

ORIGINAL

Revisión sobre enfermedades infiltrativas sistémicas y patología endocrinológica asociada



Diego Muñoz Moreno*, María Miguélez González, Laura González Fernández y Juan Carlos Percovich Hualpa

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido el 7 de marzo de 2020; aceptado el 6 de junio de 2020
Disponible en Internet el 9 de noviembre de 2020

PALABRAS CLAVE

Enfermedades infiltrativas sistémicas;
Sarcoidosis;
Histiocitosis de células de Langerhans;
Hemocromatosis hereditaria;
Amiloidosis sistémica;
Glándulas endocrinas;
Alteraciones hormonales

Resumen Las enfermedades infiltrativas sistémicas son un grupo de enfermedades relativamente raras que consisten en la infiltración de células o depósito de sustancias en múltiples órganos y sistemas, entre los que se encuentran las glándulas endocrinas. En este artículo se revisan las alteraciones endocrinológicas de las cuatro más importantes a nivel epidemiológico, como son la sarcoidosis, la histiocitosis de células de Langerhans, la hemocromatosis hereditaria y la amiloidosis sistémica. En cada una de ellas se aportarán recomendaciones al endocrinólogo para el estudio hormonal de estos pacientes.

© 2020 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Systemic infiltrative diseases;
Sarcoidosis;
Langerhans cell histiocytosis;
Hereditary hemochromatosis;
Systemic amyloidosis;
Endocrine glands;
Hormonal changes

A review of systemic infiltrative diseases and associated endocrine diseases

Abstract Systemic infiltrative diseases are relatively rare conditions consisting of cell infiltration or substance deposition in multiple organs and systems, including endocrine glands. This article reviews endocrine changes in the main four diseases at epidemiological level: sarcoidosis, Langerhans cell histiocytosis, hereditary hemochromatosis, and systemic amyloidosis. Recommendations to endocrinologists for hormone work-up and management of patients with each of these conditions are provided.

© 2020 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: diego.munozm93@gmail.com (D. Muñoz Moreno).

Introducción

Las enfermedades infiltrativas sistémicas son un grupo de enfermedades relativamente raras que consisten en la infiltración de células o depósito de sustancias en múltiples órganos y sistemas, entre los que se encuentran las glándulas endocrinas.

En múltiples tratados de endocrinología podemos encontrar el grupo de enfermedades infiltrativas como causa de déficits hormonales en cada una de las glándulas por separado. Sin embargo, resulta un trabajo complejo abordar de manera conjunta estas enfermedades, ya que no existen en la literatura publicaciones que las engloben, y además no está claramente protocolizado el estudio hormonal ni el seguimiento que deben tener estos pacientes.

A pesar de ser patologías de baja prevalencia, el abordaje diagnóstico-terapéutico de estos pacientes no es infrecuente y supone un reto para el endocrinólogo en su práctica clínica. Esto resulta más evidente cuando el paciente está siendo estudiado por uno o varios déficits hormonales y no se encuentra diagnosticado todavía de la patología sistémica que lo produce.

Se presenta a continuación una revisión narrativa de la literatura disponible sobre las alteraciones endocrinológicas más frecuentes asociadas a enfermedades infiltrativas. Para ello se ha efectuado una búsqueda bibliográfica en diversas bases de datos como Pubmed, Embase o Scopus de las enfermedades relacionadas más relevantes: la sarcoidosis, la histiocitosis de células de Langerhans, la hemocromatosis hereditaria y la amiloidosis sistémica. No se abordará patología infecciosa ni metastásica. Se han incluido artículos de revisión, estudios observacionales, reportes de casos, así como series de casos que versan preferentemente sobre las alteraciones endocrinológicas de las cuatro enfermedades antes expuestas.

Sarcoidosis

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica que se caracteriza por la presencia de granulomas no caseificantes en los tejidos¹. La etiología es desconocida pero se conoce que están implicados los linfocitos T, que se encuentran activados. La enfermedad suele aparecer entre los 20 y los 40 años. Tiene una prevalencia estimada de 10 casos por 100.000 personas². Aunque en algunos individuos puede ser transitoria, en otros cursa como una enfermedad crónica. Típicamente afecta con más frecuencia al pulmón en forma de adenopatías hiliares bilaterales y enfermedad intersticial pulmonar, pero un 30% presenta manifestaciones extrapulmonares. Además de patología endocrinológica, es típico que pueda presentarse también con lesiones cutáneas y oculares. Asimismo puede haber afectación de hígado, bazo, ganglios linfáticos, corazón, sistema nervioso y huesos entre otros órganos³.

Metabolismo fosfocálcico

La asociación entre sarcoidosis e hipercalcemia se observa en un 5-10% de los casos⁴. Se debe a un aumento de la concentración de 1,25 (OH)₂ vitamina D₃ por la 1α hidroxilación extrarrenal de la vitamina D en los granulomas, aunque en

algunos pacientes puede contribuir una producción excesiva de proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP) y citocinas que reabsorben el hueso. La síntesis local de 1,25 (OH)₂ vitamina D₃ por los macrófagos activados por interferón gamma y la activación del receptor de vitamina D (VDR) en esas células constituye un sistema paracrino que activa mecanismos antibacterianos como parte de la acción normal de los macrófagos. La 1,25 (OH)₂ vitamina D₃ se encarga de incrementar la absorción intestinal de calcio y fosfato, aumentar el reclutamiento osteoclástico y resorción ósea, así como modular el aumento en la formación ósea por parte de los osteoblastos³.

Además de la hipercalcemia, la presencia de hipercalcemia es aún más frecuente ya que aparece en el 40-50% de los pacientes con sarcoidosis⁵. El mecanismo de la hipercalcemia es multifactorial, aunque probablemente se debe al aumento de la absorción de calcio, más el aumento de la resorción ósea.

La hipercalcemia suprime la PTH secretada por las glándulas paratiroides. La asociación de sarcoidosis e hiperparatiroidismo primario es excepcional⁶.

La elevación de calcio en suero puede conducir a complicaciones como pancreatitis, nefrocalcinosis, nefrolitiasis, insuficiencia renal e incluso la muerte⁷. La hipercalcemia sintomática en forma de deshidratación, diabetes insípida nefrogénica o alteración del nivel de conciencia es rara pero puede aparecer si no se instaura tratamiento.

Por otro lado, la alteración del metabolismo fosfocálcico puede dar lugar también a osteopenia y osteoporosis, a lo que se añade el efecto de los corticosteroides, tratamiento de elección en esta enfermedad. Por ello, la instauración de un tratamiento antirresortivo es fundamental en estos pacientes, siendo de primera elección los bifosfonatos para la prevención primaria y secundaria de la osteoporosis inducida por glucocorticoides.

Se debe advertir a los pacientes sobre la necesidad de minimizar la exposición a la luz solar, limitar la ingesta de alimentos ricos en vitamina D y beber abundantes líquidos. La prednisona con una dosis de 20-40 mg al día es el fármaco de elección y es altamente efectiva para restaurar la normocalcemia. Los corticosteroides reducen la absorción gastrointestinal de calcio e inhiben la actividad osteoclástica. Si la hipercalcemia no se resuelve con el tratamiento esteroideo, se deberá descartar hiperparatiroidismo primario³.

De segunda línea para el tratamiento de la hipercalcemia encontramos el ketoconazol, indicado cuando el tratamiento esteroideo no es eficaz o está contraindicado. Se trata de un antifúngico imidazólico que inhibe al citocromo P450 relacionado con la hidroxilación de la vitamina D⁸.

Eje hipotálamo-hipofisario

En alrededor del 5% de los pacientes con sarcoidosis existe clínica relacionada con la afectación del sistema nervioso⁹. No obstante, la afectación subclínica y no diagnosticada de neurosarcoidosis parece mucho mayor³.

La neurosarcoidosis en la región selar es rara; representa el 1% de los tumores selares. La sarcoidosis tiene predilección por los nervios craneales, el hipotálamo, la hipófisis

y su tallo, siendo la afectación hipotalámica la más frecuente. Estos pacientes experimentan grados variables de insuficiencia adenohipofisaria, asociada o no a diabetes insípida (DI). Las anomalías hormonales más frecuentes son el hipogonadismo hipogonadotropo (89%), la DI (65%) y la hiperprolactinemia (49%). La aparición de DI sin rasgos evidentes de trastorno hipofisario ha de alertar al endocrinólogo sobre la necesidad de descartar depósitos sarcoideos hipotalámicos, sobre todo cuando la resonancia magnética nuclear (RMN) muestra engrosamiento del tallo. También puede producir hipotiroidismo secundario, insuficiencia suprarrenal secundaria y déficit de hormona de crecimiento^{10,11}.

La RMN hipotálamo-hipofisaria con contraste puede ayudar a evaluar la respuesta al tratamiento³. En algunos casos el diagnóstico es dudoso, y se requiere biopsia de la lesión, ya que incluso pueden mimetizar tumores hipofisarios y presentarse con hemianopsia bitemporal¹². Un dato característico es que responden favorablemente a la terapia corticoidea.

Tiroides

La glándula tiroidea es una localización poco común de la enfermedad. La incidencia aproximada es del 4% en series de autopsias¹³. Afecta más a mujeres de edad media, sobre todo asociado a adenopatías periféricas e intratorácicas. Se ha descrito hipotiroidismo por infiltración extensa por granulomas. También se han descrito algunos casos de hipertiroidismo transitorio por inflamación de la glándula. Parece existir asociación entre sarcoidosis y enfermedad autoinmune tiroidea con una frecuencia del 17%¹⁴.

Entre los hallazgos ecográficos más significativos en pacientes con sarcoidosis, destacan nódulos dispersos (1-3 cm) con áreas hipoecoicas irregulares, que reflejan la formación de granulomas. Aunque el 4% de los cánceres de tiroides pueden inducir una reacción sarcoidea en la glándula tiroides, la sarcoidosis como enfermedad puede coexistir con cáncer papilar de tiroides, si bien la relación de causalidad sigue siendo incierta. Conocer esta asociación es importante en el diagnóstico diferencial de un nódulo tiroideo asociado a linfadenopatías en un paciente con sarcoidosis. Por lo tanto, los pacientes con sarcoidosis conocida que tienen adenopatías cervicales o nódulos tiroideos deben someterse a un examen citológico mediante punción-aspiración con aguja fina (PAAF)¹⁵.

No suele precisar tratamiento, a no ser que produzca síntomas compresivos, cuyo manejo requerirá cirugía, o cause hipotiroidismo, en cuyo caso estará indicado iniciar tratamiento sustitutivo.

Glándulas suprarrenales

La implicación de las glándulas suprarrenales es muy infrecuente en la sarcoidosis. La normofunción suprarrenal es habitual cuando se realiza test de estimulación con hormona corticotropa (ACTH), a excepción de los pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria por infiltración hipofisaria¹⁶. Cuando aparece abundante infiltración granulomatosa y el tejido glandular es reemplazado por fibrosis, es posible la aparición de insuficiencia suprarrenal e incluso de crisis

adrenal. La asociación de sarcoidosis y enfermedad de Addison también es inusual pero se ha descrito en la literatura¹⁷.

Sistema genitourinario

La afectación clínica del sistema genitourinario masculino es < 0,2% en pacientes diagnosticados pero se presenta en el 5% en las autopsias de estos pacientes¹⁸. Los granulomas no caseificantes aparecen sobre todo en epidídimo, testículos y glándula prostática, siendo casi siempre asintomáticos o produciendo un aumento indoloro del tamaño testicular, orquiepididimitis aguda o inflamación testicular. En las imágenes ecográficas podemos encontrar lesiones hipoecogénicas que se pueden confundir con tumores¹⁹. La terapia con glucocorticoides puede reducir las lesiones testiculares y mejorar la función gonadal.

El lugar de afectación del sistema genitourinario femenino más frecuente es el útero, produciendo alteraciones menstruales, sangrado menstrual en mujeres postmenopáusicas y sangrado asociado a erosiones del cérvix²⁰. La sarcoidosis en estas mujeres no suele dificultar conseguir el embarazo y que éste llegue a término. La terapia con glucocorticoides mejora la afectación uterina (tabla 1).

Histiocitosis de células de Langerhans

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una enfermedad que se caracteriza por una proliferación de células dendríticas (Langerhans) que pertenecen al sistema retículo-endotelial²¹. Son células maduras de origen monoclonal capaces de infiltrar uno o múltiples órganos dando lugar a una enfermedad sistémica²².

La prevalencia estimada es de uno a dos casos por millón de personas. Puede afectar a todos los grupos de edad, desde neonatos hasta adultos. Los pacientes pueden estar asintomáticos o presentar enfermedad pulmonar intersticial, rash cutáneo, infiltración ósea, linfadenopatías y otros²³.

Eje hipotálamo-hipofisario

Una de las localizaciones más típicas es el eje hipotálamo-hipofisario. La diabetes insípida es la enfermedad endocrinológica más frecuente en la HCL, que aparece en un 15-50% de los casos²².

En el estudio llevado a cabo por Kaltsas et al. sobre 12 pacientes con diagnóstico histológico de HCL, se realizó un seguimiento medio de 11,5 años tras el diagnóstico de DI. La edad media de diagnóstico de DI fue de 34 años. En 4 de los 12 pacientes, la DI fue el síntoma de presentación inicial de la enfermedad; en los otros ocho apareció de 1 a 20 años tras el diagnóstico de HCL, con una mediana de dos años²⁴.

Se ha descrito también afectación de la adenohipofisis, que puede ocurrir en un 5-20% de los casos, normalmente asociada al desarrollo de DI y a la radioterapia previa²². El déficit hormonal más frecuente después de la hormona anti-diurética (ADH) es el de la hormona de crecimiento (GH), con una latencia media de un año desde el diagnóstico²⁵. También se han descrito casos de hipogonadismo secundario²¹.

Tabla 1 Pruebas complementarias a solicitar al diagnóstico de sarcoidosis

Metabolismo fosfocálcico	Calcio, fósforo, albúmina, creatinina, PTH, 25-OH-vitamina D, orina 24 horas con excreción de calcio y aclaramiento de creatinina
Eje hipotálamo-hipofisario	GH, FSH, LH, TSH, ACTH, prolactina, IGF-1, testosterona, estradiol, T4 libre, cortisol plasmático Si sospecha de DI: iones en plasma y orina, osmolaridad en plasma y orina, balance hídrico, test de deshidratación
Pruebas de imagen	Densitometría ósea Si déficit hormonal hipofisario: RMN hipotálamo-hipofisaria Si clínica compatible con litiasis/pancreatitis: ecografía/TC abdominal Si nódulo tiroideo/bocio: ecografía/PAAF Si masa/crecimiento testicular: ecografía

ACTH: hormona corticotropa; DI: diabetes insípida; FSH: hormona folículo estimulante; GH: hormona de crecimiento; IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1; LH: hormona luteinizante; PAAF: punción-aspiración con aguja fina; PTH: hormona paratiroidea; RMN: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; TSH: hormona tirotrópica.

Nota: priorizar el calcio sérico y el estudio hipofisario si la clínica es compatible con déficit hormonal. Según resultados, valorar el intervalo de seguimiento de acuerdo a práctica clínica habitual.

Se debe considerar a la HCL en el diagnóstico diferencial de pacientes con DI aparentemente aislada y estos casos deben seguirse estrechamente por si aparecieran síntomas compatibles con HCL. En un estudio se encontró que el 15% de pacientes con una DI «aislada» tenían HCL²⁶.

Los pacientes con enfermedad multisistémica y afectación craneofacial, particularmente en el oído, ojo y cavidad oral, tienen un riesgo incrementado de desarrollar DI durante el curso de la enfermedad. Este riesgo aumenta cuando la enfermedad permanece activa por un largo periodo de tiempo o se reactiva²⁷.

En la RMN se puede observar pérdida de la refringencia posterior de la glándula hipofisaria, pero este hallazgo no es diagnóstico. La glándula se encuentra engrosada en más del 70% de los pacientes con DI y permanece engrosada en el 24% a los cinco años del diagnóstico²⁸. La glándula puede ser biopsiada para un diagnóstico definitivo, evitando su exéresis completa.

Una forma especial de HCL es la enfermedad de Hand-Schüller-Christian, que se presenta con la tríada de DI central, exoftalmia y enfermedad osteolítica²⁹.

Los pacientes con HCL y DI tienen un mayor riesgo de desarrollar diferentes formas de hipopituitarismo, por lo que se benefician de un seguimiento estrecho y prolongado para detectarlo y tratarlo.

Las alteraciones hormonales en la HCL no suelen responder al tratamiento sistémico de la enfermedad, por lo que suelen requerir tratamiento sustitutivo²⁴.

Tiroides

También puede existir infiltración de la glándula tiroides. Ésta se puede presentar como un nódulo solitario o un aumento del tamaño tiroideo en el contexto de un bocio multinodular. La mayoría de estos pacientes se encuentran eutiroideos³⁰. Se debe realizar un diagnóstico diferencial con el cáncer de tiroides y por ello está indicado realizar en estos pacientes un estudio citológico mediante PAAF, que suele demostrar infiltración por histiocitos con algunas células foliculares. Si la afectación es exclusivamente

Tabla 2 Pruebas complementarias a solicitar al diagnóstico de histiocitosis de células de Langerhans

Eje hipotálamo-hipofisario	GH, FSH, LH, TSH, ACTH, IGF-1, testosterona, estradiol, T4, cortisol plasmático
Si sospecha de DI	iones en plasma y orina, osmolaridad en plasma y orina. Balance hídrico. Realizar test de deshidratación
Pruebas de imagen	Si déficit hormonal hipofisario: RMN hipofisaria. Si nódulo tiroideo/bocio: ecografía-PAAF

ACTH: hormona corticotropa; DI: diabetes insípida; FSH: hormona folículo estimulante; GH: hormona de crecimiento; IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1; LH: hormona luteinizante; PAAF: punción-aspiración con aguja fina; RMN: resonancia magnética; T4: tetrayodotironina; TSH: hormona tirotrópica.

Nota: priorizar estudio de DI si sospecha clínica. De confirmarse es obligado solicitar perfil hipofisario. Según resultados, valorar intervalo de seguimiento de acuerdo a práctica clínica habitual.

tiroidea, la tiroidectomía puede suponer la curación de la enfermedad³¹.

Si existen síntomas compresivos está indicada la cirugía. En los pacientes con afectación sistémica, incluyendo afectación tiroidea, se plantearán distintos tratamientos como cirugía, radioterapia y quimioterapia²⁴ (tabla 2).

Hemocromatosis hereditaria

La hemocromatosis hereditaria (HH) es un trastorno genético caracterizado por una acumulación de hierro que provoca daño en múltiples tejidos³². Se han descrito hasta cinco tipos, todos ellos relacionados con mutaciones en el complejo hepcidina-ferroportina. El más frecuente es el tipo 1 y se debe a mutaciones del gen HFE, localizado

en el cromosoma 6, con una herencia autosómica recesiva. Afecta con más frecuencia a personas de ascendencia europea³³. Dependiendo del tipo de mutación, las manifestaciones varían desde solo alteraciones analíticas hasta una enfermedad multiorgánica en la que puede aparecer daño hepático, artritis, cardiomiopatía o alteraciones endocrínicas. Nos centraremos en estas últimas.

Páncreas

Los estudios clásicos más antiguos establecían la prevalencia de diabetes en los pacientes con HH en torno a un 40-63%³⁴. La combinación de diabetes junto con las alteraciones de la pigmentación de la piel hizo que clásicamente se denominara a esta enfermedad como «diabetes bronceada». Posteriormente con el descubrimiento de las alteraciones genéticas asociadas a la enfermedad, se ha podido llevar a cabo un diagnóstico y tratamiento más precoces de la misma, permitiendo una disminución de sus complicaciones, entre ellas la diabetes mellitus.

Así, en un estudio transversal realizado en pacientes con HH y mutación homocigota del gen HFE, que estima la prevalencia de alteraciones del metabolismo glucídico mediante el test de tolerancia oral de glucosa y de tolerancia intravenosa de glucosa, los autores encontraron una prevalencia de diabetes del 23% y de intolerancia a los hidratos de carbono del 30%. Esto indica una frecuencia mayor a la esperada de alteraciones del metabolismo glucídico antes del desarrollo de diabetes mellitus³⁵.

La patogénesis de la diabetes en la hemocromatosis no es del todo conocida, si bien se acepta que los mecanismos más relevantes son, por un lado, el daño oxidativo de la célula beta pancreática que lleva a cierta deficiencia de insulina y, por otro, la resistencia a la insulina debida al daño hepático que aparece a lo largo de la enfermedad. A todo ello se añade la presencia de obesidad y predisposición por antecedentes familiares³⁶.

Aunque la HH se asocia con mayor frecuencia a la diabetes tipo 2, existen casos raros de desarrollo tardío de diabetes tipo 1³⁷ (tabla 3).

Tabla 3 Pruebas complementarias a solicitar al diagnóstico en la hemocromatosis

Metabolismo glucídico	Glucemia basal, insulina, péptido C y hemoglobina glucosilada
Eje hipotálamo-hipofisario	LH, FSH, testosterona y estradiol
Tiroides	TSH y T4 libre
Metabolismo fosfocálcico	Calcio, fósforo, albúmina, creatinina, PTH, fosfatasa alcalina, 25-OH vitamina D
Pruebas de imagen	Densitometría ósea

FSH: hormona folículo estimulante; LH: hormona luteinizante; PTH: hormona paratiroidea; T4: tetrayodotironina; TSH: hormona tirotrópica.

Nota: Priorizar el estudio del metabolismo glucídico y el eje gonadal. Según resultados, valorar intervalo de seguimiento de acuerdo a práctica clínica habitual.

La flebotomía es el tratamiento *gold standard* de cualquier forma de HH, y éste tiene un impacto variable en el control de la diabetes. En general, los individuos con HH que aún no tienen complicaciones mejoran la capacidad de secretar insulina y mejoran la tolerancia a la glucosa. Sin embargo, los pacientes con HH evolucionada con cirrosis y diabetes mellitus no presentan tal mejoría³⁸.

Hipófisis

La endocrinopatía no diabética más frecuente los pacientes con HH es el hipogonadismo. La afectación se localiza a nivel de la glándula pituitaria, donde los depósitos de hierro afectan preferentemente a las células gonadotropas adenohipofisarias, llevando a su disfunción y a una secreción hormonal alterada³⁹. Las series más antiguas, antes del descubrimiento del diagnóstico genético de HH, reportaban una prevalencia de hipogonadismo que variaba desde el 10 al 100% de los casos⁴⁰.

En el mayor estudio prospectivo de hipogonadismo realizado en pacientes con HH, McDermott et al. siguieron a 191 pacientes con hemocromatosis (144 hombres y 47 mujeres) desde 1983 a 2005. El estudio encontró una prevalencia de hipogonadismo del 6,4% en hombres y 5,2% mujeres. Al comparar pacientes con HH e hipogonadismo con individuos eugonádicos, el primer grupo mostró una mayor prevalencia de siderosis y cirrosis hepática, así como niveles de ferritina > 1.500 ng/mL y una tendencia a una mayor proporción de diabetes, lo cual sugiere que en pacientes con HH tipo 1, el estado hipogonádico puede considerarse un signo de enfermedad avanzada⁴¹.

Por otra parte, aunque el hipogonadismo en mujeres con HH ha sido menos estudiado, parece que la prevalencia es menor que en los varones probablemente por la menor acumulación de hierro debido a las pérdidas menstruales³⁶.

Respecto al tratamiento, curiosamente se ha descrito que la función gonadal de estos pacientes puede mejorar o normalizarse si se instaura una terapia de forma precoz. Por tanto, tras normalizar las reservas de hierro, debe realizarse la sustitución hormonal, sabiendo que la función de las células gonadotropas puede tardar varios meses en recuperarse⁴².

Del mismo modo, se ha descrito depósito de hierro en células somatotropas, lactotropas, corticotropas y tirotropas, pero el acúmulo del mismo parece ser más pronunciado en las gonadotropas que en el resto³⁹. En general, el panhipopituitarismo es relativamente raro en estos pacientes⁴². Los test funcionales para evaluar los ejes hormonales que se han realizado en diversos estudios han resultado poco concluyentes, especialmente los relacionados con la secreción de GH. La secreción de ACTH y hormona tirotrópica (TSH) se encuentra habitualmente bien preservada. Con todo, se requieren más estudios que evalúen de manera más precisa estos ejes hormonales mediante test funcionales en pacientes con HH³⁶.

Tiroides

Es bien conocido que el hierro también se deposita en la glándula tiroides de estos pacientes³⁹. No obstante, las alteraciones tiroideas son muy infrecuentes. Se han descrito

algunos casos tanto de hipotiroidismo como de hipertiroidismo primario en pacientes con HH, sin embargo son poco frecuentes y aparecen en pacientes con cirrosis hepática y/o otras alteraciones endocrinológicas en el estadio final de la enfermedad³⁶.

Glándulas suprarrenales

En las glándulas suprarrenales el hierro se puede acumular predominantemente en la zona glomerulosa, donde se secreta aldosterona, respetando por lo general la zona fasciculada y la reticular³⁹. La función glucocorticoidea está preservada en prácticamente todos los pacientes con HH y aunque puede existir una importante acumulación de hierro en la zona glomerular, el déficit de mineralocorticoides sólo se ha descrito de manera excepcional en la literatura³⁶.

Metabolismo fosfocálcico

Las alteraciones óseas en la HH son bastante frecuentes pero su patogénesis no es bien conocida. Se ha descrito depósito de hierro en las glándulas paratiroides, si bien el déficit de PTH es bastante infrecuente⁴³.

Varios estudios han demostrado una mayor prevalencia de osteoporosis en los pacientes con HH, que se estima en torno al 25-34%, y de osteopenia, con una prevalencia mayor en torno a un 40-79%⁴⁴. La densidad mineral ósea parece correlacionarse con el grado de sobrecarga férrica y además empeora si asocia hipogonadismo³⁶. En estos casos, la disminución de la densidad mineral ósea parece ser más pronunciada a nivel de la cabeza femoral que en la columna lumbar, lo que puede indicar una mayor afectación del hueso cortical que trabecular⁴⁵.

Estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado toxicidad directa del hierro en los osteoblastos. Además, la acumulación de hierro parece inhibir el crecimiento de los cristales de hidroxiapatita en el hueso⁴⁶. A esto se añade que el estado de hipogonadismo también predispone a la pérdida de masa ósea. Estas alteraciones pueden mejorar si se establece un tratamiento precoz con flebotomías³⁷.

Amiloidosis sistémica

La amiloidosis engloba a un grupo de enfermedades que se caracterizan por el depósito progresivo de una sustancia proteinácea insoluble en el espacio extracelular de varios órganos y tejidos⁴⁷. Este proceso se asocia a la alteración de la arquitectura celular y a la disfunción orgánica, produciendo desde alteraciones asintomáticas hasta la muerte. Más de 25 tipos de proteínas se han identificado como los agentes causales de las enfermedades amiloidóticas. Característicamente captan la tinción de rojo Congo y tienen birrefringencia verde manzana al ser visualizados en el microscopio de luz polarizada⁴⁸.

Existen dos grupos: la amiloidosis sistémica, en la que se produce proteína amiloidea en un sitio distante al depósito y a la afectación orgánica; y la amiloidosis local, en la que la producción y el depósito de proteína amiloidea ocurre en el mismo tejido. Este último grupo se refiere a enfermedades generalmente asociadas a la edad, como por ejemplo,

la enfermedad de Alzheimer y la diabetes tipo 2, donde los depósitos de proteína amiloide se encuentran en las neuronas y en las células β -pancreáticas, respectivamente⁴⁹. La amiloidosis AL, que suele ocurrir en asociación con cualquier discrasia de célula B, es el tipo de amiloidosis sistémica más frecuente, con una incidencia aproximada de 0,8 casos por 100.000 personas-año⁵⁰. El segundo tipo de amiloidosis sistémica más frecuente es la amiloidosis AA, que suele ser una complicación de enfermedades crónicas inflamatorias como la tuberculosis, la osteomielitis crónica, las bronquiectasias, las enfermedades del tejido conectivo y algunas neoplasias⁵¹. Las otras dos formas de amiloidosis sistémica son la amiloidosis hereditaria y la amiloidosis asociada a diálisis⁵².

Los órganos más afectados en la amiloidosis sistémica son el hígado, los riñones, el bazo, el corazón y el tracto gastrointestinal, pero también se pueden afectar otros órganos. La sustancia amiloide también puede infiltrar las glándulas endocrinas, pero no siempre significa que produzca disfunción de las mismas.

Hipófisis

La afectación hipofisaria en la amiloidosis sistémica no está bien estudiada. El depósito de amiloide en la glándula hipofisaria está relacionado con la edad, ya que más del 80% de pacientes mayores de 80 años tiene depósitos de amiloide en la hipófisis. Normalmente la función hormonal de la glándula está intacta en los pacientes con amiloidosis sistémica, si bien es cierto que se han reportado casos de hipopituitarismo^{53,54}. El depósito de amiloide también ocurre en los adenomas hipofisarios tanto funcionantes (productores de prolactina y de hormona de crecimiento) como en no funcionantes^{55,56}. En la RMN hipofisaria se puede observar una glándula hipointensa tanto en las imágenes ponderadas en T1 como en T2, constituyendo una característica típica de los depósitos de amiloide a nivel hipofisario^{53,54}.

Tiroides

El depósito de amiloide en la glándula tiroidea se observa en el 30-80% de los pacientes con amiloidosis sistémica. El bocio amiloide, que se define como una infiltración de la glándula tiroidea en tal cantidad que produce clínicamente un aumento del tamaño de la glándula, es mucho más raro.

El bocio amiloide se caracteriza por un crecimiento gradual, indoloro, difuso y firme de la glándula tiroidea. Es posible que produzca síntomas compresivos como disfagia, disnea o disfonía. Es de consistencia firme y, junto al rápido crecimiento, puede confundirse con una lesión maligna. Además, pueden existir adenopatías locorregionales, lo que podría aumentar esta sospecha. Se debe realizar PAAF ante la sospecha de malignidad. En casos excepcionales, la infiltración tiroidea puede ser la primera manifestación de amiloidosis sistémica^{57,58}.

Ozdemir et al. recogen los casos recogidos en la literatura de la función tiroidea de un total de 149 pacientes con bocio amiloide. La función tiroidea se encontraba alterada en un 34% de los mismos, siendo la alteración más frecuente el hipotiroidismo (14,8%), seguido del hipertiroidismo (4,7%),

la tiroiditis subaguda (4%) y síndrome eutiroideo enfermo (11,4%)⁴⁹.

Se han descrito varios patrones ecográficos en los pacientes con afectación tiroidea por amiloidosis. El hallazgo más común es el aumento de tamaño uni o bilateral del tiroides junto con un aumento de la ecogenicidad⁵⁹. El depósito amiloide también se puede visualizar como múltiples lesiones sólidas hiper o hipoecoicas, quistes o nódulos⁶⁰. La ecogenicidad puede ser homogénea o heterogénea. Los hallazgos en tomografía computarizada (TC) o RMN no están bien definidos. Se ha descrito tanto una disminución como un aumento de la atenuación en la TC, así como una baja intensidad en la RMN⁶¹.

La PAAF es un método seguro para el diagnóstico de infiltración amiloidea tiroidea⁶². No obstante, no siempre es posible demostrar material amiloide debido a que su depósito puede ser focal dentro de la glándula. En el examen citológico se puede observar material extracelular con una apariencia espesa y cerosa mezclado con células foliculares de aspecto benigno⁶³.

El tratamiento etiológico de la enfermedad asociada puede mejorar la afectación tiroidea. Lógicamente el tratamiento quirúrgico es inevitable cuando se producen síntomas compresivos o el paciente prefiere intervenir por razones estéticas. Se debe tener en cuenta el aumento del riesgo de sangrado en la cirugía por el depósito en pequeñas venas y las alteraciones de la coagulación que pueden aparecer en estos pacientes.

Glándulas suprarrenales

Las glándulas suprarrenales también se pueden encontrar infiltradas en la amiloidosis sistémica. Sin embargo, no suelen existir síntomas compatibles con déficit de cortisol ya que para ello se requiere una amplia destrucción de la corteza suprarrenal⁶⁴. No obstante, aunque no produzca síntomas, sí se ha descrito una baja respuesta de cortisol al estímulo con hormona corticotropa (ACTH)⁶⁵. Varios estudios sobre la función del eje adrenal de estos pacientes han demostrado que la mitad de los pacientes sin clínica compatible con insuficiencia suprarrenal tienen una menor respuesta a los tests de estimulación. Incluso existen cuatro casos descritos de muerte por crisis addisoniana, en cuyo estudio *postmórtem* se demostró depósito de amiloide en las glándulas suprarrenales⁶⁶. Con base en los estudios publicados, queda patente la importancia de evaluar este eje hormonal. Es recomendable realizar un test de estimulación con ACTH para determinar la reserva adrenal, teniendo presente que una respuesta subóptima de cortisol a la estimulación con ACTH puede ser secundaria a un bajo nivel de globulina fijadora de cortisol causada por una fuerte proteinuria. En tales casos, son obligatorias las determinaciones de ACTH y renina para excluir insuficiencia suprarrenal primaria.

Gónadas

En las mujeres, los casos reportados sobre depósito de amiloide en los ovarios son extremadamente raros⁶⁷. Sin embargo, sí se ha descrito depósito de amiloide en los testículos asociado en algunos casos a azoospermia e hipogo-

Tabla 4 Pruebas complementarias a solicitar al diagnóstico en la amiloidosis

Tiroides	TSH y T4 libre
Glándulas suprarrenales	ACTH, cortisol plasmático basal, test de estimulación con 1-24 ACTH
Gónadas	Si síntomas de hipogonadismo (varones): FSH, LH, testosterona
Pruebas de imagen	Si crecimiento tiroideo/nódulos: ecografía/PAAF Si alteración función suprarrenal: TC/RMN abdominal

ACTH: hormona corticotropa; FSH: hormona folículo estimulante; LH: hormona luteinizante; PAAF: punción-aspiración con aguja fina; RMN: resonancia magnética; T4: tetrayodotironina; TC: tomografía computarizada; TSH: hormona tirotrópica.

Nota: priorizar el eje adrenal. Según resultados, valorar intervalo de seguimiento de acuerdo a práctica clínica habitual.

nadismo hipergonadotropo, tanto en la amiloidosis AA como AL⁶⁸. Un estudio incluso evaluó la biopsia testicular como herramienta para el diagnóstico de amiloidosis sistémica en pacientes con amiloidosis renal ya confirmada y la consideró como un método válido más sensible que la biopsia rectal⁶⁹ (tabla 4).

Conclusiones

Es importante conocer estas entidades ya que, aunque no sean muy frecuentes, se asocian con una gran cantidad de alteraciones endocrinológicas. En cada una de ellas es fundamental el diagnóstico precoz y tratamiento de los déficits hormonales más prevalentes. Además, es posible que la endocrinopatía constituya el debut de la enfermedad, lo que supone un reto diagnóstico. Por lo expuesto con anterioridad, el endocrinólogo debe posicionarse como una de las partes fundamentales del manejo multidisciplinar de estos pacientes.

Como posibles limitaciones de esta revisión encontramos que algunos artículos expuestos son antiguos y con escaso número de participantes dada la baja prevalencia de estas enfermedades. En el futuro se necesitarán más estudios para entender con mayor profundidad el papel patogénico de éstas y de otras enfermedades infiltrativas en los diversos trastornos endocrinológicos.

Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Sharma OP, Badr A. Sarcoidosis: diagnosis and the role of newer diagnostic modalities.

- ties. *Clin Pulm Med.* 1994;1(1):18–26, https://journals.lww.com/clinpulm/Fulltext/1994/01000/Sarcoidosis...Diagnosis,_Staging,_and_the_Role_of.4.aspx.
2. Ungprasert P, Carmona EM, Utz JP, Ryu JH, Crowson CS, Matteson EL. Epidemiology of sarcoidosis 1946–2013: a population-based study. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(2):183–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.10.024>.
3. Porter N, Beynon HL, Randeve HS. Endocrine and reproductive manifestations of sarcoidosis. *QJM.* 2003;96(8):553–61, <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcg103>.
4. DeRemee RA, Lufkin EG, Rohrbach MS. Serum angiotensin-converting enzyme activity. Its use in the evaluation and management of hypercalcemia associated with sarcoidosis. *Arch Intern Med.* 1985;145(4):677–9, <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.145.4.677>.
5. Sharma OP. Vitamin D, calcium, and sarcoidosis. *Chest.* 1996;109(2):535–9, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.109.2.535>.
6. Tomita A. Primary hyperparathyroidism associated with sarcoidosis. *Nihon Rinsho.* 1995;53(4):949–52.
7. Sinha RN, Fraser WD, Casson IF. Long-term management of hypercalcaemia in chronically active sarcoidosis. *J R Soc Med.* 1997;90(3):156–7, <http://dx.doi.org/10.1177/014107689709000311>.
8. Conron M, Young C, Beynon HL. Calcium metabolism in sarcoidosis and its clinical implications. *Rheumatology.* 2000;39(7):707–13, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/39.7.707>.
9. Stern BJ, Krumholz A, Johns C, Scott P, Nissim J. Sarcoidosis and its neurological manifestations. *Arch Neurol.* 1985;42(9):909–17, <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.1985.04060080095022>.
10. Pekic S, Popovic V. Diagnosis of endocrine disease: expanding the cause of hypopituitarism. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(6):R269–82, <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-16-1065>.
11. Anthony J, Esper GJ, Ioachimescu A. Hypothalamic-pituitary sarcoidosis with vision loss and hypopituitarism: case series and literature review. *Pituitary.* 2016;19(1):19–29, <http://dx.doi.org/10.1007/s11102-015-0678-x>.
12. Randeve HS, Davison R, Chamoun V, Bouloux PMG. Isolated neurosarcoidosis - a diagnostic enigma: case report and discussion. *Endocrine.* 2002;17(3):241–7, <http://dx.doi.org/10.1385/ENDO:17:3:241>.
13. Mayock RL, Bertrand P, Morrison CE, Scott JH. Manifestations of sarcoidosis: analysis of 145 patients, with a review of nine series selected from the literature. *Am J Med.* 1963;35:67–89, [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(63\)90165-7](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(63)90165-7).
14. Papadopoulos KI, Hörnblad Y, Liljebladh H, Hallengren B. High frequency of endocrine autoimmunity in patients with sarcoidosis. *Eur J Endocrinol.* 1996;134(3):331–6, <http://dx.doi.org/10.1530/eje.0.1340331>.
15. Okuma H, Hashimoto K, Wang X, Ohkiba N, Murooka N, Akizuki N, et al. Systemic sarcoidosis with thyroid involvement. *Intern Med.* 2017;56(16):2181–6, <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.8324-16>.
16. Vesely DL, Maldonado A, Levey GS. Partial hypopituitarism and possible hypothalamic involvement in sarcoidosis: report of a case and review of the literature. *Am J Med.* 1977;62(3):425–31, [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(77\)90842-7](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(77)90842-7).
17. Karlsh AJ, MacGregor GA. Sarcoidosis, thyroiditis and Addison's disease. *Lancet.* 1970;2(7668):330–3, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(70\)92871-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(70)92871-0).
18. Turk CO, Schacht M, Ross L. Diagnosis and management of testicular sarcoidosis. *J Urol.* 1986;135(2):380–1, [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)45648-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347(17)45648-5).
19. Metcalfe MS, Rees Y, Morgan P, O'Reilly K, Sandhu DPS. Sarcoidosis presenting as a testicular mass. *Br J Urol.* 1998;82(5):769–70, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1464-410x.1998.00776.x>.
20. DiCarlo FJ Jr, DiCarlo JP, Robboy SJ, Lyons MM. Sarcoidosis of the uterus. *Arch Pathol Lab Med.* 1989;113(8):941–3.
21. Willman CL, Busque L, Griffith BB, Favara BE, McClain KL, Duncan MH, et al. Langerhans'-cell histiocytosis (histiocytosis x) - a clonal proliferative disease. *N Engl J Med.* 1994;331(3):154–60, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199407213310303>.
22. Dunger DB, Broadbent V, Yeoman E, Seckl JR, Lightman SL, Grant DB, et al. The frequency and natural history of diabetes insipidus in children with Langerhans-cell histiocytosis. *N Engl J Med.* 1989;321(17):1157–62, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198910263211704>.
23. Munir A, Leech N, Windebank K, McLelland J, Jones GL, Mitra D, et al. Langerhans cell histiocytosis: a multisystem disorder. *J R Coll Physicians Edinb.* 2012;42(4):311–3, <http://dx.doi.org/10.4997/JRCPE.2012.406>.
24. Kaltsas GA, Powles TB, Evanson J, Plowman PN, Drinkwater JE, Jenkins PJ, et al. Hypothalamic-pituitary abnormalities in adult patients with Langerhans cell histiocytosis: clinical, endocrinological, and radiological features and response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(4):1370–6, <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.85.4.6501>.
25. Prosch H, Grois N, Prayer D, Waldhauser F, Steiner M, Minkov M, et al. Central diabetes insipidus as presenting symptom of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;43(5):594–9, <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.20102>.
26. Donadieu J, Rolon MA, Thomas C, Brugieres L, Plantaz D, Emile JF, et al. Endocrine involvement in pediatric-onset Langerhans' cell histiocytosis: a population-based study. *J Pediatr.* 2004;144(3):344–50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2003.12.030>.
27. Grois N, Pötschger U, Prosch H, Minkov M, Arico M, Braier J, et al. Risk factors for diabetes insipidus in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;46(2):228–33, <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.20425>.
28. Grois N, Prayer D, Prosch H, Minkov M, Pötschger U, Gardner H. Course and clinical impact of magnetic resonance imaging findings in diabetes insipidus associated with Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;43(1):59–65, <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.20003>.
29. Bhargava D, Bhargava K, Hazarey V, Ganvir SM. Hand-Schüller-Christian disease. *Indian J Dent Res.* 2012;23(6):830–2, <http://dx.doi.org/10.4103/0970-9290.111273>.
30. Kitahama S, Iitaka M, Shimizu T, Serizawa N, Fukasawa N, Miura S, et al. Thyroid involvement by malignant histiocytosis of Langerhans' cell type. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;45(3):357–63, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2265.1996.8020819.x>.
31. Behrens RJ, Levi AW, Westra WH, Dutta D, Cooper DS. Langerhans cell histiocytosis of the thyroid: a report of two cases and review of the literature. *Thyroid.* 2001;11(7):697–705, <http://dx.doi.org/10.1089/105072501750362781>.
32. Adams PC, Barton JC. Haemochromatosis. *Lancet.* 2007;370(9602):1855–60, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61782-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61782-6).
33. Olynyk JK, Trinder D, Ramm GA, Britton RS, Bacon BR. Hereditary hemochromatosis in the post-HFE era. *Hepatology.* 2008;48(3):991–1001, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.22507>.
34. Capell P. Case study: hemochromatosis in type 2 diabetes. *Clin Diabetes.* 2004;22(2):101–2.
35. McClain DA, Abraham D, Rogers J, Brady R, Gault P, Ajioka R, et al. High prevalence of abnormal glucose homeostasis secondary to decreased insulin secretion in individuals with hereditary haemochromatosis. *Diabetologia.* 2006;49(7):1661–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-006-0200-0>.

36. Pelusi C, Gasparini DI, Bianchi N, Pasquali R. Endocrine dysfunction in hereditary hemochromatosis. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(8):837–47, <http://dx.doi.org/10.1007/s40618-016-0451-7>.
37. Ellervik C, Mandrup-Poulsen T, Nordestgaard BG, Larsen LE, Appleyard M, Frandsen M, et al. Prevalence of hereditary haemochromatosis in late-onset type 1 diabetes mellitus: a retrospective study. *Lancet.* 2001;358(9291):1405–9, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06526-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06526-6).
38. Hatunic M, Finucane F, Norris S, Pacini G, Nolan J. Glucose metabolism after normalization of markers of iron overload by venesection in subjects with hereditary hemochromatosis. *Metabolism.* 2010;59:1811–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2010.06.005>.
39. Bergeron C, Kovacs K. Pituitary siderosis. A histologic, immunocytologic, and ultrastructural study. *Am J Pathol.* 1978;93(2):295–309.
40. McNeil LW, McKee LC, Lorber D, Rabin D. The endocrine manifestations of hemochromatosis. *Am J Med Sci.* 1983;285(3):7–13, <http://dx.doi.org/10.1097/00000441-198305000-00002>.
41. McDermott JH, Walsh CH. Hypogonadism in hereditary hemochromatosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(4):2451–5, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-0980>.
42. Kelly TM, Edwards CQ, Meikle AW, Kushner JP. Hypogonadism in hemochromatosis: reversal with iron depletion. *Ann Intern Med.* 1984;101(5):629–32, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-101-5-629>.
43. Hempenius LM, Van Dam PS, Marx JJ, Koppeschaar HP. Mineralocorticoid status and endocrine dysfunction in severe hemochromatosis. *J Endocrinol Invest.* 1999;22(5):369–76, <http://dx.doi.org/10.1007/BF03343575>.
44. Guggenbuhl P, Deugnier Y, Boisdet JF, Rolland Y, Perdriger A, Pawlotsky Y, et al. Bone mineral density in men with genetic hemochromatosis and HFE gene mutation. *Osteoporos Int.* 2005;16(12):1809–14, <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-005-1934-0>.
45. Valenti L, Varenna M, Fracanzani AL, Rossi V, Fargion S, Sinigaglia L. Association between iron overload and osteoporosis in patients with hereditary hemochromatosis. *Osteoporos Int.* 2009;20(4):549–55, <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-008-0701-4>.
46. Yamasaki K, Hagiwara H. Excess iron inhibits osteoblast metabolism. *Toxicol Lett.* 2009;191(2–3):211–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.08.023>.
47. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med.* 2003;349(6):583–96, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra023144>.
48. Sunde M, Serpell LC, Bartlam M, Fraser PE, Pepys MB, Blake CC. Common core structure of amyloid fibrils by synchrotron X-ray diffraction. *J Mol Biol.* 1997;273(3):729–39, <http://dx.doi.org/10.1006/jmbi.1997.1348>.
49. Ozdemir D, Dagdelen S, Erbas T. Endocrine involvement in system amyloidosis. *Endocr Pract.* 2010;16(6):1056–63, <http://dx.doi.org/10.4158/EP10095.RA>.
50. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol.* 1995;32(1):45–59, <http://europepmc.org/abstract/MED/7878478>.
51. Röcken C, Shakespeare A. Pathology, diagnosis and pathogenesis of AA amyloidosis. *Virchows Arch.* 2002;440(2):111–22, <http://dx.doi.org/10.1007/s00428-001-0582-9>.
52. Benson MD. The hereditary amyloidoses. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003;17(6):909–27, <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2003.09.001>.
53. Verbeke N, Pirson N, Devresse A, Furnica R, Duprez T, Maiter D. Anterior hypopituitarism in a patient with amyloidosis secondary to Crohn's disease: A case report. *J Med Case Rep.* 2018;12(1):17417413, <http://dx.doi.org/10.1186/s13256-018-1719-7>.
54. Ozdemir D, Dagdelen S, Erbas T, Sokmensuer C, Erbas B, Cila A. Amyloid goiter and hypopituitarism in a patient with systemic amyloidosis. *Amyloid.* 2011;18(1):32–4, <http://dx.doi.org/10.3109/13506129.2010.545961>.
55. Röcken C, Saeger W, Fleege J, Linke R. Interstitial amyloid deposits in the pituitary gland: morphometry, immunohistochemistry, and correlation to diseases. *Arch Pathol Lab Med.* 1995;119(11):1055–60.
56. Saitoh Y, Mori H, Matsumoto K, Ushio Y, Hayakawa T, Mori S, et al. Accumulation of amyloid in pituitary adenomas. *Acta Neuropathol.* 1985;68(2):87–92, <http://dx.doi.org/10.1007/BF00688628>.
57. Villa F, Dionigi G, Tanda ML, Rovera F, Boni L. Amyloid goiter. *Int J Surg.* 2008;6 Suppl 1:S16–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijssu.2008.12.025>.
58. D'Antonio A, Franco R, Sparano L, Terzi G, Pettinato G. Amyloid goiter: the first evidence in secondary amyloidosis. Report of five cases and review of literature. *Adv Clin Path.* 2000;4(2):99–106, <http://europepmc.org/abstract/MED/11082224>.
59. El-Reshaid K, Al-Tamami M, Johny KV, Madda JP, Hakim A. Amyloidosis of the thyroid gland: role of ultrasonography. *J Clin Ultrasound.* 1994;22(4):239–44, <http://dx.doi.org/10.1002/jcu.1870220405>.
60. Kavukçu S, Türkmen M, Eroğlu Y, Canda T, Yörükoğlu K, Iğci E, et al. Renal, gastric and thyroidal amyloidosis due to familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol.* 1997;11(2):210–2, <http://dx.doi.org/10.1007/s004670050263>.
61. Hatabu H, Iida Y, Kasagi K, Yamamoto K, Hidaka A, Tatsumi H, et al. Amyloid goiter: radiologic findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1990;155(1):193–4, <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.155.1.2112846>.
62. Ertürk Ş, Duman N, Ateş K, Ekinci C, Erbay B, Karatan O, et al. Amyloid deposition in the thyroid gland in patients with amyloidosis: an incidence study with fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10(8):1473, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/10.8.1473a>.
63. Yaeger KA, Hysell C, Bishop Pitman M. Amyloid goiter. *Diagn Cytopathol.* 2010;38(10):742–3, <http://dx.doi.org/10.1002/dc.21250>.
64. Keven K, Oztas E, Aksoy H, Duman N, Erbay B, Ertürk S. Polyglandular endocrine failure in a patient with amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(6):1–4, <http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.2001.29295>.
65. Arik N, Tasdemir I, Karaaslan Y, Yasavul U, Turgan C, Caglar S. Subclinical adrenocortical insufficiency in renal amyloidosis. *Nephron.* 1990;56(3):246–8, <http://dx.doi.org/10.1159/000186148>.
66. Danby P, Harris KPG, Williams B, Feehally J, Walls J. Adrenal dysfunction in patients with renal amyloid. *Q J Med.* 1990;76(3):915–22, <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.qjmed.a068494>.
67. Troussard X, Hurault de Ligny B, Gallet B, Ganeval D, Mandard JC, Ryckelynck JP, et al. Massive systemic amyloidosis associated with light-chain deposition disease. *Nephron.* 1989;52(2):139–43, <http://dx.doi.org/10.1159/000185616>.
68. Handelsman DJ, Yue DK, Turtle JR. Hypogonadism and massive testicular infiltration due to amyloidosis. *J Urol.* 1983;129(3):610–2, [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)52258-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347(17)52258-2).
69. Özdemir BH, Özdemir OG, Özdemir FN, Özdemir AI. Value of testis biopsy in the diagnosis of systemic amyloidosis. *Urology.* 2002;59(2):201–5, [http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295\(01\)01510-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295(01)01510-2).