

TIMO E INMUNIDAD EN EL
NIÑO

+ + + +

Dr. Plutarco Naranjo

Universidad Central del Ecuador, Laboratorios "LIFE",

Quito.

+ + +

La supervivencia de los seres vivientes depende, entre otros factores, del desarrollo de apropiados mecanismos de protección. La selección biológica ha ido perpetuando algunos de estos mecanismos los que, en los animales superiores, se desarrollan preferentemente, en los estadios iniciales de la vida. El organismo humano dispone de variados mecanismos para protegerse contra eventuales agresiones del medio ambiente, sean éstas de orden físico o químico o de carácter biológico.

El timo es el órgano central del desarrollo de la protección. Gobierna, de una parte, el reconocimiento del "yo biológico" y de otra, algunos de los mecanismos de rechazo de lo extraño, función doble que la hemos denominado¹ "inmunición" y que, significaría, exención de reaccionar contra las propias proteínas, las propias células o tejidos y capacidad de rechazar lo extraño: proteínas (antígenos), células, tejidos, micro y macroorganismos.

El reconocimiento del yo biológico.- Los organismos vivientes, normalmente, no se autoagreden, es decir, han desarrollado la capacidad de reconocer sus propias proteínas y tejidos; en cambio, rechazan las proteínas y tejidos heterólogos. El reconocimiento del yo biológico se desarrolla, casi totalmente, durante la vida embrionaria y fetal.

Parte del mecanismos de rechazo depende del desarrollo de las células inmunocompetentes que per se, por citólisis u otro proceso destruye al tejido heterólogo o por medio de anticuerpos bloquea y elimina al antígeno. La no autoagresión implica, entonces, la ausencia de células inmunocompetentes contra los propios tejidos o proteínas lo cual, a su vez, significaría que el organismo no produce tales células o que éstas se eliminan selectivamente durante la histogénesis.

En experiencias de laboratorio se ha demostrado que las células inmunológicamente inmaduras, cuando son estimuladas por pequeñas cantidades de antígenos, son capaces de reaccionar produciendo anticuerpos, pero ante concentraciones o dosis más elevadas de los antígenos, tales células se inhiben y eliminan, produciéndose un estado de tolerancia inmunitaria para dichos antígenos. En base a éstos y otros experimentos se considera que el embrión elimina, selectivamente, aquellas células que podrían originar la autoinmunidad.

El organismo humano es capaz de producir varios miles de anticuerpos. Pero cada inmunocito produce uno o muy pocos tipos de anticuerpos. Esto significa que los inmunocitos pertenecen a muchísimas líneas genéticas. Por lo menos dos teorías tratan de explicar esta multiplicidad genética. La teoría somática, propuesta por Burnet², según la cual, durante la diferenciación somática, a partir de un limitado número de células embrionarias, indiferenciadas, por hipermutación, se producirían los "clones" o trozos genéticos, cada uno de los cuales produciría, luego, una célula inmunológicamente competente, pero que reaccionaría, en forma específica, con un antígeno. La otra³, la de las "líneas germinales", según la cual, esta diversidad genética está predeterminada por los códigos genéticos que la selección natural ha ido "acuñando", sucesivamente. Por tanto, la producción de un anticuerpo dependería del desarrollo del gene específico.

El linfocito juega un papel importantísimo en el desarrollo de la inmunidad. En el embrión humano¹, los linfocitos, aparecen por primera vez, entre la 8a. y 9a. semana, desde la fecundación. Esto significa que, el aparato de la inmunidad, comienza a funcionar con posterioridad a la iniciación de la diferenciación celular. En efecto, cuando se inicia la proli-

feración clonal o de líneas genéticas, ya se han diferenciado varios tejidos, éstos han comenzado a producir sus proteínas específicas. Dadas las relaciones cuantitativas que prevalecerían en el embrión, de mayores cantidades de antígenos frente al limitadísimo número de células de inmunoclones que podrían reaccionar con éstos, se produciría una eliminación selectiva de aquellas líneas genéticas capaces de reaccionar con las autoproteínas y autotejidos. Los únicos clones que subsistirían por el resto de la vida serían, precisamente, aquellos que no se eliminaron, es decir, los que genéticamente estarian capacitados para formar anticuerpos contra heteroproteínas. La selección clonal proseguiría conforme irían desarrollándose nuevos tipos de células o de tejidos a lo largo de la vida embrionaria y fetal. Esta parte de la función tímica, por lo mismo, se cumpliría, en su mayor parte, durante la vida intrauterina. Durante la vida extrauterina, aunque el proceso de maduración biológica continúa, el de diferenciación celular es sumamente reducido, quizás con excepción del sistema nervioso central que continúa su desarrollo durante un apreciable periodo de la vida extrauterina y el sistema gonadal, que madura aún más tarde, en la adolescencia.

El rechazo de lo extraño.— En cuanto al segundo aspecto de la inmunición, el de rechazo de lo extraño, desde el punto de vista de la intervención del timo, sería conveniente el subdividir en rechazo de microorganismos, de tejidos heterólogos y de proteínas.

El rechazo de microorganismos¹, desde virus hasta bacterias y protozoarios, es un fenómeno sumamente complejo y que abarcaría, por lo menos, tres aspectos: el de la fagocitosis, el de la biocidiosis, es decir, de la inhibición o destrucción de los microorganismos por ciertas substancias como la properdi-

na, la lisozima o el interferón y el de la immunoprotección, la cual, a su vez, puede facilitar la fagocitosis.

El rechazo de heteroproteínas es un fenómeno esencialmente humoraral, en el cual, el organismo, ante la estimulación antigenica, responde con la producción de una o más inmunoglobulinas específicas, siendo el plasmocito la célula esencial en la producción de estos anticuerpos.

El rechazo de tejidos heterólogos es un fenómeno esencialmente celular y secundariamente humoral, es decir está a cargo del linfocito pequeño y parcialmente también de anticuerpos específicos.

El rechazo de tejidos heterólogos, en cualquier época de la vida, depende directamente del funcionamiento del timo. En cambio, la producción de inmunoglobulinas aunque, embriológicamente, está relacionada con el timo, durante la vida extrauterina puede continuar, por algún tiempo, en ausencia de este órgano; pero transcurridos unos meses de la ixerisis se produce el déficit inmunitario y en especial, el organismo se vuelve incapaz de producir anticuerpos contra algunos nuevos antígenos. Los complejos mecanismos de rechazo de microorganismos tampoco dependen en forma directa del timo, aunque sí indirectamente, en cuanto hace relación a la participación de inmunoglobulinas.

Parecen existir también otras relaciones indirectas, entre el timo y ciertos tejidos o células. Experimentalmente se ha encontrado que la lisozima, por ejemplo, puede ejercer una acción frenadora sobre el timo.

Desarrollo del timo y sus funciones.— A partir de la 4a. semana de la vida embrionaria el timo se desarrolla gracias a células epiteliales del tercer saco bronquial, las cuales comienzan un lento proceso de transformación en células reticulares

que culmina, aproximadamente, en la 8a. semana de edad del embrión. El tejido mesenquimatoso que rodea este grupo de células epiteliales comienza, a su vez, a transformarse en tejido linfóideo, y entre la 8a. y 9a. semana, aparecen los primeros linfocitos, ya sea que éstos se haya originado in-situ o procedan de la médula ósea, la cual inicia la producción de linfoblastos, a partir de la 4a. semana. Al principio, muchos linfocitos se ubican entre las mallas formadas por las células epitelio-reticulares, pero con el desarrollo de la zona medular, son desplazados hacia la corteza, sin que se produzca, desde luego, una nítida separación entre estas dos zonas tímicas. Los primeros linfocitos que aparecen en el timo son de varios tamaños, luego predominan los pequeños. Se observa una activa proliferación linfocítica y el timo se convierte en uno de los centros linfopoyéticos más activos del feto, siendo su actividad entre 5 a 10 veces mayor que la del bazo o los ganglios linfáticos.

La migración linfocitaria o celulomisatismo¹ ha sido estudiada mediante un cromosoma marcador o el empleo de isótopos radioactivos. De las delicadas investigaciones efectuadas sobre este problema^{4,5} se deduciría que los linfocitos de la médula ósea, emigran tanto hacia el timo como hacia los ganglios linfáticos, desde luego estos linfocitos serían inmunológicamente incompetentes. En cambio, los linfocitos originados en el timo, que algunos autores prefieren denominar timocitos, serían inmunológicamente competentes.

Los linfocitos de origen mieloideo y que llegan al timo recibirían en este órgano el "código químico" que les permitiría transformarse en células inmunológicamente competentes. Por lo tanto, los linfocitos que emigran del timo son aptos para

participar en el proceso de la inmunogénesis. Algunos podrían intervenir directamente en algunos fenómenos inmunitarios y de rechazo de injerto, pero sobre todo tienen un linfotropismo especial que hace que la mayoría de estas células emigren y colonicen los órganos linfoideos, timo, bazo y ganglios.

La capacidad de los órganos linfoideos de proliferar y producir linfocitos, según se desprende de las investigaciones sobre timectomía, dependería de un estímulo humorar originado en el timo, es decir, de una hormona⁶. La timectomía produce, entre otros trastornos, una sucesiva disminución del número total de linfocitos circulantes, cuyo número vuelve a aumentar mediante la administración de extractos de timo. Asimismo, la inmunocompetencia de los linfocitos que emigran de los órganos linfoideos, dependería del ingreso a dichos órganos, de linfocitos procedentes del timo y que traen el "código químico".

Durante la vida embrionaria y fetal el nuevo organismo desarrolla sus propios tejidos y proteínas y buena parte de la actividad tímica estaría dirigida a eliminar los clones que podrían producir autoinmunidad. Pero también se desarrollan las células inmunológicamente competentes, entre ellas, el inmuno-cito capaz de producir anticuerpos. La producción de anticuerpos que es una respuesta ante la presencia de antígenos se desarrolla especialmente durante la vida extrauterina. El recién nacido, sólo en forma parcial es inmunológicamente competente. Por ejemplo, frente a la vacuna antitífica, es capaz de producir anticuerpos anti-H pero no los anticuerpos anti-O.

Durante la vida fetal el timo crece y aumenta de peso a un ritmo superior al total del organismo. Al momento del nacimiento su peso, en el hombre, equivale aproximadamente al 0,5% del peso total y en otras especies animales varía entre el 0,2 y 0,5%.

A partir del nacimiento, aunque el timo sigue creciendo y aumentando de peso, su ritmo es menor sobre todo desde el segundo año de edad hasta el comienzo de la pubertad; su relación con el peso total del organismo desciende debido a que el crecimiento del organismo se vuelve mucho más acelerado que el del timo. Durante la pubertad el timo vuelve a crecer a un ritmo acelerado para luego disminuir a un tamaño y peso que se conserva, con pequeña variación, por el resto de la vida y que equivale a sólo un 0,02% del total. Esta disminución de peso se acompaña de reemplazo de su tejido linfoideo por tejido graso, fenómeno que ha sido denominado "involución" del timo y que ha conducido al error de considerar a este órgano como un simple rezago filogenético desprovisto de funciones en el hombre y en los mamíferos superiores.

En las aves hay una división fisiológica bastante marcada entre el timo y la llamada bolsa de Fabricio⁷. El primero, tiene a su cargo principalmente el reconocimiento de los propios tejidos y el rechazo de tejidos heterólogos así como el desarrollo de la llamada hipersensibilidad tardía, que es de tipo celular. En cambio, la bolsa de Fabricio, gobierna el desarrollo de la inmunidad humoraral, es decir, de la producción de inmunoglobulinas. En la especie humana, al parecer, el timo tiene a su cargo, por lo menos, inicialmente, las dos funciones aunque durante la vida extrauterina, como se mencionó ya, la síntesis de inmunoglobulinas, en ausencia del timo, puede subsistir, por un periodo de por lo menos 6 meses, durante el cual es auto-regulada por los propios órganos linfoideos, algunos de éstos, quizás las amigdalas palatinas y las placas de Peyer, representarían en el hombre a la bolsa de Fabricio.

La timectomía en el animal adulto no produce trastornos visibles, en forma inmediata; entre la 4a. y 8a. semana puede apreciarse un déficit en el rechazo tisular; en el 6o mes se evi-

dencia la linfopenia y la disminución de los centros germinativos en el bazo y los ganglios; entre el 6º y 9º mes hay apreciable disminución de inmunoglobulinas y sobre todo el animal es incapaz de responder a ciertos estímulos antigenicos^{8,9}.

La timectomía en el recién nacido^{8,9}, en cambio, ocasiona trastornos inmediatos y graves. Se produce disminución del crecimiento, disminuyen y desaparecen los centros germinativos del bazo y ganglios, estos órganos involucionan, disminuyen grandemente el número de linfocitos circulantes; el animal es incapaz de sintetizar anticuerpos contra nuevos antígenos; hay disminución de la hipersensibilidad tardía; déficit en el reconocimiento del yo biológico que se manifiesta por desarrollo de autoinmunidad y escaso rechazo de tejidos heterólogos y por fin, en el caso de los ratones, la muerte se produce entre la 7a. y 8a. semana de edad.

La timectomía parcial produce un síndrome menos grave, el animal sobrevive pero con aspecto de enano y envejece pronto. En el campo de la patología humana se han descrito diferentes síndromes correspondientes a la aplasia o hipoplasia del timo¹⁰. En el síndrome denominado alinfoplasia tímica de Di George, el timo es muy hipoplásico o no existe por completo, conjuntamente con las paratiroides. Los niños logran sobrevivir sólo pocos días o semanas. En este tipo de trastorno congénito no se desarrolla, sobre todo, la inmunidad celular y aunque se desarrollan los órganos linfoideos y los plasmocitos, también hay apreciable déficit de la inmunidad humoral. En la llamada agamaglobulinemia de tipo suizo (linfocitoptisis, alinfoplasia, linfopenia familiar, etc.) el timo inicia su desarrollo pero muy pronto se detiene y al momento del nacimiento alcanza un peso inferior a 1 gm. Como consecuencia, se detiene también

el desarrollo del sistema linfoideo dependiente del timo, así como el que en el hombre dependería del equivalente a la bolsa de Fabricio, produciéndose un fuerte déficit de plasmocitos y de la inmunidad humorar. El crecimiento de estos niños, se inicia en apariencia, en forma normal, pero entre el 4º y el 8º mes comienza a retardarse produciéndose un síndrome de enanismo. Se agrega luego la infección intratable, la caquexia, y por fin mueren generalmente en el segundo año de edad. En el síndrome de alinfoplasia tímica de Gitlin, el timo logra desarrollarse algo más que en el síndrome anterior pero el cuadro patológico es muy semejante; en cambio, en la llamada alinfecitosis de Nazelef, la hipoplasia es más selectiva de la parte de timo que gobierna el desarrollo de la inmunidad celular, en tanto que el desarrollo plasmocitario es normal, así como de las gamaglobulinas; la alergia tardía y el rechazo de injertos se encuentran alterados y con frecuencia aparecen trastornos autoinmunes.

Trastornos iatrogénicos del timo.— Es bien conocido que los órganos linfoideos, en general, son muy susceptibles al efecto de las radiaciones¹¹. La porción linfoidea del timo es extremadamente radio-sensible y con dosis más altas también se afecta la porción reticular. Las radiaciones producen intensa involución del timo, con disminución rápida de sus elementos linfoideos y disminución del peso total de este órgano. La recuperación es lenta a lo largo de varios meses. Por lo mismo no debe abusarse del examen radiológico en la madre embarazada y en los niños, especialmente durante la primera infancia.

Por mucho tiempo ha sido un problema muy debatido el del peso normal del timo, debido a la gran disparidad de valores encontrados en las necropsias. En el recién nacido se ha en-

contrado que el peso del timo oscilaba dentro de límites sumamente amplios, desde 3 gm. hasta 32 gm.; en adultos jóvenes desde 5 hasta 50 gm. En la actualidad puede interpretarse esta inusitada variación de peso como la consecuencia de factores "estresantes". Se ha encontrado que para las mismas edades, en pacientes que mueren violentamente por accidentes y en aquellos que mueren tras largas enfermedades, en los primeros, el peso del timo es muy superior. Igualmente, en animales de laboratorio [] ha podido demostrar que el "estres" produce una rápida disminución del peso y tamaño del timo. Los agentes estresantes producirían tales efectos en el timo a través del sistema hipófisis-suprarrenales.

Varias drogas y en especial el ACTH, los corticosteroides y las hormonas sexuales, en las dosis relativamente altas que pueden administrarse a los animales de experimentación, pueden provocar efectos funestos sobre el timo y sus funciones¹². Los efectos nocivos de estas drogas sobre el timo, son especialmente notorios mientras más tierno es el animal. En el feto pueden también inducirse trastornos del timo por administración de la droga a la madre embarazada.

En ratones jóvenes (un mes de edad) con dosis de ACTH de 4 U. por día, puede ya mantener una involución del timo equivalente a una disminución del 70% del peso normal, al mismo tiempo que las suprarrenales con igual dosis sólo sufren una hiper-trofia equivalente a cerca del 20%. Estos efectos dependen directamente de la dosis. En ratas de igual edad, administrando dosis diferentes de hidrocortisona y dexametasona, puede encontrarse que la relación dosis-efecto sigue una regresión lineal y que una disminución del peso del timo equivalente al 50%, se produce con una dosis única administrada por vía oral,

de 57 mg/kg de hidrocortisona y 129 mcg/kg de dexametasona.

Como es de suponerse el efecto de las drogas no se manifiesta simplemente por la disminución de peso del timo sino por una variedad de trastornos entre ellos la disminución del peso total del organismo. En ratones recién nacidos si se les inyecta dexametasona a partir de las 24 horas del nacimiento, se observa que con dosis de 1 mcg/kg, a los 40 días de edad, los animales llegan a un peso equivalente al 50% del peso normal; con 10 mcg/kg el peso es aun inferior y con 100 mcg/kg los animales mueren desde el 2º día, llegando la mortalidad al 100%, al 10º día. En tanto que esta misma dosis administrada a animales adultos no produce mortalidad.

Con gonadotropinas y hormonas sexuales se obtienen efectos parecidos a los observados con ACTH y corticosteroides. Tanto el efecto de la inhibición del timo como el de aumento de peso de las gonadas o de las vesículas seminales, es mucho mayor mientras más jóvenes sean los animales. Por ejemplo, con 2 U. de gonadotropina coriónica se obtiene un aumento del peso de las vesículas seminales del 60% en ratones de 25 gm y del 130% en ratones de 15 gm; inversamente, el timo disminuye en un 40% de peso en ratones de 25 gm y en un 55% en ratones de 15 gm.

Aunque las dosis que se utilizan, en la especie humana, con fines terapéuticos, son inferiores a las utilizadas en el campo experimental, así como las experiencias clínicas, estos resultados de laboratorio ponen en guardia sobre el empleo indiscriminado, en la madre encinta y en los niños, de los corticosteroides y otras drogas que pueden actuar directa o indirectamente sobre el timo.

Es cierto que los resultados experimentales en los roedores, no pueden extrapolarse, directamente, a la especie humana, máxime que las dosis y su frecuencia de administración en los animales está por fuera de lo que sucede en el campo terapéutico humano; pero tampoco hay razón para excluir la posibilidad de que los corticoesteroides produzcan inhibición del crecimiento en los niños, especialmente si las dosis son altas y los tratamientos prolongados. Todavía no están bien definidos los aspectos clínicos de la inhibición del timo y por lo mismo la supresión tímica temporal o una inhibición de poca intensidad puede, clínicamente, pasar desapercibida y quizás sólo muy tarde, apreciarse, una disminución irreversible del crecimiento. Aún en este caso resulta muy difícil, a posteriori, determinar si tal efecto se debiera a la administración de los corticoesteroides o sería secundaria a muchos otros factores: genéticos, alimentarios, etc. Es bien conocida la actividad inmunosupresora de los glucocorticoides. Estas drogas son capaces de inhibir no solamente la producción de inmunoglobulinas, los fenómenos de inmunidad humoral, sino también la alergia tardía y las otras manifestaciones de inmunidad celular; es decir, que inhiben la inmunidad a cargo de los órganos tipo independientes y también aquella timo-dependiente, en otras palabras, el efecto inmunosupresor de los glucocorticoides, por lo menos parcialmente se debe a la inhibición del timo y por lo tanto pueden esperarse otros efectos secundarios timo-dependientes, como la mencionada ya inhibición del crecimiento y desarrollo.

El efecto timo-reductor del ACTH y los corticoesteroides, en lactantes y niños de segunda infancia, quienes adolecen de hipertrofia o hipoplasia tímica, ha sido plenamente de-

mostrado por diferentes autores.

Tampalini, por ejemplo, pudo observar una gran reducción del tamaño del timo hipertrófico, en 23 niños tratados con ACTH, a la dosis de 1 U/kg/día, durante 4 días; reducción semejante observó también en niños tratados con prednisona a la dosis de 1 mg/kg, durante 6 días; con triamcinolona, a la dosis de 0,8 mg/kg/día, durante 6 días y con dexametasona, en 13 niños tratados, a la dosis de 0,1 mg/kg/día, también durante 6 días. En éste, como en otros casos, lo que se ha hecho es reducir, empíricamente, el tamaño del timo, que debido al grado de hipertrofia probablemente compensadora de una función, ha alcanzado tal tamaño que produce trastornos mecánicos, sobre todo de la respiración. La reducción medicamentosa del tamaño de este órgano, en efecto ha ido acompañada de una pronta mejoría de los trastornos respiratorios. Sin embargo no se han efectuado estudios de la repercusión que estos tratamientos medicamentosos han tenido sobre el crecimiento y desarrollo de estos niños así como sobre sus funciones inmuno-defensivas.

En cambio, en otros campos de la patología existen pruebas indirectas del efecto inhibidor del crecimiento de los niños, de ACTH y corticoesteroides. En niños asmáticos, tratados por largo tiempo con ACTH o corticoesteroides y sobre todo en niños leucémicos, que han recibido dosis altas de corticoesteroides, se han podido apreciar un estancamiento del peso y de la estatura, lo que revelaría una inhibición general del crecimiento, parte de cuyo efecto probablemente se debe a la droga y parte puede estar relacionada con el mismo proceso patológico, sobre todo en el caso de la leucemia.

En el ya vasto campo de los trastornos iatrogénicos, hay que incluir esta nueva categoría de alteración que puede aparecer muy tarde y en apariencia sin relación directa con la administración de la droga. En animales de experimentación, la inhibición tímica, a más de producir el consabido déficit de la inmuno-protección, como hemos mencionado ya, produce disminución del crecimiento y hay que mencionar en este momento, que también favorece el desarrollo de procesos autoinmunes. La administración a los niños, de ACTH y corticoesteroides, aunque puede halagar momentáneamente a los médicos y a los padres, con una espectacular mejoría de su asma o su proceso patológico, conlleva el riesgo de inhibir el timo y con él el crecimiento y provocar o facilitar, tarde, el aparecimiento de procesos autoinmunes.

RESUMEN

El timo dirige y gobierna el desarrollo de la inmunición, es decir del reconocimiento del "yo biológico", por una parte y del rechazo de lo extraño, por otra.

El primer aspecto de esta importante función se cumple durante la fase embrionaria y fetal, en la cual el organismo aprende ~~a~~ reconocer sus propias células y tejidos y alcanza, además su máximo peso relativo: aproximadamente 0,5% del peso total, al momento del nacimiento. En el período pubertario, en el cual entran en actividad nuevos tejidos, el timo vuelve a aumentar más aceleradamente de tamaño y luego "involuciona".

El reconocimiento de los propios tejidos y el rechazo de injertos, depende sobre todo del desarrollo del tejido tímico de origen epitelial, su hipoplasia o aplasia favorece el desarrollo de autoinmunidad, interfiere el crecimiento del infante y por fin, es incompatible con la vida.

La función inmunitaria, es decir de rechazo humoraral de lo extraño, básicamente, gracias a la producción de immunoglobulinas por parte del plasmocito, se desarrolla, en cambio, con posterioridad a la vida fetal y sobre todo durante la primera infancia.

El timo, mantiene y estimula la actividad de los órganos linfoides responsables de la producción de immunoglobulinas. La aplasia tímica es incompatible con la vida extrauterina; la aplasia o hipoplasia de sólo el sistema plasmocito-productor (equivalente a la bolsa de Fabricio), se acompaña de hipo o agamaglobulinemia.

La inhibición del timo por radiaciones o por drogas como corticosteroides y hormonas sexuales, naturales o sintéticas,

administradas durante el embarazo o la infancia, pueden ocasionar un déficit en el crecimiento, en el rechazo de hetero-
tejidos, en la síntesis de inmunoglobulinas y pueden estimular
el desarrollo de autoinmunidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1) NARANJO, P.: Tiempo, inmunación y alergia. Ed. Universitaria, 353 pp., Quito, 1969.
- 2) BURNET, M.: The clonal selection theory of acquired immunity. En: Abraham Flexner Lectures. Vanderbilt University Press, 1959.
- 3) HOOD, L., and TALMAGE, D.W.: Mechanism of antibody diversity: germ line basis for variability. Science 168: 325, 1970.
- 4) AUERBACH, R.: Genetic control of thymus lymphoid differentiation. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 47: 1175, 1961.
- 5) FORD, C.E.: Traffic of lymphoid in the body. Thymus, experimental and clinical studies. A Ciba Foundation Symposium Ed. by G.E.W. Wolstenholme & Ruth Porter, 131 pp., Londres, 1966.
- 6) LEVEY, R.H.: The thymus hormone. Scient. Amer. 211: 66, 1964.
- 7) BURNET, M.: The thymus gland. Scient. Amer. 206: 50, 1962.
- 8) MILLER, J.P., MARSHALL, A.H., and WHITE, R.G.: The immunological significance of thymus. En: Advances in Immunology, Academic Press, New York, 1962.
- 9) GABURRO, D. y VOLPATO, D.: Aspectos metabólicos del síndrome timoprivo experimental. Medicina e Higiene, 112: 11, 1966.
- 10) GOOD, R.A.: Discusión de: "Histopathology of the human thymus". En: Thymus, experimental and clinical studies. A Ciba Foundation Symposium, pp. 468-475, Ed. by G.E.W. Wolstenholme & Ruth Porter, Londres, 1966.
- 11) FORD, C.E., and MICKLEM, H.S.: The thymus and lymph-nodes in irradiation chimaeras. Lancet 1: 359, 1963.
- 12) NARANJO, P.: Experiencias aún no publicadas.

- 13) TAMPALINI, L.: Experiencias antiguas y recientes a propósito de la hipertrofia del timo. Medicina e Higiene, 112: 5, 1966.
- 14) VITTADINI, G. y CAU, A.: Timomegalia y estrógenos. Medicina e Higiene, 112: 6, 1966.
- 15) NICOLINI, A.: Existe un síndrome timomegálico?. Medicina e Higiene, 112: 10, 1977.
- 16) TACCONI, F.: Características hemato-medulares de los niños portadores de hiperplasia tímica. Medicina e Higiene, 112: 13, 1966.
- 17) TECILAZICH, F.: Tratamiento de la hipertrofia tímica del lactante. Medicina e Higiene, 112: 15, 1966.