



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Relación entre linfocitos T reguladores (T regs) y anticuerpos anti-receptores de TSH (TRab) y el riesgo de cáncer de tiroides en enfermedad de Graves



Patricio Cabané T. ^{a,*}, Carolina Morales O. ^b y Camila Sotomayor L. ^b

^a Unidad de Cabeza y Cuello, Departamento de Cirugía, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile

^b Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile

Recibido el 22 de noviembre de 2016; aceptado el 6 de diciembre de 2016

Disponible en Internet el 27 de enero de 2017

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Graves;
Carcinoma papilar;
Linfocitos T reguladores

KEYWORDS

Graves;
Papillary carcinoma;
T Regulatory lymphocytes

Resumen Durante los últimos años se ha estudiado la relación entre enfermedad de Graves (EG), TSH, TRAb y cáncer de tiroides, existiendo estudios que demuestran mayor prevalencia y agresividad del cáncer de tiroides en pacientes con EG, mientras otros refutan estos hallazgos sugiriendo que serían producto del sesgo de selección. Aquellos estudios que plantean una relación causal entre EG y el desarrollo de cáncer de tiroides, la atribuyen a la presencia de autoanticuerpos TSI, que estimularían el foco de malignidad. Se cree que las citoquinas producidas localmente en pacientes con EG trabajarían en conjunto con los TRAb para determinar la agresividad del cáncer papilar de tiroides en estos pacientes. Dentro de las células reclutadas por el tumor para evadir la respuesta inmune se encuentran los linfocitos Treg, que estarían elevados en paciente con EG, llevando a la disminución de la respuesta inmune y creando un ambiente permisivo para la proliferación celular.

Por tratarse de una línea de investigación reciente, no existe consenso sobre el tema y sus implicancias en el tratamiento de los pacientes con EG. La finalidad de este artículo es realizar una revisión de la literatura que exponga y contraste la información disponible a la fecha.

© 2016 Sociedad de Cirujanos de Chile. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Relationship between T regulatory lymphocytes (Tregs) and TSH receptor antibodies (TRab) on risk of thyroid cancer in Graves disease

Abstract In recent years the relationship between Graves' disease (GD), TSH, TRAb and thyroid carcinoma has been studied. Research studies show a higher prevalence and aggressiveness of thyroid carcinoma in patients with GD, however other researchers refute these findings suggesting it's due to selection bias. Increasing evidence suggests a causal relationship between GD and the development of thyroid carcinoma, mainly because of the existence of TSI

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pcabane@hcuch.cl (P. Cabané T.).

autoantibodies that could stimulate the focus of malignancy. It is believed that cytokines produced locally in patients with GD work alongside with TRAb regulating the aggressiveness of papillary thyroid carcinoma in these patients. Within the cells recruited by the tumor to elude the immune system we find Treg lymphocytes, which have been found to be increased in patients with GD, leading to a diminished immune response, creating a permissive environment for cell proliferation.

Since this is a relatively new line of research, there is no consensus on the subject and its relevance for the treatment of patients with GD. The aim of this article is to show recent literature available on the subject.

© 2016 Sociedad de Cirujanos de Chile. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

La enfermedad de Graves (EG) es una de las enfermedades autoinmunes más frecuentes, afectando aproximadamente 3,45 millones de personas en Estados Unidos. En estos individuos, las inmunoglobulinas tiroestimulantes contribuyen directamente a la fisiopatología. Está estimado que hasta el 80% de los pacientes con hipertiroidismo tienen EG, mientras que el 20% restante estaría causado por otras etiologías no autoinmunes^{1,2}.

El hipertiroidismo de Graves resulta de la producción de anticuerpos IgG circulantes (TRAb o TSHR-Abs) que se unen al receptor de la hormona estimulante tiroidea (TSH-R) en la superficie de las células foliculares tiroideas³.

Se han descrito 3 tipos de TRAb en pacientes con EG (de estimulación, de bloqueo y de escisión o también llamados anticuerpos «neutrales»), que inducen diferentes efectos que varían desde la proliferación de células tiroideas hasta la muerte de las mismas⁴.

Los anticuerpos *estimulantes* (TSI) se unen solamente al TSH-R naturalmente conformado y compiten por la unión de la TSH al sitio del receptor. Estos anticuerpos inducen la proliferación de células tiroideas y síntesis y secreción de hormonas tiroideas; por su parte, los anticuerpos *bloqueadores* de TSH-R también previenen la unión de TSH al receptor, sin embargo, una vez enlazados, inhiben la acción de TSH hasta el punto de que pueden inducir hipotiroidismo, aunque algunos anticuerpos bloqueantes de TSH-R pueden actuar como agonistas de TSH-R débiles. Finalmente, los anticuerpos de *escisión* no bloquean la unión de TSH ni bloquean la acción de la TSH, por esto suelen denominarse «neutrales»⁴.

La presencia de diferentes proporciones de TRAb con actividad biológica variada en pacientes con EG contribuye sin duda al fenotipo clínico, variando de hipertiroidismo a hipotiroidismo y viceversa. En la EG clásica la mayoría de estos autoanticuerpos (TRAb) actúan como agonistas (TSI). Esta activación estimula el crecimiento de las células foliculares, causando una hiperplasia difusa de la glándula tiroides y un aumento de la producción de hormonas tiroideas, con un aumento en la fracción de triyodotironina (T3) con respecto a la tiroxina (T4)³.

El test más usado para apoyar el diagnóstico de EG mide Ig inhibidora de unión a la hormona tiroidea (TBII), es decir, no mide a los TRAb de escisión³. Este test se encuentra positivo en el 90-95% de los pacientes con EG⁵. Actualmente existe también la posibilidad de medir TSI de forma aislada.

Se ha sugerido que los anticuerpos tiroestimulantes podrían estimular el foco de malignidad, causando así el comportamiento más agresivo^{2,6,7}. La serie de Yano et al. estudió a 2.356 pacientes con EG sometidos a tiroidectomía, y se diagnosticó cáncer tiroideo en un 7% de los pacientes, siendo un 2% carcinoma papilar incidental. No se encontró diferencias entre la multifocalidad, el compromiso linfocelular o la presencia de metástasis con el grupo de control eutiroideo. Se midieron los niveles séricos de TRAb encontrándose una relación inversa entre TRAb y el tamaño del tumor, sin relación significativa entre niveles de TRAb y presencia de metástasis. Tampoco se encontraron diferencias con respecto a la supervivencia libre de enfermedad entre los pacientes con cáncer papilar de tiroides eutiroideos y el grupo hipertiroideo, concluyendo que ambos grupos presentan *outcomes* similares⁶.

La serie de 315 pacientes con EG analizada por Cantalameza et al. no demostró relación entre niveles de TRAb y presencia o crecimiento de nódulos tiroideos⁸.

Históricamente se creía que la EG era un factor protector sobre el cáncer diferenciado de tiroides^{2,8}. Muchos estudios han sido llevados a cabo para tratar de identificar la relación entre EG, TSH, y TRAb⁸. Actualmente la evidencia es contradictoria, existiendo estudios que demuestran mayor prevalencia y agresividad del cáncer de tiroides en pacientes con EG^{2,6,7,9,10}, particularmente desde que Shapiro et al.¹¹ identificaron un 9% de cáncer de tiroides en pacientes sometidos a tiroidectomía por EG; en aquellos con nódulos tiroideos palpables la incidencia de cáncer ha sido reportada hasta en un 22%⁸.

En el estudio retrospectivo de Pazaitou-Panayiotou et al. se analizaron 60 pacientes con el diagnóstico de hipertiroidismo y cáncer tiroideo; de ellos, 48 fueron tiroidectomizados sin sospecha preoperatoria de carcinoma, dentro de los cuales un 35,4% presentaron enfermedad avanzada incluyendo un 22,9% de extensión a tejidos blandos, en comparación con lo reportado en grandes series de cáncer tiroideo, con un 5-12% de invasión local⁹. No se encontraron diferencias significativas en supervivencia a 5 años, por lo que concluyen que el cáncer de tiroides en pacientes hipertiroideos tendría un curso igualmente agresivo que en aquellos pacientes sin tirotoxicosis.

Sin embargo, la evidencia está muy lejos de ser concluyente. La serie de Boutzios et al. estudió a 181 pacientes tiroidectomizados por EG, observando una prevalencia del

33,7% de carcinoma papilar de tiroides, por lo que sugieren una evaluación acuciosa de los paciente con EG, sobre todo ante la presencia de nódulos¹². Tam et al. estudiaron 526 pacientes sometidos a tiroidectomía por EG, y en un 33,6% se observaron nódulos; de ellos, un 13% presentaron cáncer tiroideo en comparación con un 5,4% de los pacientes con EG sin nódulos, no estando el cáncer necesariamente presente en el nódulo sino también en el parénquima tiroideo¹³. En nuestra experiencia, reportamos 56 pacientes tiroidectomizados por EG, encontrando un 50% de carcinoma papilar de tiroides en aquellos pacientes con nódulos, por lo que la existencia de nódulos en EG podría ser indicación suficiente para tiroidectomía¹⁴.

Otros estudios refutan estos hallazgos sugiriendo que solo serían producto del sesgo de selección. Durante la década de 1950, la tiroidectomía era la terapia usual para pacientes con EG, luego se privilegió la terapia médica y el radioyodo, con un descenso progresivo de pacientes sometidos a tiroidectomía. Durante los últimos años, aquellos pacientes con EG sometidos a tiroidectomía son aquellos con formas severas de la enfermedad y no necesariamente representativos del universo de pacientes con EG. Otra posibilidad es que esta alta frecuencia sea por carcinomas ocultos y no necesariamente relevantes clínicamente^{2,8}. Esto ha sido evidenciado por diversos estudios; dentro de ellos, en la serie de Cantalamessa et al. que involucró a 315 paciente con EG, la ecografía reveló nódulos ≥ 8 mm en un 33%, siendo palpables en un 14%. En esta serie solo un paciente presentó carcinoma durante el seguimiento, el resto de los pacientes con lesiones tiroideas benignas no presentaron evidencia citológica de transformación a carcinoma.

En relación con el cáncer diferenciado de tiroides se sabe que la inmunidad juega un rol importante y así también el microambiente inflamatorio. Se cree que las citoquinas producidas localmente en pacientes con EG trabajarían en conjunto con los TRAb para determinar la agresividad del cáncer papilar de tiroides en estos pacientes⁷.

Esto ha quedado en evidencia por linfocitos de diferentes tipos y macrófagos encontrados en el tumor tiroideo primario y alrededor de este (*tumor associated lymphocytes* [TAL])¹⁵. Estos hechos llevan inevitablemente a tratar de encontrar la relación entre el sistema inmune y la progresión del cáncer de tiroides. En pacientes con EG existe una falla en los mecanismos de tolerancia inmune que involucran células T dirigidas contra antígenos propios¹⁶. Cuando esto sucede, las células endoteliales de vénulas poscapilares son activadas, permitiendo la extravasación de leucocitos de la sangre circulante. Estas células son atraídas por diferentes citoquinas proinflamatorias, principalmente quemoquinas¹⁷. Las células tumorales son inicialmente eliminadas por el sistema inmune antes de que sean clínicamente detectables. Luego existe una fase de equilibrio en la cual ocurre una selección por aquellas células tumorales menos inmunogénicas, que finalmente escapan del sistema inmune y comienzan su replicación. Uno de los mecanismos de escape del sistema inmune consiste en la anormalidad de expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase I permitiendo al tumor escapar de la detección del sistema inmune. El otro mecanismo que utiliza el tumor es a través de su habilidad para utilizar partes del sistema inmune para protegerse de la respuesta inmune. Así recluta, por ejemplo, células supresoras derivadas de la línea mieloide

(MDSC) y linfocitos T reguladores (Treg)^{15,18}. Estas células actúan como guardianes contra la inflamación y llevan a la disminución de la respuesta inmune, creando un ambiente permisivo para la proliferación celular¹⁵.

Las células Treg son generadas en el timo y son capaces de reconocer antígenos ajenos de autoantígenos, son caracterizadas por la expresión de CD25, de CTLA-4 y el receptor de TNF inducido por glucocorticoides (GITR). La creación de estas células en el timo está regulada por el factor de transcripción Foxp3¹⁷. Luego de dejar el timo, la supervivencia de las células Treg está determinada por la presencia de IL-2 y el reconocimiento del antígeno¹⁹. La presencia aumentada del receptor soluble de IL-2 en paciente con EG ha sido demostrada por Nakanishi et al.²⁰.

Los linfocitos Treg han sido un foco de estudio en cáncer tiroideo durante los últimos años, ya que su mecanismo de supresión aún no está dilucidado¹⁹. En la serie de Marzuela et al. se estudió tejido tiroideo y sangre periférica de 12 pacientes con EG y 8 con tiroiditis de Hashimoto. Al comparar la proporción de células T periféricas con sujetos sanos se encontró mayor proporción de células T CD4, y dentro de ellas linfocitos Treg. Comparando la sangre periférica con el tejido tiroideo de los pacientes se detectó una mayor proporción de células CD4 en tejido tiroideo. Esta relación también ha sido estudiada en pacientes con carcinoma nasofaríngeo, demostrándose un aumento de linfocitos Treg en el tumor²¹.

La evidencia aún no es concluyente con respecto al rol de los linfocitos Treg y los autoanticuerpos en pacientes con EG y el riesgo de desarrollar carcinoma diferenciado de tiroides. Los estudios recientes apuntan a continuar el estudio del perfil de los linfocitos asociados al tumor ya que permitiría definir el riesgo de pacientes con EG de desarrollar carcinoma y con ello decidir una conducta terapéutica óptima para el paciente. Con respecto a la prevalencia de cáncer de tiroides en pacientes con EG, diversos estudios muestran el riesgo aumentado de carcinoma papilar de tiroides, sobre todo ante la presencia de nódulos, por lo que recomendamos un cercano seguimiento de estos pacientes y considerar la tiroidectomía como tratamiento.

Conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses en esta revisión por parte de ninguno de los autores.

Bibliografía

1. Erickson L, Yousef O, Jin L, Lohse C, Pankratz V, Lloyd R. p27kip1 expression distinguishes papillary hyperplasia in Graves' disease from papillary thyroid carcinoma. *Mod Pathol*. 2000;13:1014-9.
2. Ergin AB, Saralaya S, Olansky L. Incidental papillary thyroid carcinoma: Clinical characteristics and prognostic factors among patients with Graves' disease and euthyroid goiter, Cleveland clinic experience. *Am J Otolaryngol*. 2014;35:784-90.
3. Brokken LJ, Scheenhart J, Wiersinga W, Prummel M. Suppression of serum TSH by Graves Ig: Evidence for a functional pituitary TSH receptor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:4814-7.
4. Morshed S, Davies T. Graves' disease mechanisms: The role of stimulating, blocking, and Cleavage region TSH receptor antibodies. *Horm Metab Res*. 2015;47:727-34.

5. Girgis C, Champion B, Wall J. Current concepts in Graves' disease. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2011;2:135-44.
6. Yano Y, Shibuya H, Kitagawa W, Nagahama M, Sugino K, Ito K, et al. Recent outcome of Grave's disease patients with papillary thyroid cancer. *Eur J Endocrinol.* 2007;157:325-9.
7. Vella V, Mineo R, Frasca F, Mazzon E, Pandini G, Vigneri R, et al. Interleukin-4 stimulates papillary thyroid cancer cell survival: Implications in patients with thyroid cancer and concomitant Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2880-9.
8. Cantalamessa L, Baldini M, Orsatti A, Meroni L, Amodei V, Castagnone D. Thyroid nodules in Graves' disease and the risk of thyroid carcinoma. *Arch Intern Med.* 1999;159:1705-8.
9. Pazaitou-Panayiotou K, Perros P, Boudina M, Siardos G, Drimonitis A, Patakiouta F, et al. Mortality from thyroid cancer in patients with hyperthyroidism: The Theagenion Cancer Hospital experience. *Eur J Endocrinol.* 2008;159:799-803.
10. Habra M, Hijazi R, Verstovsek G, Marcelli M. Medullary thyroid carcinoma associated with hyperthyroidism: A case report and review of the literature. *Thyroid.* 2004;14:391-6.
11. Shapiro S, Friedman N, Perzik S, Catz B. Incidence of thyroid carcinoma in Graves' disease. *Cancer.* 1970;26:1261-70.
12. Boutzios G, Vasileiadis I, Zapanti E, Charitoudis G, Karakostas E, Leromonachou P, et al. Higher incidence of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma in Graves' disease. *Thyroid.* 2014;24:347-54.
13. Tam A, Kaya C, Fevzi B, Kılıç M, Ersoy R, Çakır B. Thyroid nodules and thyroid cancer in Graves' disease. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014;58:933-8.
14. Cabané P, Gac P, Rodríguez F, Aldana J, Bencina F, Salazar V, et al. Prevalencia de cáncer papilar de tiroides en pacientes con enfermedad de Basedow Graves y nódulos tiroideos. XXIV Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes. Viña del Mar; 2013.
15. Cunha L, Marcello M, Ward L. The role of the inflammatory microenvironment in thyroid carcinogenesis. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21:R85-103.
16. Owen C, Eden J, Jennings C, Wilson V, Cheetham T, Pearce S. Genetic association studies of the FOXP3 gene in Graves' disease and autoimmune Addison's disease in the United Kingdom population. *J Mol Endocrinol.* 2006;37:97-104.
17. Marazuela M, García-López MA, Figueroa-Vega N, de la Fuente H, Alvarado- Sánchez B, Monsiváis-Uremda A, et al. Regulatory T cells in human autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3639-46.
18. Siddiqui S, Frigola X, Bonne-Annee S, Mercader M, Kuntz S, Krambeck A, et al. Tumor-infiltrating Foxp3 CD4+ CD25+ T cells predict poor survival in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2007;13:2075-81.
19. Wing K, Larsson P, Sandström K, Lundin SB, Suri-Payer E, Rudin A. CD4+ CD25+ FOXP3+ regulatory T cells from human thymus and cord blood suppress antigen-specific T cell responses. *Immunology.* 2005;115:516-25.
20. Nakanishi K, Taniguchi Y, Ohta Y. Increased soluble interleukin 2 receptor levels in autoimmune thyroid disease. *Acta Endocrinol.* 1991;125:253-8.
21. Lau K, Cheng S, Lo K, Lee S, Woo J, van Hasselt C, et al. Increase in circulating Foxp3+CD4+CD25^{high} regulatory T cells in nasopharyngeal carcinoma patients. *Br J Cancer.* 2007;96:617-22.