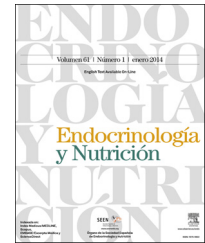


Endocrinología y Nutrición

www.elsevier.es/endo



EDITORIAL

Tiroiditis crónica autoinmunitaria y cáncer de tiroides



Chronic autoimmune thyroiditis and thyroid cancer

José Manuel Gómez Sáez *

Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España; Vocal del Grupo de Trabajo de Cáncer de Tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición

La relación entre la tiroiditis crónica autoinmunitaria y el linfoma de tiroides tipo linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa (MALT) es conocida¹. En cambio, su relación con los cánceres del epitelio folicular del tiroides, tales como el carcinoma papilar, desde hace mucho tiempo ha sido y sigue siendo objeto de controversia, ya que además el concepto de inflamación crónica que da lugar a neoplasias es una situación bien establecida en otros tejidos. La coexistencia de la tiroiditis crónica y el carcinoma diferenciado de tiroides representa una realidad clínica de la que aún desconocemos el significado²; además, en ocasiones la propia tiroiditis puede asociarse a la vez con carcinoma papilar de tiroides y linfoma tipo MALT³.

La primera dificultad que encontramos reside en que los criterios de definición de tiroiditis autoinmunitaria son bastante heterogéneos, al igual que los grupos de pacientes estudiados, que pueden ser series quirúrgicas o bien estudios citológicos sin cirugía posterior. Otro elemento de confusión puede ser la distinción entre la tiroiditis crónica como entidad nosológica y la infiltración linfocitaria. En este sentido, dicha infiltración supone que el sistema inmunológico, por mediación de los linfocitos, podría localizar el tumor y prevenir así las recurrencias. Este posible mecanismo ha llevado a considerar la inmunoterapia en el cáncer avanzado de tiroides, ya que existiría un defecto inmunológico generalizado, y mediante células tumorales o antígenos tumorales específicos podría desencadenarse una respuesta contra el cáncer. Otra explicación alternativa para la infiltración linfocitaria es que el propio tumor actúe localmente desencadenando una reacción contra el

huésped, que no se generalizaría, si bien en series publicadas se han observado anticuerpos contra la glándula tiroides a títulos bajos^{4,5}. Otra posibilidad es que el bloqueo linfático por trombos tumorales pudiera interferir con el retorno linfático normal, lo que explicaría la presencia de infiltración linfocitaria en las variedades esclerosante difusa o de células altas con invasión ganglionar o en los casos excepcionales de carcinoma folicular en que también aparece^{4,5}.

Se ha observado que la variante de tipo Warthin, que es un subtipo de carcinoma papilar oncocítico, se asocia a tiroiditis de Hashimoto y que constituye una entidad con buen pronóstico⁶.

Así pues las interrelaciones entre ambas entidades son diversas e imprecisas y se desconocen los determinantes de dicha asociación. No parece que la prevalencia de cáncer en nódulos tiroideos de pacientes con tiroiditis de Hashimoto sea mayor que en aquellos que no la presentan^{7,8}. Por otro lado se ha observado que la positividad de anticuerpos antitiroglobulina, aunque no la de los antiperoxidasa tiroidea, predice de forma independiente la malignidad de los nódulos tiroideos, independientemente de la existencia o no de tiroiditis crónica; además, está relacionada con concentraciones más elevadas de tirotrópina. Es decir, que la presencia de dichos anticuerpos junto con las concentraciones de tirotrópina pueden servir de información adicional, junto con otros datos clínicos, para predecir el riesgo de malignidad en nódulos con citología indeterminada^{8,9}. Además, en otro estudio se demuestra que las concentraciones preoperatorias de tirotrópina están en relación directa con estadios tumorales más avanzados y con la presencia de metástasis ganglionares cervicales; en cambio, la presencia de anticuerpos antitiroglobulina no aparece como un indicador pronóstico¹⁰.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josemanuelgomezsaez@gmail.com

La asociación entre tiroiditis linfocitaria y carcinoma papilar de tiroides parece estar establecida clásicamente¹¹, especialmente en áreas con prevalencia elevada de tiroiditis crónica, como ocurre en algunas regiones de China; la base de dicha relación sería la elevación prolongada de tirotrópina, que se considera un factor de riesgo real para el desarrollo del carcinoma tiroideo¹². Su presentación conjunta sería sobre todo evidente en áreas con abundancia de yodo, ya que la yodación aumenta la autoinmunidad tiroidea. Se ha observado mayor frecuencia de carcinoma papilar en nódulos en el contexto de una tiroiditis de Hashimoto y con tirotrópina más elevada; la prevalencia disminuiría en los sujetos tratados con L-tiroxina¹³. Se calcula que la probabilidad de carcinoma papilar tiroideo aumentaría un 11% por cada mUI/l de incremento en la tirotrópina, y que el tamaño tumoral sería mayor. Por otra parte, el riesgo de carcinoma papilar es menor en los pacientes con nódulos tóxicos autónomos, en los que la concentración de tirotrópina es más baja¹⁴⁻¹⁶.

El análisis sistemático de la literatura médica sobre la asociación entre tiroiditis linfocitaria y carcinoma de tiroides señala que no hay evidencia de correlación en series basadas en muestras de citología tiroidea, mientras que sí existe en estudios de piezas de tiroidectomía. La prevalencia de carcinoma papilar en pacientes valorados mediante citología es del 1,2%, mientras que asciende al 27,5% en los estudios realizados en tiroidectomías; la diferencia podría ser debida al sesgo inducido por la selección de casos para cirugía; no se puede considerar actualmente que la controversia esté aclarada^{17,18}. Tampoco estaría definida la relación entre el cáncer de tiroides y la enfermedad de Graves Basedow que inicialmente se había observado¹⁹.

Diferentes estudios han demostrado que la concurrencia de tiroiditis linfocitaria crónica y carcinoma papilar se asocia con mejor pronóstico de la neoplasia, incluyendo menor frecuencia de metástasis ganglionares, tal como se ha observado en mujeres con carcinoma papilar en estadio pT1a²⁰⁻²⁶, y también se ha descrito respecto a la afectación ganglionar del compartimento central²⁷.

Desde el punto de vista inmunológico, las células citotóxicas CD3-CD16 y CD56dim constituyen el 95% de la población NK, y las CD3-CD16-CD56bright, inmunorreguladoras, el 5% restante. La proliferación de los linfocitos T y B y la destrucción del tejido tiroideo son el resultado de la disminución de las células CD16-NK. Se ha demostrado que estarían aumentadas cuando se asocian las 2 entidades, cáncer y tiroiditis crónica, y disminuidas cuando el cáncer está solo, circunstancia en la que serían incapaces de suprimir la progresión tumoral; de ahí la correlación con estadios neoplásicos más avanzados²⁸.

Es posible también que la elevación de la tirotrópina predisponga a la mutación *BRAF* tal como se ha visto en modelos murinos; la mutación está relacionada con la extensión extratiroidea, invasión linfática y estadios tumorales más avanzados²⁹. Sin embargo, en población coreana la mutación *BRAF*^{V600E} no está asociada con la mayor prevalencia de tiroiditis de Hashimoto en los casos con cáncer papilar³⁰. Otro estudio demuestra que la expresión de las proteínas RET, RAS y ERK está muy aumentada en las células del carcinoma papilar y las células oxífilas de la tiroiditis de Hashimoto, si bien el significado funcional de la cascada *RET/PTC-RAS-BRAF* en el seno de los

2 procesos no está aún dilucidado³¹. También la activación del receptor de tirotrópina puede tener importancia en la estimulación de la vía Akt, importante para la progresión tumoral y metástasis; sin embargo, no está tampoco claro hasta qué punto puede influir en el desencadenamiento de una enfermedad más agresiva³¹.

Por lo tanto la relación entre ambas entidades no queda clara; se plantea si la tiroiditis crónica predispone al desarrollo del carcinoma papilar, si dicho carcinoma es un hallazgo incidental concurrente o si la tiroiditis es parte de la respuesta del huésped al tumor¹⁷. La presentación de ambos procesos juntos constituye un reto para el clínico, porque observa dicha asociación con cierta frecuencia, y se enfrenta a una serie de incógnitas pendientes de aclarar con la ayuda de información procedente de la investigación básica. Mientras tanto, en ausencia de evidencias más consolidadas, los pacientes afectados de tiroiditis de Hashimoto, principalmente los portadores de la variante nodular, deberán ser seguidos periódicamente y considerar la posibilidad, no frecuente, del desarrollo de un carcinoma papilar, ya sea al diagnóstico o a lo largo de su seguimiento.

Bibliografía

1. Troch M, Woehrer S, Streubel B, Weissel M, Hoffmann M, Müllauer L, et al. Chronic autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis) in patients with MALT lymphoma. *Ann Oncol*. 2008;19:1336-9.
2. Kebebew E, Treseler PA, Ituarte PH, Clark OH. Coexisting chronic lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid cancer revisited. *World J Surg*. 2001;25:632-7.
3. Cheng V, Brainard J, Nasr C. Co-occurrence of papillary thyroid carcinoma and primary lymphoma of the thyroid in a patient with long-standing Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*. 2012;22:647-50.
4. Gómez JM, Gómez N, Sahún M, Soler J. Prevalencia y significado de la infiltración linfocítica en el carcinoma papilar de tiroides. *Ann Med Intern (Madrid)*. 1997;14:403-5.
5. Harach HR, Williams ED. Thyroid cancer and thyroiditis in the goitrous region of Salta, Argentina, before and after iodine prophylaxis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;43:701-6.
6. Ludvíková M, Ryska A, Korabecná M, Rydlová M, Michal M. Oncocytic papillary carcinoma with lymphoid stroma (Warthin-like tumour) of the thyroid: A distinct entity with favourable prognosis. *Histopathology*.
7. Anil C, Goksel S, Gursoy A. Hashimoto's thyroiditis is not associated with increased risk of thyroid cancer in patients with thyroid nodules: A single-center prospective study. *Thyroid*. 2010;20:601-6.
8. Grani G, Calvanese A, Carbotta G, D'Alessandri M, Nesca A, Bianchini M, et al. Thyroid autoimmunity and risk of malignancy in thyroid nodules submitted to fine-needle aspiration cytology. *Head Neck*. 2013 Dec 24. doi:10.1002/hed.23587 [Epub ahead of print].
9. Kim ES, Lim DJ, Baek KH, Lee JM, Kim MK, Kwon HS, et al. Thyroglobulin antibody is associated with increased cancer risk in thyroid nodules. *Thyroid*. 2010;20:601-6.
10. McLeod DS, Cooper DS, Ladenson PW, Ain KB, Brierley JD, Fein HG, et al. For The National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Group SI. Prognosis of differentiated thyroid cancer in relation to serum thyrotropin and thyroglobulin antibody status at time of diagnosis. *Thyroid*. 2014;24:35-42.
11. Matsubayashi S, Kawai K, Matsumoto Y, Mukuta T, Morita T, Hirai K, et al. The correlation between papillary thyroid carcinoma

- and lymphocytic infiltration in the thyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:3421-4.
12. Zhang L, Li H, Ji QH, Zhu YX, Wang ZY, Wang Y, et al. The clinical features of papillary thyroid cancer in Hashimoto's thyroiditis patients from an area with a high prevalence of Hashimoto's disease. *BMC Cancer.* 2012;12:610, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-12-610>.
 13. Fiore E, Rago T, Latrofa F, Provenzale MA, Piaggi P, Delitala A, et al. Hashimoto's thyroiditis is associated with papillary thyroid carcinoma: Role of TSH and of treatment with L-thyroxine. *Endocr Relat Cancer.* 2011;1:429-37.
 14. Haymart MR, Repplinger DJ, Levenson G, Elson DF, Sippel RS, Jaume JC, et al. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:809-14.
 15. Ye ZQ, Gu DN, Hu HY, Zhou YL, Hu XQ, Zhang XH. Hashimoto's thyroiditis, microcalcification and raised thyrotropin levels within normal range are associated with thyroid cancer. *World J Surg Oncol.* 2013;11:56, <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7819-11-56>.
 16. Zafón C, Obiols G, Baena JA, Castellví J, Dalama B, Mesa J. Preoperative thyrotropin serum concentrations gradually increase from benign thyroid nodules to papillary thyroid microcarcinomas, then to papillary thyroid cancers of larger size. *J Thyroid Res.* 2012;530-7.
 17. Jankovic B, Le KT, Hershman JM, Clinical Review. Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: Is there a correlation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:474-82.
 18. Mazokopakis EE, Tzortzinis AA, Dalieraki-Ott AI, Tsartsalis AN, Syros PK, Karefaflakis CM, et al. Coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma. A retrospective study. *Hormones (Athens).* 2010;9:312-7.
 19. Kim WB, Han SM, Kim TY, Nam-Goong IS, Gong G, Lee HK, et al. Ultrasonographic screening for detection of thyroid cancer in patients with Graves disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60:719-26.
 20. Jara SM, Carson KA, Pai SI, Agrawal N, Richmon JD, Prescott JD, et al. The relationship between chronic lymphocytic thyroiditis and central neck lymph node metastasis in North American patients with papillary thyroid carcinoma. *Surgery.* 2013;154:1272-80, discusión 1280-2.
 21. Loh KC, Greenspan FS, Dong F, Miller TR, Yeo PP. Influence of lymphocytic thyroiditis on the prognostic outcome of patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:458-63.
 22. Kim EY, Kim WG, Kim WB, Kim TY, Kim JM, Ryu JS, et al. Coexistence of chronic lymphocytic thyroiditis is associated with lower recurrence rates in patients with papillary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71:581-6.
 23. Cunha LL, Ferreira RC, Marcello MA, Vassallo J, Ward LS. Clinical and pathologic implications of concurrent autoimmune thyroid disorders and papillary thyroid cancer. *J Thyroid Res.* 2011;2011:387062, <http://dx.doi.org/10.4061/2011>.
 24. Huang BY, Hseuh C, Chao TC, Lin KJ, Lin JD. Well differentiated thyroid carcinoma with concomitant Hashimoto's thyroiditis present with less aggressive clinical stage and low recurrence. *Endocr Pathol.* 2011;22:144-9.
 25. Dvorkin S, Robenshtok E, Hirsch D, Strenov Y, Shimon I, Benbassat CA. Differentiated thyroid cancer is associated with less aggressive disease and better outcome in patients with coexisting Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:2409-14.
 26. Lun Y, Wu X, Xia Q, Han Y, Zhang X, Liu Z, et al. Hashimoto's thyroiditis as a risk factor of papillary thyroid cancer may improve cancer prognosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;148:396-402.
 27. Kim SS, Lee BJ, Lee JC, Kim SJ, Jeon YK, Kim MR, et al. Coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: The influence of lymph node metastasis. *Head Neck.* 2011;33:1272-7.
 28. Gogali F, Paterakis G, Rassidakis GZ, Liakou CI, Liapi C. CD3-CD16-CD56 bright immunoregulatory NK cells are increased in the tumor microenvironment and inversely correlate with advanced stages in patients with papillary thyroid cancer. *Thyroid.* 2013;23:156-8.
 29. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, Viola D, Elisei R, Bendlova B, et al. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. *JAMA.* 2013;309:1493-501.
 30. Kim SK, Song K-H, Lim SD, Lim YC, Yoo YB, Kim JS, et al. Clinical and pathological features and the BRAFV600E mutation in patients with papillary thyroid carcinoma with and without concurrent Hashimoto thyroiditis. *Thyroid.* 2009;19:137-41.
 31. Kang DY, Kim KH, Kim JM, Kim SH, Kim JY, Baik HW, et al. High prevalence of RET, RAS, and ERK expression in Hashimoto's thyroiditis and in papillary thyroid carcinoma in the Korean population. *Thyroid.* 2007;17:1031-7.