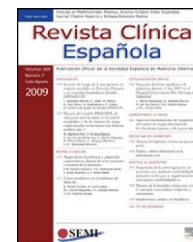




Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



COMUNICACIONES CLÍNICAS

Histiocitosis de células de Langerhans asociada a carcinoma papilar de tiroides



Langerhans cell histiocytosis associated with papillary thyroid carcinoma

E. Diego^a, B. Biagetti^a, C. Iglesias^b, O. González^c y J. Mesa^{a,*}

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

^c Servicio de Cirugía General, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 6 de septiembre de 2013; aceptado el 11 de noviembre de 2013

Disponible en Internet el 20 de diciembre de 2013

Introducción

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una enfermedad granulomatosa de etiología desconocida y caracterizada por la proliferación clonal idiopática de células que derivan de la estirpe monocito/macrófago o células dendríticas conocidas clásicamente como histiocitos. En niños, la prevalencia aproximada es de 1-2 por millón de habitantes, mientras que en adultos es mucho menor. La HCL puede ser localizada o sistémica, sus manifestaciones clínicas son variables y comprenden desde la afectación de uno a múltiples órganos como pulmón, hígado, bazo, piel o médula ósea. En cuanto a la afectación endocrina, la hipotálamo/hipofisaria es la más común, y cursa clínicamente en forma de diabetes insípida central en más de la mitad de los casos. La afectación tiroidea es extremadamente rara, habiéndose descrito desde bocios normofuncionantes hasta hipotiroidismo^{1,2}.

La HCL también se ha relacionado con neoplasias como la leucemia, el linfoma y el cáncer de pulmón. Son pocas las publicaciones que relacionan la HCL y el cáncer diferenciado de tiroides. A continuación se describe el caso de un

paciente afecto de HCL con hipotiroidismo por infiltración histiocitaria asociado a un carcinoma papilar de tiroides, y se revisan los casos descritos hasta el momento en la literatura médica en lengua española e inglesa.

Observación clínica

Varón de 33 años, con antecedentes de 2 neumotórax derechos consecutivos en septiembre y noviembre de 2008, que requirió una pleurodesis abrasiva. En aquel momento una tomografía computarizada (TC) torácica mostraba lesiones pulmonares quísticas de predominio inferior y las pruebas de función respiratoria fueron normales. Se realizó un estudio de fibrosis quística y déficit de alfa 1-antitripsina que fueron negativos. En una biopsia realizada durante la pleurodesis se observaron abundantes células de Langerhans positivas para CD1a, por lo que se estableció el diagnóstico de HCL. Una broncoscopia posterior no pudo determinar la presencia de los histiocitos por escasa celularidad, pero la proteína S-100, característica de estas células, resultó elevada (0,87 ng/ml). Un año más tarde, el paciente ingresa en nuestro centro por clínica de disnea progresiva de 2 meses de evolución, a la que se añadió expectoración hemoptoica. Refería también desde 3 años antes, polidipsia y poliuria de entre 7 y 9 litros diarios, junto a disminución de la libido e impotencia sexual. La exploración física inicial era anodina, presentaba una presión arterial de 130/80 mmHg, con una

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: jmesa@vhebron.net, jmesa@gmail.com (J. Mesa).

frecuencia cardíaca de 80 latidos por minuto. Las pruebas de laboratorio indicaban un hipotiroidismo primario (TSH: 20 mU/L; T4 libre: 0,66 mg/dL) y un hipogonadismo hipogonadotropo (LH: 1,11 U/L; FSH: 1,25 U/L; testosterona total: 13 mg/dL, y testosterona libre: 1,03 pg/mL). Los anticuerpos antitiroideos fueron negativos. Se realizó una prueba de restricción hídrica que confirmó la sospecha de diabetes insípida central.

Una resonancia magnética craneal mostró una señal hipointensa en tallo hipofisario, y la ecografía de tiroides objetivó un lóbulo tiroideo derecho de $48 \times 17 \times 31$ mm, y lóbulo tiroideo izquierdo de $43 \times 21 \times 31$ mm con patrón sugestivo de tiroiditis. Para completar el estudio se realizó una gammagrafía ósea que fue normal, un ecocardiograma y una ecografía abdominal que no mostraron alteraciones significativas.

Se inició tratamiento con desmopresina inhalada (10 μ), levotiroxina y testosterona.

Así pues, se trataba de un paciente afecto de HCL con afectación pulmonar, diabetes insípida central e hipogonadismo hipogonadotropo por infiltración hipofisaria y un hipotiroidismo primario también probablemente asociado a infiltración tiroidea. En febrero de 2011, el paciente reingresó por empeoramiento de su disnea habitual sin desencadenante evidente, realizándose una nueva TC torácica que mostró una importante progresión de la afectación pulmonar parenquimatosa y se incluyó en el protocolo de trasplante bipulmonar, que se realizó finalmente en octubre de 2011. En enero de 2013 durante una visita de control se palpó una tumoración en cara anterior del cuello, que se confirmó por ecografía tiroidea, donde se apreciaba un nódulo tiroideo izquierdo de 2,4 cm con vascularización periférica y central, lóbulo tiroideo derecho atrófico y ausencia de adenopatías latero-cervicales. Una PAAF del nódulo mostró abundante celularidad epitelial con características citológicas y arquitectónicas diagnósticas de carcinoma papilar, con presencia de placas y grupos papilares constituidos por células moderadamente atípicas con claras inclusiones y hendiduras nucleares. Era asimismo evidente un componente histiocitario de fondo acompañante, que en el momento del diagnóstico no fue considerado especialmente relevante dado que es muy común en estos tumores, con frecuente componente quístico asociado y acúmulo consecuente de celularidad histiocitaria en el interior del quiste. Paralelamente se realizó un estudio mutacional de BRAF sobre el material citológico, cuya positividad fue concordante con el diagnóstico de carcinoma papilar.

Se practicó una tiroidectomía total, apreciándose durante el acto quirúrgico una tumoración invasiva con extensión extra-tiroidea. El estudio anatomopatológico definitivo confirmó el diagnóstico de carcinoma papilar y constató la presencia –tanto circundando al tumor como en íntima relación con el mismo– de un extenso componente histiocitario con perfil inmunohistoquímico propio de las células de Langerhans (CD1a y S100 positivos). Este componente histiocitario infiltraba masivamente el parénquima tiroideo, con consecuente atrofia y práctica desaparición del tejido endocrino funcional y, a su vez, presentaba un componente sobreañadido de tiroiditis linfocitaria crónica de base. Una vez conocido el diagnóstico histológico definitivo se recuperó el material de la PAAF y se pudo demostrar que parte del componente histiocitario observado en la citología

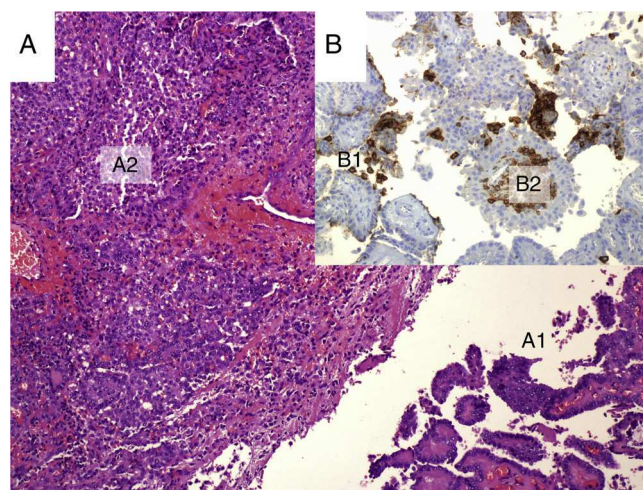


Figura 1 A) Histología del carcinoma papilar (A1) con infiltración masiva circundante por celularidad linfohistiocitaria y desaparición secundaria del tejido tiroideo nativo (A2). B) Positividad inmunohistoquímica para CD1a tanto en el componente histiocitario del área quística (B1) como en el eje conectivo de las papilas correspondientes al carcinoma (B2).

–inicialmente atribuido de modo exclusivo a la degeneración quística propia del carcinoma papilar– mostraba en realidad el perfil inmunohistoquímico propio de las células de Langerhans (fig. 1). Posteriormente se completó el tratamiento con 100 mCi de ^{131}I .

Discusión

La HCL tiroidea es extremadamente rara, especialmente si es su única localización¹. Cuando se trata de un proceso sistémico, la afectación del sistema endocrino es poco frecuente. La neurohipófisis es la más habitual, manifestándose como diabetes insípida central, aunque también pueden presentarse alteraciones de la adenohipófisis con las manifestaciones propias del correspondiente eje afectado. En este caso, se ponía en evidencia por un hipogonadismo hipogonadotropo.

El hipotiroidismo primario en pacientes con HCL, como en el presente caso, es debido a las alteraciones estructurales de la glándula tiroides por infiltración histiocitaria. Dentro de la rareza, suele diagnosticarse en la edad adulta, inicialmente con una función tiroidea normal, que progresivamente va evolucionando al hipotiroidismo a la par que se va destruyendo el tejido tiroideo normal. La reciente revisión de Patten et al.² recoge 65 casos de pacientes afectados de HCL con invasión tiroidea de los que el 20% presentaban un hipotiroidismo. La forma de presentación habitual es la de un incremento en el tamaño de la glándula tiroidea por infiltración de histiocitos, sin embargo, también puede coincidir con otros procesos como un bocio nodular, tiroiditis linfocitaria o carcinoma¹⁻³. En nuestro paciente, fue mediante el estudio analítico como se diagnosticó el hipotiroidismo y lo que motivó la sospecha de una posible infiltración tiroidea. Esto pone en evidencia la importancia del estudio hormonal en el seguimiento de todo paciente afecto de HCL.

Lo más llamativo en la evolución de nuestro paciente fue el hallazgo de un nódulo tiroideo con anatomía

Tabla 1 Casos comunicados de histiocitosis de células de Langerhans asociada a carcinoma de tiroides y sus características

Autor	Edad/ sexo	HCL			Tiroides		
		Tiroides aislado	Tumor invasivo	Otras afectaciones	PAAF/Diag.	Tamaño (mm)	Tiroiditis linfocitaria
Hershkovitch et al. (1989) ³	37/M	No	No	Hipófisis, piel, pulmón, hueso	No PAAF	NR	Sí
Goldstein et al. (1991) ⁴	31/M	No	Sí	Pulmón, oral, vaginal	Sí/HCL	NR	Sí
Thompson et al. (1996) ⁵	38/M	Sí	No	–	No PAAF	NR	Sí
Safali et al. (1997) ⁶	51/v	Sí	No	–	Sí/CPT	3	NR
Saiz et al. (2000) ⁷	43/v	Sí	No	–	Sí/HCL	3	Sí
Foulet-Rogé et al. (2002) ¹	42/M	Sí	No	–	No PAAF	5	Sí
Burnett et al. (2008) ⁸	3/v	No	Sí	Pulmón	Sí/HCL	4	Sí
Jamaati et al. (2009) ⁹	24/v	No	Sí	Pulmón	Sí/HCL	NR	NR
Vergez et al. (2010) ¹⁰	29/v	No	Sí	Hipófisis, piel, pulmón, hueso	Sí/HCL	NR	Sí
Diego et al. (2013) presente caso	37/v	No	Sí	Hipófisis, piel, pulmón	Sí/CPT	24	Sí

CPT: carcinoma papilar de tiroides; HCL: histiocitosis de células de Langerhans; M: mujer; NR: no reportado; PAAF: punción aspiración con aguja fina; v: varón.

patológica positiva para carcinoma papilar de tiroides. Tras la intervención, el estudio anatomopatológico de la pieza de tiroidectomía, mostró la presencia concomitante de 3 procesos distintos: la HCL, el carcinoma papilar de tiroides y una tiroiditis linfocitaria de fondo.

Previamente, se han comunicado 9 casos de asociación de HCL y CPT^{1,3-10} (tabla 1). La mayor parte de ellos presentaban de base una tiroiditis linfocitaria (7 de los 8 pacientes), que también se observó en nuestro paciente. De esta forma, el proceso inflamatorio subyacente podría jugar un papel importante en la patogénesis del carcinoma papilar de tiroides. Por otra parte, la HCL se relaciona más frecuentemente con otros procesos malignos como linfomas. De hecho, la mutación BRAF observada en el carcinoma papilar de tiroides, también se observa en la HCL, lo que podría significar un punto de partida en común en la patogénesis de ambas entidades. Otra característica que se repite en los casos de HCL sistémica es la presencia de CPT invasivos, a diferencia de los casos de HCL localizada, por lo que resulta fundamental un diagnóstico temprano con el fin de facilitar el manejo quirúrgico.

En conclusión, comunicamos un caso de HCL con afectación tiroidea que se manifestó como hipotiroidismo primario y que desarrolló posteriormente un carcinoma papilar de tiroides. A pesar de lo inhabitual de la asociación es recomendable un seguimiento clínico y ecográfico periódico en todos los casos de HCL con afectación tiroidea con el fin de poder detectar precozmente la presencia de una neoplasia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Foulet-Rogé A, Josselin N, Guyetant S, Gardet JJ, Besancon A, Saint-André JP, et al. Incidental langerhans cell histiocytosis of thyroid: Case report and review of the literature. *Endocr Pathol.* 2002;13:227–33.
2. Patten D, Wani Z, Tollery N. Solitary langerhans histiocytosis of the thyroid gland: A case report and literature review. *Head Neck Pathol.* 2012;6:279–89.
3. Hershkovitch D, Avril MF, Bosq J, Caillou B, Nguyen T, Hayat M, et al. Generalized histiocytosis X in adults. Association with cancer of the thyroid. *Ann Dermatol Venerol.* 1989;116:875–8.
4. Goldstein N, Layfield LJ. Thyromegaly secondary to simultaneous papillary carcinoma and histiocytosis X. Report of a case and review of the literature. *Acta Cytol.* 1991;35:422–6.
5. Thompson LD, Wenig BM, Adair CF, Smith BC, Heffess CS. Langerhans cell histiocytosis of the thyroid: A series of seven cases and a review of the literature. *Mod Pathol.* 1996;9:145–9.
6. Safali M, McCutcheon JM, Wright DH. Langerhans cell histiocytosis of lymph nodes: Draining a papillary carcinoma of the thyroid. *Histopathology.* 1997;30:599–603.
7. Saiz E, Bakotic BW. Isolated Langerhans cell histiocytosis of the thyroid: A report of two cases with nuclear imaging-pathologic correlation. *Ann Diagn Pathol.* 2000;4:23–8.
8. Burnett A, Carney D, Mukhopadhyay S, Scalzetti EM, Leino D, Souid AK. Thyroid involvement with Langerhans cell histiocytosis in a 3-year-old male. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50:726–7.
9. Jamaati HR, Shadmehr MB, Saidi B, Khosravi A, Arab M, Mohammadi F. Langerhans cell histiocytosis of the lung and thyroid, co-existing with papillary thyroid cancer. *Endocr Pathol.* 2009;20:133–6.
10. Vergez S, Rouquette I, Ancey M. Langerhans cell histiocytosis of the thyroid is a rare entity, but an association with papillary thyroid carcinoma is often described. *Endocr Pathol.* 2010;21:274–6.