurgicală este curativă. Nu se cunosc tulburări imunologice sau endocrine asociate.

Tumorile cu celule germinale timice sunt un grup eterogen de neoplasme benigne și maligne care provin din celule germinale primitive, plasate greșit în mediastin în timpul embriogenezei. Cea mai frecventă localizare pentru tumorile cu celule germinale extragonadale este în mediastin, fie în interiorul, fie în vecinătatea timusului. Aceste tumori sunt, de obicei, observate la adolescenți și adulți tineri și includ teratom benign și malign, seminom, carcinom embrionar, tumoră sinusală endodermică (din sacul vitelin), coriocarcinom și tipuri mixte. Cel puțin 80% sunt benigne, iar cele mai multe dintre acestea sunt teratoame. Tumorile benigne ale celulelor germinale sunt observate la fel de frecvent la bărbați și femei, în timp ce aproximativ 90% dintre tumorile maligne cu celule germinale sunt observate la bărbați. Aproximativ 60%-70% din teratoamele mediastinale sunt benigne, bine diferențiate și vindecabile prin intervenție chirurgicală. Pacienții sunt de obicei asimptomatici, deși pot apărea simptome de compresie locală. Foarte rar, enzimele proteolitice din mucoasa pancreatică sau intestinală din interiorul tumorii pot precipita ruptura în bronhii, pleura sau pericard.

Tumorile ectopice de origine timică pot fi întâlnite la nivelul gâtului, pericardului, pleurei și plămânilor. În afara mediastinului se găsesc trei tumori suplimentare cu presupusă origine timică. Aceste

tumori sunt timomul hamartomatos ectopic (benign), tumora epitelială fusiformă cu diferențiere asemănătoare timuslike (malign) și carcinomul cu diferențiere timuslike (malign).

Patogenia este practic necunoscută, deoarece nu s-a demonstrat că factorii de mediu sau infecțioși sunt asociați cu aceste tumori. Se observă asociere cu boli autoimune, în special miastenia Gravis, ceea ce afectează managementul oncologic.

Clasificarea tumorilor glandei timus

Pentru a sistematiza tumorile timusului sunt propuse mai multe sisteme de clasificare (*tabelul 2*).

Tabelul 2

Clasificările tumorilor epiteliale timice[8]

Levin și Rosai, 1978	Muller-Hermelink și al., 1985	WHO, 1999
Timom	Timomul	Timom
Incapsulat	Tipul medular Tipul mixt	Tipul A Tipul AB
Tipul I malign (invaziv)	Predominant cortical Cortical Carcinomul bine diferențiat	Tipul B1 Tipul B2 Tipul B3
Tipul II malign	Carcinomul timic	Carcinomul timic (timomul tip C)

Clasificarea OMS pentru tumorile epiteliale timice, elaborată în 1999, distinge timoamele de carcinoamele timice, timoamele sunt în continuare subdivizate în diferite tipuri (așa-numitele A, AB, B1, B2 și B3) pe baza morfologiei celulelor tumorale epiteliale (celule poligonale sau fusiforme), proporția relativă a componentei limfocitare non-tumorale (în scădere de la tipul B1 la B3) și asemănare cu arhitectura timică normală. Carcinoamele timice sunt similare cu omologul lor extratimic, iar subtipul cel mai frecvent este carcinomul spinocelular. Clasificarea a fost reactualizată în 2021, și actualmente include aspecte clinice, imunohistochimice, informații genetice și de prognostic (*tabelul 3*).

Clasificare OMS a tumorilor timice cu actualizări[8]

Clasificarea OMS 1999 (ediția 2)	Clasificarea OMS 2004 (ediția 3)	Clasificarea OMS 2015 (ediția 4)	Clasificarea OMS 2021 (ediția 5)
Timoamele			
Timom tipul A Timom tipul AB Timom, tipul B1 Timom, tipul B2 Timom, tipul B3	Timom nespecificat Timom tipul A Timom tipul AB Timom tipul B1 Timom tipul B2 Timom tipul B3 Timom micronodular Timom metaplastic Lipofibroadenom Timom microscopic Timom sclerozant	Timom nespecificat Timom tipul A Timom tipul AB Timom tipul B1 Timom tipul B2 Timom tipul B3 Timom micronodular cu stromalimfoida Timom metaplastic Lipofibroadenom Timom microscopic Timom sclerozant	Timom nespecificat Timom tipul A Timom tipul AB Timom tipul B1 Timom, tipul B2 Timom tipul B3 Timom micronodular cu stromalimfoida Timom metaplastic Lipofibroadenomul
Carcinoamele			
Timom, tipul C Epidermoid squamocelular Limfoepiteliom-like Sarcomatoid (carcinosarcomul) Carcinom cu celule clare Carcinom basaloïd Carcinom mucoepidermoid Papilar Carcinom nediferențiat	Carcinom timic Carcinom cu celule squamoase Basaloïd Mucoepidermoid Limfoepiteliom-like Carcinom sarcomatoid (carcinosarcom) Carcinom cu celule clare Adenocarcinom Adenocarcinom papilar Carcinom cu t(15;19) Carcinom nediferențiat	Carcinom timic Carcinom cu celule squamoase Basaloïd Mucoepidermoid Limfoepiteliom-like Carcinom sarcomatoid (carcinosarcom) Carcinom cu celule clare Adenocarcinom Adenocarcinom papilar Carcinom cu ACC-liketrăsături Adenocarcinom mucinos Adenocarcinom NOS Carcinom NUT Carcinom nediferențiat Carcinom timic combinat	Carcinom squamos Carcinom cu celule squamoase Adenocarcinom, enteric-type Carcinom adenosquamos Carcinom mucoepidermoid Carcinom cu celule clare Carcinom sarcomatoid Carcinom nediferențiat

Neoplasme timice neuroendocrine			
Tumorile carcinoide (tumori neuroendocrine bine diferențiate)	Carcinoid	Carcinoid	Carcinoid
Carcinom fusiform	Carcinoid tipic	Carcinoid tipic	Nespecificat/neuroendocrin,
Carcinom pigmentat	Carcinoid atipic	Carcinoid atipic	Carcinoid nespecificat
Carcinom cu amiloid	Carcinom cu celule mari	Carcinom cu celule mari	Carcinoid tipic neuroendocrin,
Atipic	Carcinom cu celule mici	Carcinom cu celule mari combinate	gradul I
Carcinom cu celule mari	Tumorile timice epiteliale combinate (inclusiv carcinom neuroendocrin)	Carcinom cu celule mici	Carcinoid atipic neuroendocrin,
Carcinom cu celule mici		Carcinom cu celule micicombinat	gradul II
Carcinom cu celule micimixte epidermoide			Carcinom neuroendocrin cu celule mari
			Carcinom cu celule mici
			Carcinom cu celule micicombinat

Stadializarea tumorilor timice pentru a evalua posibilitatea tratamentului radical și pronosticul bolii se combină actualmente cu clasificarea TNM și Masaoka-Koga Staging system (*tabelul 4*).

Conform stadializării TNM, stadiile Masaoka-Koga I, II a și II b sunt toate cuprinse în definiția T1a, în timp ce cazurile din stadiul III sunt clasificate ca T1b dacă invadează pleura mediastinală, ca T2 dacă invadează pericardul; ca T3 dacă invadează plămânul, vena brahiocefalică, vena cava superioară, nervul frenic, peretele toracic, extrapericardic artera sau vena pulmonară, sau ca T4 dacă invadează aorta, vasele arcului, intrapericardice arteră pulmonară, miocard, trahee și esofag.

Metastazele ganglionilor limfatici sunt extrem de rare în timoame și, prin urmare, nu au fost considerate în sistemul de stadializare Masaoka-Koga. În clasificarea TNM, categoria N se definește prin prezența afectării ganglionilor limfatici peritimici (N1) sau toracice profunde, sau afectarea ganglionilor limfatici cervicali (N2).

În cele din urmă, categoria M este definită fie prin metastaze pleurale, fie pericardice (M1a), corespunzând stadiului IV a Masaoka-Koga sau intraparenchimos pulmonar, sau la distanță metastaze (M1b), corespunzătoare stadiului IV Masaoka-Koga b.

Stadializarea tumorilor timice, conform TNM, ediția a 8 și clasificarea Masaoka-Koga[8]

T descriptor	
<i>T1a</i>	Incapsulată/neincapsulată, cu/fără extensie în grăsime mediastinală
<i>T1b</i>	Extensie în pleura mediastinală
<i>T2</i>	Invazie directă în pericard (parțială sau totală)
<i>T3</i>	Invazie directă în plămâni, vena brahiocefalică, cava superioară, peretele toracic, nervul frenic, vasele pulmonare extrapericardice
<i>T4</i>	Invazie directă a aortei, artera pulmonară, miocardul, trahea, esofagul
N descriptor	
<i>N0</i>	Noduli nu sunt implicați
<i>N1</i>	Noduli anteriori peritimici
<i>N2</i>	Noduli toracici profunzi sau cervicali
M descriptor	
<i>M0</i>	Absența metastazelor pleurale, pericardiale sau distante
<i>M1a</i>	Noduli pleurali sau pericardiali solitari
<i>M1b</i>	Metastaze pulmonare parechimătoase sau distante
Masaoka-Koga stadializare	
<i>Stadiul I</i>	Formațiunea incapsulată, bine delimitată
<i>Stadiul Iia</i>	Invazie microscopică transcapsulară
<i>Stadiul Iib</i>	Invazia microscopică în timus sau țesutul gras adiacent, sau este aderent, dar nu trece pleura mediastinală, pericardul
<i>Stadiul III</i>	Invazia microscopică în organele adiacente
<i>Stadiul Iva</i>	Diseminare pleurală/ pericardică
<i>Stadiul Ivb</i>	Metastazele limfatice sau hematogene

Manifestările clinice

Aproape jumătate dintre pacienții cu tumorile timice sunt asimptomatici și accidental sunt descoperiți la o examinare sau investigație de rutină. La pacienții simptomatici, 50% din manifestările clinice sunt legate de sindroame paraneoplazice (SNP), 40% prezintă semne locale, iar alții - semne generale nespecifice, precum inapetența, pierderea în greutate, oboseala cronică, cefalee sau fatigabilitate.

Aproximativ 40% din pacienții cu timom prezintă **sindroame paraneoplazice** (tabelul 5). Sindroamele paraneoplazice pot precede apariția timomului, pot fi diagnosticate concomitent cu tumora timică sau pot apărea după tratament (cu sau fără dovezi de recidivă tumorală).

Tabelul 5

Sindroame paraneoplazice asociate cu neoplasme glandei timus[37]

Neurologice și neuromusculare	Miastenia Gravis, polimiozita, neuropatie senzorială, neuromielita optică, sindromul Isaacs, sindromul miastenic Lambert-Eaton,
Hematologice	Aplazia pură a celulelor roșii, agranulocitoza, anemia hemolitică, anemia pernicioasă
Dermatologice	Alopecia areata, pemfigus, scleroderma, lichen plan, vitiligo
Endocrine	Boala Addison, sindromul Cushing, panhipopituitarism, tiroidita
Diferite	Hipogamaglobulinemia dobândită, miocardita, sindromul nefrotic, artrita reumatoidă, sarcoidoza, hepatita, pseudo-obstrucția gastrointestinală, colita ulceroasă

Cele mai frecvente trei dintre aceste sindroame asociate cu tulburările timice sunt miastenia Gravis (MG), aplazia pură a celulelor roșii (PRCA) și hypogammaglobulinemia.

Aproximativ 30% dintre timoame dezvoltă *miastenia gravis*, în timp ce 10-12% dintre pacienții cu MG au timoame. MG se caracterizează prin apariție de autoanticorpi la receptorii de acetilcolină pe joncțiunea neuromusculară postsinaptică. Simptomele la prezentare includ diplopie, ptoza, disfagie, dereglări de respirație și slăbiciune musculară. Bărbații și femeile sunt afectați în mod egal.

Pacienții cu timom și miastenia gravis prezintă, de obicei, o boală mai puțin avansată decât cei fără miastenia gravis, posibil pentru că simptomele neuromusculare pot duce la un diagnostic mai precoce. La pacienții cu timom și miastenia gravis, timectomia duce, de obicei, la o atenuare a severității miasteniei Gravis, deși unele simptome persistă la majoritatea pacienților.

Aplazia pură a celulelor roșii (APR) este al doilea cel mai frecvent sindrom paraneoplazic, 30-50 % dintre pacienții cu aplazia eritocitară solitară au timoame asociate. APR rezultă dintr-o hipoproliferare autoimună mediată a precursorilor eritrocitelor din măduva osoasă. Examenul măduvei osoase relevă absența precursorilor eritroizi și scăderea cu 30% a numărului de trombocite și leucocite. Normalizarea celularității măduvei osoase a fost descrisă în până la 40% din cazuri după excizia chirurgicală.

Hipogamaglobulinemia este raportată în 3-6% din cazuri, se întâlnește mai mult la femei și se manifestă ca deficiență combinată a limfocitelor T și B, ceea ce duce la infecții recurente, diareea cronică și limfadenopatia. Timectomia nu duce la normalizarea statusului imun și a nivelului de imunoglobuline serice.

Alte afecțiuni paraneoplazice asociate includ artrita reumatică, tiroidita autoimună, LES, colita ulcerosă, pericardita acută, miocardita, sindromul Cushing, polineuropatia senzitiv-motorie și anemiile hemolitice.

În serie de cazuri, a fost descris sindromul de autoimunitate multi-organică asociată cu timomul - TAMA, care este similar cu GVHD. Pacienții au prezentat combinații variabile de erupții cutanate, diaree cronică și ascensiuni ale enzimelor hepatice. Histopatologia pielii și/sau a mucoasei intestinale au fost similare cu cea observată în boala greață contra gazdă.

Semne locale asociate unor neoplazii timice sunt: voce răgușită, tuse persistentă, dificultăți de respirație, dureri toracice, edeme la nivelul feței, gâtului, brațelor sau partea superioară a corpului (*tabelul 6*). Sindroamele de compresie care implică bronhiile, plămâni, esofag, nervii recurenți sau frenici, sau sindromul de venă cavă superioară, apar la răspândirea locală a timomului benign, chisturilor sau carcinomului timic. De obicei, semne locale sunt asociate cu carcinomul timic, unde invazia locală a structurilor mediastinale este prezentă până la 80% din cazuri la momentul diagnosticului, metastazele în oase, plămâni, pleura și ficatul sau afectarea ganglionilor limfatici - în 40% de cazuri.

Semne clinice locale secundare invaziei tumorale în organe adiacente[37]

Structurile anatomic implicate	Semne localizate
Bronhiile/trahea	Dispnea, pneumonia post obstrucție, atelectazii, hemoptizia
Esofagul	Disfagia
Coloana vertebrală	Paralizia
Nervul laringian recurent	Vocea ragusita, paralizia coadrelor vocale
Nervul frenic	Paralizia diaphragmatica
Ganglionul stelat	Sindromul Horner
Vena cavă superioară	Sindromul de venă cavă superioară

Investigațiile paraclinice

Diagnosticul inițial al neoplasmelor timice este de obicei suspectat pe o radiografie cutiei toracice.

Tomografie computerizată a toracelui (CT) cu contrast oferă informații atât despre neoplasm, cât și despre relația acestuia cu structurile înconjurătoare. Tomografie computerizată poate arăta dacă timomul este bine circumscris, sau dacă se infiltrază structurilor din jur (*figura 12*).

RMN-ul este mai sensibil în definirea conturului tumorii, invazia capsulei, semnalele intratumorale și implicarea vasculară. Astfel, rezultatele imagistice pot oferi dovezi inițiale că o tumoare este mai degrabă carcinom timic decât timom. Carcinoamele conțin adesea zone necrotice, chistice sau calcificate (*figura 14*). Conturul tumorii este adesea neregulat în comparație cu timomul, care tinde să fie neted.

Diferențele în modelul semnalului RMN și aspectul scanării cu tomografie, cu emisie de pozitroni (PET) pot oferi, de asemenea, dovezile inițiale care fac distincția între timoame și carcinoamele timice. Scanările PET sunt adesea negative în timoamele mai bine diferențiate, dar sunt foarte pozitive în carcinoame.

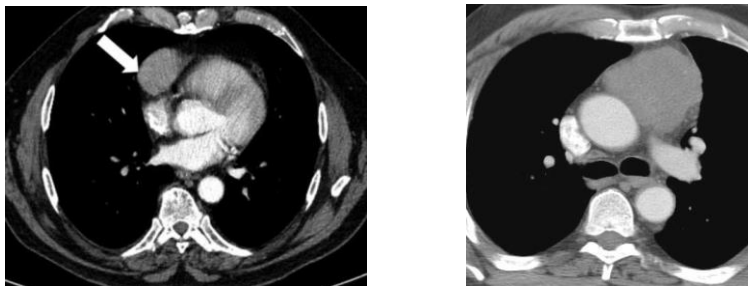


Fig. 14. CT, imaginea timoamelor timice neinvazive (stânga), invazive (dreapta). Masa omogenă a mediastinului anterior se extinde pe stânga, conturul neregulat sugerează extinderea extracapsulară. Intraoperator – invazie în pericard și plămâni a fost depistată[38]

Elementele cheie ale diagnosticului diferențial al unei mase mediastinale anterioare includ, nu numai timomul și carcinomul timic, ci și tiroida retrosternală, limfomul și tumora cu celule germinale mediastinale. Astfel, evaluarea preoperatorie poate include markeri tumorali ale celulelor germinale (gonadotropina corionica beta umana și alfa fetoproteina), T3,T4, TSH - pentru a exclude gușa mediastinală, gamaglobuline - ACTH, ADH- în NET, precum și teste ale funcției pulmonare. Pentru a exclude miastenia Gravis, nivelurile serice de anticorpi anti-receptori de acetilcolină se stabilesc pentru a exclude insuficiența respiratorie, în timpul intervenției chirurgicale.

Standartul de aur pentru a ajunge la diagnosticul specific este evaluarea histopatologică. Pentru pacienții care au un timom, care va fi susceptibil de rezecție completă, pasul inițial în management este rezecția chirurgicală, care poate stabili definitiv diagnosticul. Pentru pacienții cu otumoare care nu este considerată susceptibilă de rezecție completă sau la care intervenția chirurgicală este contraindicată, din cauza vârstei sau a comorbidităților, este necesară efectuarea biopsiei cu examenul histologic înainte de inițierea terapiei.

Managementul

Managementul tumorilor timice necesită o abordare de echipă multidisciplinară, care să implice chirurghi toracici, radiologi și oncologi medicali, specialiști în diagnosticare imagistică, pneumologi pentru a

determina planul optim de tratament.

Abordarea multimodală a tumorilor timice epiteliale (TET) intenționează să îmbunătățească supraviețuirea și rezecabilitatea chirurgicală. Rezeția chirurgicală completă este principala terapie și este cel mai important predictor al supraviețuirii pe termen lung.

Scopul intervenției chirurgicale este excizia completă a leziunii cu timectomie totală și rezeția completă a formațiunii contigue și necontigue. Capacitatea de a rezeca complet un timom sau un carcinom timic este determinată de extinderea tumorii, inclusiv de gradul de invazie și/sau aderență a tumorii la structurile adiacente.

Tehnicile chirurgicale au suferit o evoluție continuă de-a lungul anilor, în special pentru tratamentul neoplasmului în stadiu incipient. În trecut, abordarea standard a timoamelor era practic o intervenție chirurgicală „deschisă”, cu o sternotomie totală sau parțială, cervicotomie sau ambele. Odată cu dezvoltarea chirurgiei toracice minim invazive, abordarea mediastinului anterior și a TETa fost complet revoluționată, făcând chirurgia minim invazivă „standardul de aur” actual, în special pentru neoplasmul în stadiu incipient.

Determinarea rezecabilității trebuie făcută de chirurghi toracici experimentați. Chirurgia este indicată ca tratament inițial pentru pacienții, la care o rezeție completă este posibilă: cei cu tumori complet încapsulate sau care invadează structuri ușor rezecabile, cum ar fi pleura mediastinală, pericardul sau plămânul adiacent. Examenul histopatologic al specimenului de rezeție este necesar pentru stadializarea definitivă și determină dacă se recomandă radio- sau chimioterapie postoperatorie.

Pentru pacienții la care o rezeție completă nu este considerată fezabilă ca tratament inițial (de exemplu, cei cu invazie tumorală în vena innominată, nervii frenici sau inima/vasele mari), terapia multimodală, care include chimioterapia preoperatorie și radioterapia postoperatorie, este indicată.

Terapia sistemică, radio- sau chimioradioterapie pot fi indicate pentru pacienții care prezintă metastaze pleurale și/sau pericardice

extinse, afectarea vaselor mari, inimii sau traheale nereconstructibile sau boală nerezecabilă, din punct de vedere tehnic, inclusiv cei cu metastaze la distanță. În plus, astfel de tratamente sunt oferite celor care nu sunt apti din punct de vedere medical, pentru operație, din cauza vârstei sau a comorbidității.

Chimioterapia combinată a demonstrat rate bune de răspuns și a fost utilizată în tratamentul tumorilor timice avansate invazive, metastazate și recurente. Deși sunt furnizate 6 regimuri combinate diferite, regimurile pe bază de cisplatină/doxorubicină par să producă cel mai bun rezultat. Radioterapia este indicată în tumorile timice incomplet rezecate, local avansate, nerezecabile, recurente. Astfel, conform datelor din literatură, în stadiul II, III de boală invazivă radioterapia scade ratele de recidivă de la 28 % la 5 % și crește supraviețuirea fără boală, la 5 ani, de la 18 % la 62 %.

Pentru boala avansată, se recomandă chimioterapia cu radioterapia în combinație. Tratamentele sunt individualizate, în funcție de amploarea bolii, simptomele și starea de performanță a pacientului.

Prognosticul

În mare măsură, depinde de tipul, stadiul tumorii și posibilitatea efectuării tratamentului chirurgical radical. Markerii de prognostic pozitivi includ tumori de grad scăzut, activitate mitotică scăzută, lipsa invaziei capsulare, lipsa de răspândire metastatică sau implicarea ganglionilor limfatici și capacitatea de rezecție completă a tumorii la intervenție chirurgicală. Factorii de prognostic slab, includ prezența endocrinopatiilor asociate, rezecția incompletă a tumorii, tumorile de grad înalt. Monitoring-ul cuprinde examenul clinic, teste de sânge, CT și imagistică nucleară, inclusiv PET/CT odată la 6 luni și continuă timp de cel puțin 10 ani, ținând cont, că metastazele tardive au fost raportate până în prezent după intervenția chirurgicală inițială.

VII. DIAGNOSTICUL PARACLINIC AL PATOLOGIEI TIMICE

Datele clinice sugestive pentru patologia glandei timus se confirmă prin investigațiile paraclinice, cele mai informative fiind metodele imagistice, imunologice și histologice.

În cele mai frecvente cazuri, indicațiile pentru un examen aprofundat servesc extinderea umbrei mediastinului, depistată pe radiografia cutiei toracice accidental, patologii severe cu evoluție atipică, semne locale de invazie tumorală, cazuri de moarte subită în copilărie, în rândul rudelor copilului.

Metode imagistice

Este important să fii familiarizat cu modificările fiziologice ale glandei timus pentru a putea identifica patologia și a pune un diagnostic corect și precoce. Există o mare variabilitate a aspectului glandei timus la studiile imagistice, incluzând caracteristici precum dimensiunea, forma, localizarea. Din cauza acestor varietăți, poate fi dificil de diferențiat timusul normal de cel patologic.

Radiografia convențională. Glanda timus este, de obicei, vizibilă pe radiografiile convenționale la copii mici ca un țesut moale, cu o densitate redusă, cu margini netede, care provoacă lărgirea mediastinului superior. Timusul devine mai puțin evident pe radiografiile toracice, începând cu vârsta de 2 ani și, de obicei, nu este observat la copiii cu vârsta peste 8 ani. Au fost descrise numeroase semne radiologice pentru a ajuta la diferențierea acestuia de o masă mediastinală.

„*Semnul velei timice*” este văzut ca o extensie triunghiulară a timusului normal lateral. Lobul drept al timusului are o margine laterală convexă, iar marginea inferioară dreaptă este delimitată de fisura minoră care dă aspectul pânzei (*fig. 15*). Din datele recente se constată, că se întâlnește doar la 5% din copiii examinați.

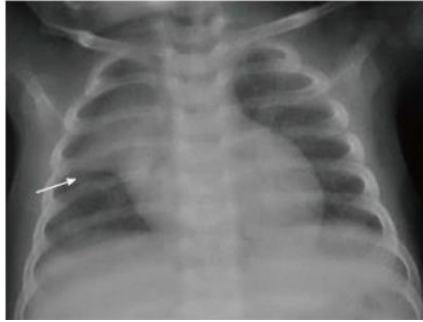


Fig.15. Radiografia toracică frontală la un băiat de 11 luni cu detresă respiratorie ușoară, aspectul glandei timus normal cu „semnul velei” caracteristic (săgeată)[38]

Reflexiile anterioare ale coastelor produc un contur ondulat al timusului, cunoscut ca „*semnul valului timusului, semnul de undă*”, care este întâlnit mai frecvent la copiii, dar este mai puțin specific. Nu are efect de masă asupra structurilor vasculare sau căilor respiratorii (fig. 16,17). Pentru a potenția semnul de undă, poziție în decubit, poate fi folosită ca instrument de diagnostic diferențial al etiologiei masei mediastinale anterioare.

Marginea inferioară a timusului se contopește cu marginea siluetei cardiace, producând „*semnul creștăturii*” (fig. 16,17).

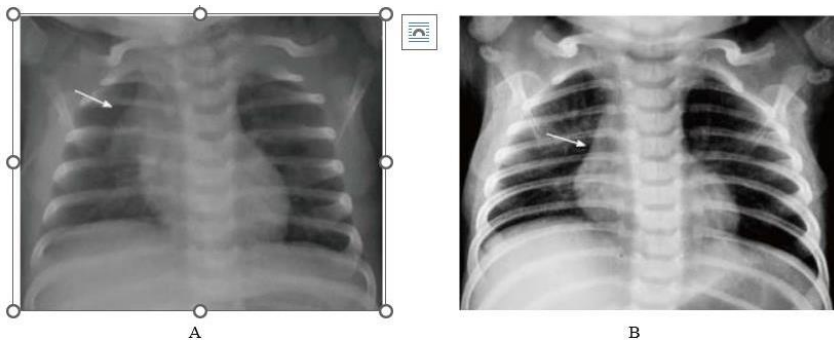


Fig. 16. A - Radiografia toracică frontală a unei fetei de 2 luni cu tuse. Glanda timus este proeminentă, dar dimensiunile sunt în limitele normale. Observați impresia coastelor anterioare pe timus producând „semnul de undă” (săgeată).
B - Radiografia toracică frontală a unui băiețel de 2 ani care arată marginea inferioară a timusului care se contopește cu silueta cardiacă - „semnul creștăturii” (săgeata)[38]

Aspectul imagistic al maselor timice pe radiografiile convenționale poate fi variabil de la cel al unei mase mediastinale anterioare, la o masă hilară cu margini neregulate sau lobulare cu efectul de masă asupra structurilor adiacente. Masele mici pot fi văzute precum o lărgire subtilă a mediastinului sau o proeminență paratraheală, în timp ce masele mai mari, se pot extinde chiar până la unghiul cardiofrenic. În cazurile de aspect deosebit de neobișnuit al timusului, se efectuează o evaluare suplimentară cu alte modalități de imagistică, așa cum este descris mai jos.

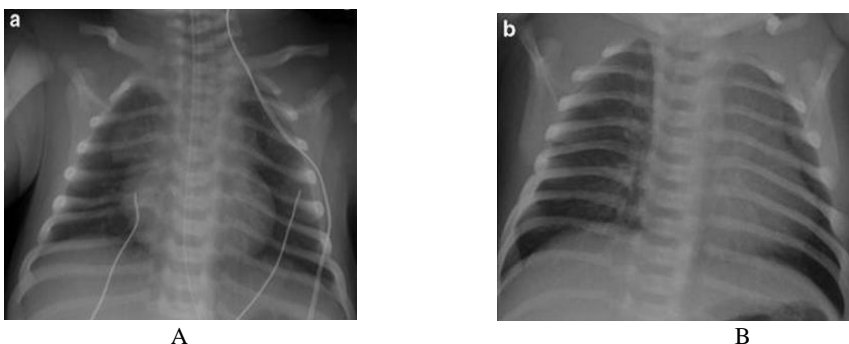


Fig. 17. *A* - radiografia anteroposterioară a toracelui la un nou-născut, care demonstrează semnul velei timice bilateral. *B* - Radiografia anteroposterioară la un nou-născut, care demonstrează un semn de undă de-a lungul marginii timice stângi, pe măsură ce se interdigitează de-a lungul marginii costale anterioare[38]

Ecografia glandei timus. Fiind o modalitate cu cost redus, portabilă și ușor accesibilă cu lipsa radiațiilor ionizante, sonografia este utilă ca investigație de primă linie pentru evaluarea poziției anatomice, formei, structurii glandei timus, precum și prezenței formațiunilor de volum și este utilă pentru aspirația ghidată sau biopsiile maselor timice.

Însă, actualmente nu au fost stabilite valorile de referință acceptate pentru parametrii timusului (masă, volum) la copii, ceea ce complică foarte mult procesul de diagnostic al hipoplaziei, atrofiei, hipertrofiei timice. Probabil, din acest motiv, în momentul de față, examinarea cu ultrasunete a glandei timus nu este inclusă în examinarea standard a copiilor sănătoși.

Informațiile despre ecogenitatea și structura glandei timus sunt, de asemenea, ambigue. Majoritatea autorilor o evaluează ca o formațiune omogenă, cu contur clar, ecogenitate medie sau redusă (asemănătoare ficatului, dar mai mică decât a mușchiului). La copiii mici, structura ecou a glandei este omogenă, cu granulație fină, în timp ce la copiii mai mari și la adulți, semnalele punctiforme hipo- și hiperecogene alternează (aspectul țesutului adipos și limfoid) și au un aspect de „cer stelat” (fig. 18).

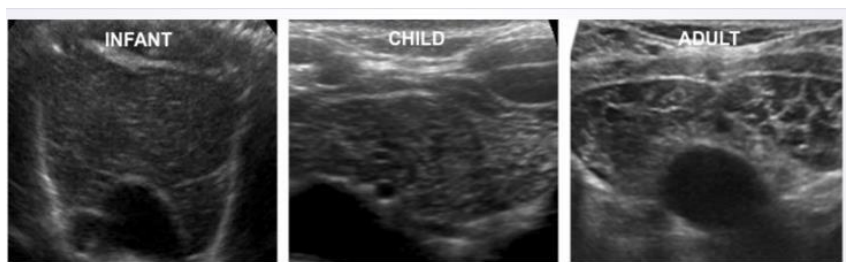


Fig. 18. Secțiunea transversal a glandei timus la un nou-născut, copil mai mare și adult (din stânga spre dreapta)
(sursa :<http://diagnoster.ru/articles/stati/vilochkovaya-zheleza-uzi>)

În interiorul timusului, se pot vedea septuri fibroase hiperecogene subțiri, care împart glanda în compartimente și ajută la identificarea țesutului timus. Aspectul ecografic caracteristic este, de asemenea, util pentru identificarea variantelor anormale, cum ar fi extensia cervicală sau retrocavă a timusului (fig. 19). Forma timusului poate varia în funcție de mișcările cardiace și respiratorii la ultrasunet în timp real, iar această descoperire ajută la diferențierea acestuia de tumorile solide și bolile infiltrative.

Ecografia ajută, de asemenea, la identificarea naturii solide sau chistice a unei mase timice suspectate și a prezenței oricărei grăsimi sau calcificări în interior.

Conform unor autori, măsurările se efectuează în trei direcții (grosime - T, lățime - W și lungime - D), apoi se calculează volumul și masa glandei timus. Astfel, masa timusului (M) se calculează cu ajutorul formulei: $M = 0,7 \frac{1}{2} D \frac{1}{2} W \frac{1}{2} T$; volumul (V) după formula: $V = 0,5 \frac{1}{2} D \frac{1}{2} W \frac{1}{2} T$.

În cazul formei bilobare a timusului, volumul glandei este egal cu suma volumelor lobilor drept și stâng.

Pentru screening, este suficient să știm că volumul normal al glandei timus la copiii sub 2 ani este de până la 0,33% din greutatea corporală, în 3-4 luni până la maximum 0,4%. La copiii de la 2 la 3 ani, volumul normal al timusului variază de la 11 la 33 cm³.

Actualmente, tot mai pe larg se efectuează ultrasonografia timusului fetal, dimensiunile acestuia fiind folosite ca factorul predictiv pentru restricția de creștere intrauterină, nașterea prematură, preeclampsie, corioamnionită sau sepsis neonatal. A apărut necesitatea de a defini și furniza nomograme cu ultrasunete ale timusului fetal, care ar putea oferi un punct de referință foarte util, ca în cazul diferitelor diagrame de creștere pentru nou-născuți și copii, utilizate în practica zilnică a medicilor. Aco-perirea nomogramelor timusului sănătos în populația fetală poate sta la baza identificării fetușilor cu risc de hipoplazie sau hiperplazie timică, ceea ce pare deosebit de important, din punctul de vedere al depistării potențialelor tulburări imunologice congenitale. Utilizarea nomogramelor timice la nou-născut ar da posibilitatea depistării imunodeficiențelor primare, care sunt însoțite de anomalii ale dimensiunii acestui organ sau absența acestuia. Ecografia timusului fetal poate fi un test de screening în direcția depleției 22q11.2 (sindromul Di George), în special la copiii care au o malformație cardiacă congenitală la testul ecou. Acest nou studiu ne schimbă viziunea asupra timusului ca organ activ și dinamic necesar pentru sarcini sigure și ar putea deschide calea către noi căi de tratament pentru avorturile spontane și diabetul gestațional.

Hamamoto și colaboratorii au subliniat că nămolul de lichid amniotic și un timus mic pot fi semne de infecție intraamniotică și de travaliu prematur. În mod similar, studiul lui Yinon și colaboratorii a constatat, că un timus fetal mai mic corelează cu corioamnionita și cu ruptura prematură a membranelor. Dimensiunea timusului evaluată postnatal poate fi utilizată pentru a prezice probabilitatea de supraviețuire la nou-născuții prematuri. Acest lucru a fost concluzionat din studiul lui Tooke și colab. săi, care au descoperit, că raportul cardioti-

mic/toracic la nou-născuții prematuri este corelat cu rezultatul de supraviețuire ($p = 0,029$).

Tomografia computerizată. CT glandei timus se utilizează pentru aprecierea prezenței organului și poziției acestuia în mediastinul anterior: nivelul, poziție, forma, dimensiunile, omogenitatea, claritatea marginilor, densitatea etc. Dezavantajul CT este prezența unei expuneri mari la radiații, precum și necesitatea anesteziei generale pentru efectuarea la copii mici, ceea ce limitează utilizarea de rutină în practica pediatrică. Timusul este văzut la CT în mediastinul anterior ca o structură de densitate a țesuturilor moi în formă de patrulater, cu margini convexe.

Este situat anterior de aorta ascendentă proximală, de tractul de ieșire pulmonară și de vena cavă superioară distală. Odată cu creșterea în vârstă, devine triunghiular cu margini drepte sau concave (*fig.19*).

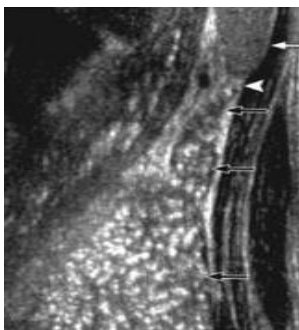


Fig. 19. Partea cervicală a timusului normal, la un băiat de 12 ani este atașată de polul inferior al glandei tiroide (săgeata albă) prin ligamentul tiroido-timic (triunghi). Imaginea „cerului înstelat” - grăsime hiperecogenă pe fundalul țesutului limfoid hipocogen

(sursa :<http://diagnoster.ru/articles/stati/vilochkovaya-zheleza-uzi>)

Mărimea timusului variază, de asemenea, în funcție de vârstă și a fost studiată pe larg prin imagistica transversală. Grosimea medie a timusului normal poate varia de la 0,5 la 1,1 cm, se consideră că acesta nu trebuie să depășească 1,8-2,0 cm la adolescenți și 1,3 cm la adulții peste 20 de ani. S-a raportat că densitatea timusului prin tomografia computerizată (CT) scade odată cu vârsta la copii (de la 80 HU la 56 HU), probabil din cauza înlocuirii grase și a involuției celulare.

Timusul capătă formă adultă, triunghiulară, la sfârșitul copilăriei sau adolescenței, o formă adesea cea mai apreciată pe imaginile coronale. Lobul stâng este adesea puțin mai proeminent, decât cel drept, cu margini concave sau plate la adultul normal. Infiltrarea grasă începe în copilărie, cu o scădere treptată a atenuării CT, începând cu vârsta de aproximativ 1 an, până la vârsta de 40 de ani, timusul este de obicei practic înlocuit cu țesut adipos, cu toate că poate să conțină insule de țesut glandular.

De menționat, că timusul bilobat proeminent la nou-născut capătă formă patrulateră, cu margini convexe la copiii mai mari (*fig. 20*). Gradual devine triunghiular, cu margini drepte. Densitatea la CT descrește pe contul infiltrației grase la vârsta adultă.

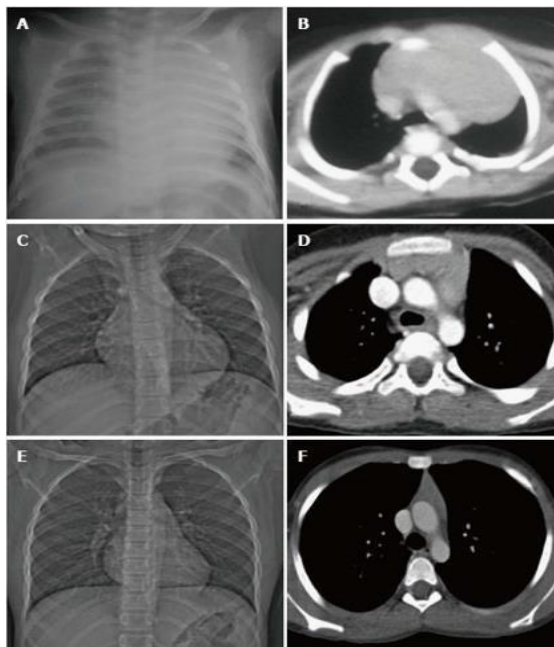


Fig. 20. Variații ale glandei timus în funcție de vârstă. Pe stânga – radiografii frontale, pe dreapta – imagini CT la vârsta de 2 luni (A,B), 7 ani (C,D) și 12 ani (E,F)

(sursa :<http://diagnoster.ru/articles/stati/vilochkovaya-zheleza-ct>)

Imagistică prin rezonanță magnetică. Evaluarea imagistică prin rezonanță magnetică (RMN) este o metodă de vizualizare a timusului, care include achiziția de imagini în regim T1 și T2, în plan axial și, fie sagital, coronal sau ambele.

RMN este capabil să aprecieze dimensiunea mai precis, datorită rezoluției mai bune a contrastului. La fel, prin RMN, cu substanțe chimice, e posibil de diferențiat incluziuni lipide microscopice de un proces infiltrativ. Această metodă este neinvazivă, permite obținerea unui caracter tridimensional al imaginii, nu expune pacientul la radiații, prin urmare, poate fi utilizată în mod repetat în observația dinamică. Previzualizarea RMN oferă o imagine aproape anatomică a glandei timus, bine diferențiată de țesuturi adiacente. Cercetătorii observă că datele RMN sunt mai fiabile decât datele CT.

Singura limitare a utilizării pe scară largă în practica pediatrică este necesitatea folosirii anesteziei, pentru a stopa activitatea motrică a copilului, în momentul procedurii.

Variante imagistice și corelarea lor cu patologie clinică

a) *Timus mic.* La un nou-născut, umbra timică normală pe radiografie frontală ar trebui să fie de 2 ori mai mare decât lățimea celei de-a treia vertebre dorsale. Dimensiunile mai mici vorbesc despre o involuție timică sau hipoplazie. Hipoplazia și aplazia timică sunt observate în deficiențele imune celulare ca ataxia-telangectazia sau imunodeficiențe severe combinate. În acest caz, radiografia este utilă, mai ales pentru evaluarea anomaliilor cardiovasculare. Timusul mic/aplastic mediastinal se întâlnește și în cazurile de localizare ectopică a timusului. Resturile timice ectopice și accesorii trebuie să fie cercetate, deoarece acestea pot fi găsite oriunde de-a lungul cursului de migrare a ductului timofaringian, având un aspect solid sau chistic. Țesutul timic accesoriu poate fi observat în partea inferioară a gâtului, unde se poate stabili prin imagistică continuitatea anatomică cu timusul mediastinal relativ mic (*tabele 7, 8*).

Importanța modificărilor imagistice ale glandei timus în diferite nozologii clinice[36]

Manifestări clinice	Modificările imagistice posibile
Myastenia gravis	Timom Hiperplazia timică
Suspecție de imunodeficiență	Hipoplazia Aplazia timică
Asimptomatic, accidental în timpul examenului imagistic pentru alte cauze	Chistul timic Hiperplazia glandei timus Limfangiom Malformație vasculară Boala Castleman Timolipom
Evaluarea sindromului febril	Lipomul Abcesul
Descoperite în cazul evaluării unor patologii sistemice	Limfomul Histiocitoza Langerhans

b) *Timus mare.* Timusul mare poate fi observat în hiperplazie sau în formațiuni de volum (care pot fi chistice, solide sau mixte).

Hiperplazia limfoidă: la radiografiile convenționale, timusul este, de obicei, de dimensiune normală, iar pe CT poate apărea normal (45% din cazuri), mărit (35%) sau ca o masă focală (20%). Este asociat cu tulburări mediate imunologic, inclusiv miastenia gravis (*tabelul 7*), lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă, sclerodermie, vasculită, tireotoxicoză și boala Graves.

Hiperplazia timică adevărată este mult mai puțin frecventă decât hiperplazia foliculară limfoidă, în asocieră cu tireotoxicoză, boala Graves și aplazia celulelor roșii. Hiperplazia adevărată se manifestă, în general, ca mărire difuză, simetrică a glandei, care implică atât cortexul, cât și medulara. În studiile imagistice, glanda este extinsă difuz și își păstrează forma normală, prezentând un aspect omogen similar cu țesutul timic normal atât la CT, cât și la RM.

Clasificarea tulburărilor timice în funcție de aspectul imagistic[38]

Timus mic	Timus mare
Fiziologic Involuție legată de vârstă Atrofie legată de tratament Timus ectopic Deficiene imune Hipoplazie glandei timice Aplazie glandei timice	Hiperplazie <ul style="list-style-type: none"> – Hiperplazie adevărată – Hiperplazia foliculară Formațiunile de volum <p>a) Chistice</p> <ul style="list-style-type: none"> – Chist timic – Malformați limfatică – Tumoră cu celule germinale <p>b) Solid</p> <p><u>accentuare ușoară/moderată</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Limfom – Timom – Timolipom – Carcinom timic <p><u>accentuare intensă</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Hemangiom – boala Castleman – Carcinoid timic <p>c) Mixte</p> <ul style="list-style-type: none"> – Infecții (abcese/tuberculoză) – Tumoră cu celule germinale – Histiocitoza celulelor Langerhans

Reboundul timic reprezintă o formă de hiperplazie timică, care apare cel mai frecvent la copiii și adulții tineri, dar trebuie suspectată și atunci când există o masă mediastinală anterioară în creștere, la un pacient cu limfom, care a finisat recent chimioterapia.

Este important să putem identifica hiperplazia timică și să o diferențiem de neoplasme (tabelul 9).

Criterii morfologice de baza pentru diagnosticul diferențial între hiperplazia glandei timus și formațiune de volum al timusului[38]

Criterii morfologice	Hiperplazia glandei timus	Formațiune de volum
Timusul mărit	difuz, simetric	focal, asimetric
Contur	neted	nodular
Vasele	normale	ramificate aleatoriu, încapsulate
Focare de necroză	absent	pot fi prezente
Calcificate	absente	pot fi prezente
Microscopic – prezența țesutului gras	prezent	absent

În hiperplazia de rebound timică există o mărire simetrică difuză a glandei timus, cu un contur neted și vase normale. Neoplazia timică se prezintă însă, ca o masă focală cu contur nodular, sporirea contrastului și aspect eterogen cu zone de necroză sau calcifiere. Timusul normal și hiperplazia timică au grăsime microscopică, care este detectată la RMN. În hiperplazia foliculară limfoidă, glanda timică își păstrează, de obicei, forma normală, dar poate să fie de dimensiune normală, fie mărită, iar ocazional poate exista o masă focală. Hiperplazia adevărată se manifestă, în general, ca mărire difuză, simetrică a glandei, care implică atât cortexul, cât și medulara. În studiile imagistice, glanda este extinsă difuz și își păstrează forma normală, prezentând un aspect omogen similar cu țesutul timic normal atât la CT, cât și la RMN.

c) Chistul timic. Chisturile timice sunt leziuni care conțin lichide, întâlnite de obicei la adulți. Pe radiografiile simple, chisturile timice sunt văzute ca mase omogene, bine circumscrise de densității apei. CT evidențiază o leziune omogenă, hipoecogenă, cu pereți netezi și subțiri și fără componentă solidă. Pot exista ocazional septuri interne sau calcificari. Prezența conținutului proteic sau a hemoragiei are ca rezultat o atenuare crescută, iar la RMN, o creștere a intensității semnalului T1. Chisturile timice pot prezenta o atenuare la CT sau pot avea densitate mai mare, în funcție de conținut. S-a raportat că prezența pereților clare

sau a calcificării peretelui favorizează diagnosticul de chist secundar față de chist congenital. O masă de țesut moale în interiorul chistului nu reprezintă neapărat un neoplasm timic. Imagistica RM poate fi utilă pentru a diferenția lichidul hemoragic de țesutul moale. De obicei, chisturile vor prezenta o intensitate scăzută a semnalului pe T1WI și o intensitate sporită a semnalului pe T2WI.

Aspirate timice cu investigații histologice și imunohistochimice

Se utilizează mai rar, deoarece majoritatea tumorilor sunt rezectate chirurgical. Aproximativ 20% dintre tumorile timice sunt diagnosticate prin metode de biopsie pre-tratament, în timp ceresul se supun intervenției chirurgicale pentru diagnostic și tratament. Cu toate acestea, în ultimele două decenii a existat o creștere a procedurilor de pre-tratament pentru managementul optim al TT local avansat sau metastatic. Diagnosticul tisular pre-tratament al unui TT neinvaziv nu este o opțiune standard, dar este necesară dacă există o prezentare clinică și imagistică suspectă, atipică, o tumoare invazivă care necesită o abordare nechirurgicală, chimioterapie preoperatorie/ chimio-radioterapie, probabilitate mare de limfom sau diagnostic diferențial neclar între limfom cu altă tumoare solidă prin studii imagistice, suspiciunea unei leziuni metastatice. Diagnosticul citologic precis poate fi dificil din cauza diversității histologice a timoamelor, precum și a caracteristicilor morfologice comune ale unor tumori timice cu tumori similare din alte organe. Cu toate acestea, aspirația cu ac fin a maselor mediastinale anterioare poate oferi informații care pot fi aplicate clinic și utilizate pentru a determina dacă leziunile necesită tratamente chirurgicale, sistemice sau neinvazive locale. Studiile auxiliare, și anume colorațiile imunocitochimice, citometria în flux și radiologia, sunt instrumente importante în evaluarea aspiratelor timice.

Diagnostic imunologic

Se utilizează pentru evaluarea funcției glandei timus în diferite stări patologice, inclusiv pentru confirmarea aplaziei/hipoplaziei timice congenitale, diagnosticul diferențial cu anomalii de poziție, SCID, afectarea funcției imunologice în hiperplaziile, precum și în tumorile timusului.

Se determină numărul total de limfocite, fenotiparea limfocitelor prin citometria de flux cu Ac monoclonali, activarea limfocitelor evaluată prin determinarea nivelului de citokine din supernatantul culturilor celulare, determinarea nivelului moleculelor circulante de ADN (TREC și KREC) formate în timpul maturării limfocitelor T și B, utilizate ca marker al dezvoltării și proliferării celulelor T și B.

Screening-ul neonatal pentru SCID implementat în multe țări, evaluează funcția imună prin cuantificarea TREC-urilor prin reacția în lanț a polimerazei folosind ADN izolat din pete de sânge uscate. TREC-urile scăzute sau nedetectabile sunt considerate o constatare pozitivă în timpul screening-ului SCID, deoarece reprezintă produse de excizie a ADN-ului epizomal, formate în timpul rearanjamentului receptorului celulelor T în timus. Toți pacienții pozitivi sunt supuși ulterior hemo-leucogramei complete diferențiate și fenotipării limfocitelor prin citometrie în flux. Imunofenotiparea prin metoda citometriei în flux este recunoscută universal „standardul de aur” în diagnosticul onco-hematologic, inclusiv în imunodeficiențe, când se atestă numărul/funcția scăzută a subunităților limfocitare, dar se utilizează și pentru monitorizarea răspunsului imun la tratamentul pacienților cu deficiență imună.

VIII. MONITORIZAREA COPILULUI CU PATOLOGIILE GLANDEI TIMUS

Monitorizarea pacientului cu patologia timică variază în funcție de forma și severitatea disfuncției și necesită implicarea echipei multidisciplinare. Luând în considerare că, actualmente, există viziuni diferite privind fiziologia, funcția, patologia timică, nu există standarde unanime privind monitorizarea acestor pacienți.

Monitorizarea pacientului se va începe în perioada prenatală, prin evaluarea ultrasonografică a timusului fetal la feteși cu anamnezic familial pozitiv pentru imunodeficiențe primare severe, atimia congenitală sau hipoplazia timică, patologia cardiacă, care prezintă o indicație absolută pentru monitorizarea dimensiunii timusului. O atenție deosebită trebuie acordată grupului de feteși la care, în mai multe măsurători ecografice, dimensiunea timusului nu se încadrează în normogramele pentru o anumită vârstă gestațională. În acest moment, ar trebui planificată o consultație imunologică perinatală, cu decizia privind vaccinare BCG și diagnosticare postnatală ulterioară. Informațiile despre hipoplazia timusului trebuie notate în istoricul medical și cartea de sănătate a copilului.

În cazul *hiperplaziei timice* pacienții asimptomatici trebuie monitorizați de către medicul de familie și pediatru. Pacienții cu manifestări grave, cum ar fi sindromul venei cave superioare sau miastenia Gravis, trebuie consultați de către un chirurg toracic, pentru a diferenția hiperplazia timică de timom sau alte afecțiuni maligne și pentru a pune un diagnostic definitiv sau a alege tactica de tratament. Tratamentul major al hiperplaziei timice masive este rezecția chirurgicală.

Pacienții cu *o creștere pronunțată a timusului* necesită observație și examinări în dinamică, pentru a exclude posibile neoplasme ale mediastinului. Acești copii ar trebui să fie urmăriți de un medic pediatru, alergolog-imunolog pentru copii, endocrinolog, supuși unui examen de laborator și instrumental anual, care va permite depistarea semnelor caracteristice bolilor timusului: sindromul de compresie al organelor din

apropiere, sindromul imunodeficienței, limfoproliferativ, perturbarea sistemului endocrin, sindroame paraneoplazice. Acestea vor include examenul clinic detaliat, ultrasonografia/radiografia cutiei toracice sau CT, RMN al cutiei toracice, examenul imunologic, sau imunohistopatologic, în funcție de necesitate. La fel, studiile descriu semne de insuficiență suprarenală secundară cu scăderea nivelului de ACTH și cortizon la copiii cu hipertrofia timusului, hipoplazie și atrofie a cortexului suprarenal, hipofuncția glandei tiroide și gonadelor. Sunt prezentate lucrările cu înregistrarea scăderii nivelului hormonilor timici în serul sanguin la copii cu titomegalie și disfuncție a organelor endocrine, dezvoltarea sindromului de insuficiență poliglandulară de diferite grade. Acești copii necesită monitorizarea medicului endocrinolog.

Pacienților *cu timom* le este indicată monitorizarea medicului-oncolog și o scanare CT la fiecare 6 luni, pentru primii ani, apoi anual, de la 5 până la 10 ani.

În *miastenia Gravis* evaluarea imagistică în dinamică se recomandă pentru a monitoriza dimensiunile timusului. La pacienții cu MG și timom se va efectua timentomia, indiferent de severitatea miasteniei. La cei cu timom, timentomia se recomandă pentru a crește probabilitatea de remisiune, efectul maxim va fi observat la pacienții cu formă generalizată și anticorpi anti-AChR. Pacientul trebuie să fie conștientizat că miastenia gravis este o patologie cronică, cu acutizări periodice, care necesită tratamentul de lungă durată ce nu poate fi anulat sau modificat fără decizia specialistului. La fel, se explică factorii de exacerbare și triggeri potențiali: stresul, somnul insuficient, patologii acute infecțioase, traume, temperaturile extreme. Se evită orice activitate fizică intensivă, care poate provoca acutizare, însă activitate fizică moderată, dozată este binevenită. Se evită vaccinuri, în mod special, cele «vii atenuate».

În *Boala Graves* monitorizarea imagistică în dinamică a cutiei toracice cu monitorizare dimensiunilor timusului, este recomandată pentru a reevalua nevoia viitoare de biopsie sau timentomie. În cazul hiperplaziei timice asociate cu hipertiroidism sever, pacientul trebuie îndrumat că hiperplazia se va rezolva dacă hipertiroidismul va fi controlat.

Copiii cu *sindromul Di George*, varianta cea mai frecventă a hipoplaziei timice congenitale, lafel, necesită monitorizare riguroasă multidisciplinară. În mod ideal, aceasta ar include un cardiolog, endocrinolog, otorinolaringolog sau chirurg oral și maxilo-facial, logopedic/lingvist, specialist pediater în dezvoltare și un imunolog, deși nevoia acestor specialiști depinde de fenotipul pacientului. Funcția imună a tuturor pacienților cu DGS va fi monitorizată la fiecare 6-12 luni în primii ani. Aceasta va include cistometrie în flux pentru enumerarea celulelor imune, teste de proliferare in vitro, pentru a evalua funcția celulelor T, imunoglobuline serice și titrul de anticorpi specifici. Decizia pentru vaccinare se ia individual, în funcție de statusul imun al copilului, majoritatea pacienților nu vor fi vaccinați cu vaccinuri vii (rujeolă, oreion, rubeolă, varicelă, vaccin poliomieltic viu). Se va face consilierea genetică a părinților cu testarea acestora. Monitorizarea riguroasă a acestor pacienți va permite depistarea precoce a unor complicații, inițierea tratamentului și îmbunătățirea calității vieții.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Abramson J, Anderson G. Thymic Epithelial Cells. *Annu Rev Immunol*. 2017, 35:85–118. doi: 10.1146/annurev-immunol-051116-052320
2. Alexander Marx, Philipp Ströbel, Cleo-Aron Weis. The pathology of the thymus in myasthenia gravis. *Mediastinum*. 2018;2:66. doi: 10.21037/med.2018.12.04: <http://dx.doi.org/10.21037/med.2018.12.04>
3. Alnosair A, Alnosair L, Almohammed Saleh A, et al. Solid Ectopic Cervical Thymus: A Case Report. *Cureus*, 2022, 14(5): e25142. DOI 10.7759/cureus.25142
4. Alqaidy D, Moran CA. Thymic Carcinoma: A Review. *Front. Oncol*. 2022, 12:808019. doi: 10.3389/fonc.2022.808019
5. Ansari A, Liu H. Acute Thymic Involution and Mechanisms for Recovery. *Arch. Immunol. Ther. Exp*. 2017, 65, p.401–420. <https://doi.org/10.1007/s00005-017-0462-x>
6. Araki L, Gerbaudo V., Hatabu H et al. Imaging Characteristics of Pathologically Proven Thymic Hyperplasia: Identifying Features That Can Differentiate True Form Lymphoid Hyperplasia. *AJR*. 2014, 202:471–478. DOI:10.2214/AJR.13.11210
7. Barbouti A, Vasileiou P, Evangelou K, et al. Implications of Oxidative Stress and Cellular Senescence in Age-Related Thymus Involution. *Hindawi Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020, Article ID 7986071, 14 pages <https://doi.org/10.1155/2020/7986071>
8. Basse C, Girard N. Thymic tumours and their special features. *Eur Respir Rev*. 2021, 30: 200394 [DOI: 10.1183/16000617.0394-2020].
9. Bataeva R, Bellsham-Revell H, Zidere V, Allan L. Reliability of fetal thymus measurement in prediction of 22q11.2 deletion: a retrospective study using four-dimensional spatiotemporal image correlation volumes. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013, 41: 172-6.
10. Bogot N, Quint L. Imaging of thymic disorders. *Cancer Imaging*. 2005, 5: 139–149 DOI: 10.1102/1470-7330.2005.0107
11. Bredenkamp N, Nowell CS, Blackburn CC. Regeneration of the aged thymus by a single transcription factor. *Development* .2014, 141 (8):1627–37. doi: 10.1242/dev.103614
12. Bushan K, Sharma S, Verma H. A Review of Thymic Tumors. *Indian J Surg Oncol*. 2013, 4(2):112–116 DOI 10.1007/s13193-013-0214-2
13. Carpenter A, Bosselut R. Decision Checkpoints in the Thymus. *Nat Immunol*. 2010, 11(8):666–73. doi: 10.1038/ni.1887
14. Chand MT, Edens J, Lin TT, Goshorn D, Pham T. Congenital thymoma. Autops Case. 2021;11:e2021327. <https://doi.org/10.4322/acr.2021.327>

15. Collins C, Sharpe E, Silber A. Congenital Athymia: Genetic Etiologies, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment. *Journal of Clinical Immunology*. 2021, 41:881–895. <https://doi.org/10.1007/s10875-021-01059-7>
16. Dem'yanenko S., Chistyakov V, Vodop'yanov A. Age changes thymus-dependent part of immune system. *Fundamental medicine and biology journal*.2012, 1, p17-29.
17. Duah M, Li L, Shen J, Lan Q et al. Thymus Degeneration and Regeneration. *Front. Immunol*. 2021, 12:706244. doi: 10.3389/fimmu.2021.706244
18. Fantinato E, Pravettoni D, Forlani A, et al. Severe thymic hyperplasia in a newborn calf associated with impaired T-cell differentiation. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 2013, 25(5) 603–607
19. Farley A, Morris L, Vroegindewej E, et al. Dynamics of thymus organogenesis and colonization in early human development. *Development*. 2013, 140:2015–26. doi: 10.1242/dev.087320
20. Galvina-Durdov M, Springer O, Čapkun V et.al. The grade of acute thymus involution in neonates correlates with the duration of acute illness and with the percentage of lymphocytes in peripheral blood smear. *Biol Neonate*, 2003. 83: 229-34.
21. Giardino G, Borzacchiello C, De Luca M et al. T-Cell Immunodeficiencies With Congenital Alterations of Thymic Development: Genes Implicated and Differential Immunological and Clinical Features. *Front. Immunol*. 2020, 11:1837. doi: 10.3389/fimmu.2020.01837
22. Gordon J, Manley N. Mechanisms of thymus organogenesis and morphogenesis. *Development*.2011, 138:3865–78. doi: 10.1242/dev.059998
23. Griesemer A, Sorenson E, Hardy M. The Role of the Thymus in Tolerance. *Transplantation*. 2010, 90(5): 465–474. doi:10.1097/TP.0b013e3181e7e54f
24. Guleria P, Jain D. Thymic lesions of the paediatric age group: a comprehensive review of non-neoplastic and neoplastic etiologies. *Mediastinum* 2019;3:24.
25. Hivroz, C., Chemin, K., Tourret, M., & Bohineust, A. (2012). Crosstalk between T lymphocytes and dendritic cells. *Critical Reviews in Immunology*, 2012, 32(2), 139–155.
26. Hussein S, Sabri Y, Fouad M, et al. Role of different imaging modalities in the evaluation of normal and diseased thymus. *The Egyptian Journal of Bronchology*. 2020, 14:5 <https://doi.org/10.1186/s43168-020-00006-1>
27. Khan MA, Anjum F. Thymic Hyperplasia. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls, 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560558/>
28. Kuhn E, Pescia C, Mendogni P et al. Thymic Epithelial Tumors: An Evolving Field. *Life*. 2023, 13, 314. <https://doi.org/10.3390/life13020314>
29. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. 2014. "Capitolul 13. Bolile celulelor albe din sânge, ale ganglionilor limfatici, splinei și timusului:

- timusul". Baza patologică a bolii Robbins și Cotran (Ediția a 9-a (online)). ISBN 9780323296397.*
30. Lavaert M, Liang K, Vandamme N et al. Integrated scRNA-Seq Identifies Human Postnatal Thymus Seeding Progenitors and Regulatory Dynamics of Differentiating Immature Thymocytes. *Immunity*, 2020, 52(6):1088–104.e6. doi: 10.1016/j.immuni.2020.03.019
 31. Lavini A, Moran C, Morandi U, et al. Thymus Gland Pathology Clinical, Diagnostic, and Therapeutic Features. *Springer*, 2008, 274p. ISBN 978-88-470-0827-4 Springer Milan Berlin Heidelberg New York e-ISBN 978-88-470-0828-1
 32. Lavini C, Moran C, Morandi U, Schoenhuber R. Thymus Gland Pathology Clinical, Diagnostic, and Therapeutic Features, Springer, 2008, 274 p. ISBN 978-88-470-0827-4
 33. Manchanda S, Bhalla AS, Jana M et al. Imaging of the pediatric thymus: Clinoradiologic approach. *World J Clin Pediatr*, 2017; 6(1): 10-23 DOI: <http://dx.doi.org/10.5409/wjcp.v6.i1.10>
 34. Marek P. Dąbrowski, Maciej I. Dąbrowski et al. The thymus in neuroendocrine-immune network. *Centr Eur J Immunol* 2011; 36 (3): 188-192
 35. Marx A, Yamada Y, Simon-Keller K et al. Thymus and Autoimmunity. *Sem in Immunopathol*. 2021,43(1):45-64. doi:10.1007/s00281-021-00842-3.
 36. Miller JF. „Aniversarea de aur a timusului”. 2011, *Nature Reviews. Immunologie* .2011, 11 (7): 489–95.doi: [10.1038 / nri2993](https://doi.org/10.1038/nri2993). PMID [21617694](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21617694/). S2CID [21191923](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21191923/).
 37. Min Yang, Lin Zeng, Yi Jil et al. Massive true thymic hyperplasia in a 3-month-old infant: case report and literature review. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2021; 63: 721-726 <https://doi.org/10.24953/turkjpeds.2021.04.022>
 38. Mohammad A, Dawson AG, Bajaj A, Rathinam S. True thymic hyperplasia causing pure red cell aplasia: a case report. *Interact CardioVasc Thorac Surg*. 2022;34:697–9.
 39. Nabukeera-Barungi N, Lanyero B, Grenov B, et al. Thymus size and its correlates among children admitted with severe acute malnutrition: a cross-sectional study in Uganda. *BMC Pediatrics*. 2021, 21:1 <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02457-3>
 40. Paladini D. How to identify the thymus in the fetus: the thy-box. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011; 37: 488–492. DOI: 10.1002/uog.8854
 41. Pearse G. Normal Structure, Function and Histology of the Thymus. *Toxicologic Pathology*, 2006, 34: 504–514. DOI: 10.1080/01926230600865549
 42. Pobezinsky L, Angelov G, Tai X et al. Clonal Deletion and the Fate of Autoreactive Thymocytes That Survive Negative Selection. *Nat Immunol*. 2012, 13(6):569–78. doi: 10.1038/ni.2292
 43. Raffin, C., Vo, L. T., & Bluestone, J. A. Treg cell-based therapies: challenges and perspectives. *Nature Reviews Immunology*. 2020, 20(3), 158–172.

44. Reggiani P, José I.,Cónsole G et al. Physiology and Therapeutic Potential of the Thymic Peptide Thymulin. *Current Pharmaceutical Design*, 2014, Vol. 20, No. 00
45. Rovda I., Mineailova N, Vedernocova A et al. Aspectele glandei timus în copilărie (partea II). *Мать и Дитя в Кузбасце*. 2021, 1(84), p 4-23.
46. Shanley D, Aw D, Manley NR, Palmer DB. An evolutionary perspective on the mechanisms of immunosenescence. *Trends Immunol.* 2009, 30(7):374–81. doi: 10.1016/j.it.2009.05.001
47. Srinivasan J, Lancaster JN, Singarapu N et al. Age-Related Changes in Thymic Central Tolerance. *Front. Immunol.* 2021, 12:676236. doi: 10.3389/fimmu.2021.676236
48. Strange CD, Ahuja J, Shroff GS et al. Imaging Evaluation of Thymoma and Thymic Carcinoma. *Front. Oncol.* 2022,11:810419. doi: 10.3389/fonc.2021.810419
49. Takaba H, Takayanagi H. The Mechanisms of T Cell Selection in the Thymus. *Trends Immunol.* 2017, 38(11):805–16. doi: 10.1016/j.it.2017.07.010
50. Tetsuro Araki T, Sholl L, Gerbaudo V et al. Imaging Characteristics of Pathologically Proven Thymic Hyperplasia: Identifying Features That Can Differentiate True From Lymphoid Hyperplasia. *American Roentgen Ray Society*. 2014, 202: 471-478. <https://doi.org/10.2214/AJR.13.112102014>
51. Thapa P, Farber D. The role of the thymus in the immune response. *Thorac Surg Clin.* 2019, 29(2): 123–131. doi:10.1016/j.thorsurg.2018.12.001.
52. Tolstov E.M., Zaițev O.V. Fizioloia și patologia imusului în vârsta fragedă. *Pediatria*. 2018, 97 (6), p 166–172.
53. Vaidya HJ, Briones Leon A, Blackburn CC. FOXN1 in Thymus Organogenesis and Development. *Eur J Immunol.* 2016, 46(8):1826–37. doi: 10.1002/eji.201545814
54. VedernocivaA, Rovda I, Mineailova N, et al. Ectopia glandei timus la copii: epidemiologia, diagnostic și importanța clinică. *Мать и Дитя в Кузбасце*. 2023, 2(93), p58-65. Doi 10.24412/2686-7338-2023-2-58-65
55. Wang H. X, Pan W, Zheng L. et al. Thymic epithelial cells contribute to thymopoiesis and t cell development. *Frontiers in Immunology*, 2020, 10:1–10.
56. Wang W, Thomas R, Sizova O, Su D. Thymic function associated with cancer. development, relapse, and antitumor immunity - a mini-review. *Front Immunol.* 2020, 11:773. doi:10.3389/fimmu.2020.00773
57. Xin Y, Hongfei Cai, Yang Li, Youbin Cui. Thymic hyperplasia associated with primary Sjogren’s syndrome cured by thymectomy. *J Thorac Dis.* 2017;9(2): E130-E132. : <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2017.02.24>
58. Xing Y, Kristin A. T-Cell Tolerance: Central and Peripheral. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012;4:a006957.

59. Yinon Y, Zalel Y, Weisz B, et al. Fetal thymus size as a predictor of chorioamnionitis in women with preterm premature rupture of membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007, 29: 639-43.
60. Zairat'iants OV. Thymus hyperplasia: classification, problems of patho- and morphogenesis, importance in human pathology. *Arkh Patol.* 1991;53(10):3-12. Russian. PMID: 1793375.
61. Zhang K, Weibin Wu, Yonghui Wu et al. Thymic lymphoid hyperplasia with Graves' disease in a 28-year-old female: a case report. *Gland Surg.* 2020; 9(2):437-441 | <http://dx.doi.org/10.21037/gs>
62. Zych-Krekora K, Krekora M, Słodki M et al. Nomograms of the fetal thymus for clinical practice. *Arch Med Sci.* 2021; 17 (6): 1657–1662 DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2019.86189>
63. https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-management-of-thymoma-and-thymic-carcinoma?search=Ceritinib&topicRef=5127&source=see_link