

## Notas clínicas

### CYSTIC FIBROSIS, GOITER AND HYPERTHYROIDISM

Thyroid gland enlargement due to amyloid infiltration, known as amyloid goitre, is a rare clinic entity. In most reported cases, patients' thyroid function is normal; less frequent is the presentation with thyroid hypofunction, and exceedingly rare is its association with thyroid hyperfunction. We hereby report a case of amyloid goitre and primary hyperthyroidism, due to systemic amyloidosis, in a patient with cystic fibrosis, without compressive symptoms. Then, we provide a brief review of this entity and its therapeutic management.

*Key words:* Goitre. Hyperthyroidism. Amyloidosis. Cystic fibrosis. Iodine.

## Fibrosis quística, bocio e hipertiroidismo

ARTEMIO VELASCO MORALES<sup>a</sup>, MANUEL LUQUE-RAMÍREZ<sup>a</sup>, LUIS DOMÍNGUEZ<sup>b</sup>, GRACIANO SÁNCHEZ DE PACO<sup>a</sup>, TERESA REINA DURÁN<sup>c</sup> Y ANTONIO GÓMEZ-PAN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. España.*

<sup>b</sup>*Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. España.*

<sup>c</sup>*Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. España.*

El aumento de tamaño de la glándula tiroidea por depósito de material amiloide, conocido como bocio amiloide, es una rara entidad clínica. En la mayoría de los casos publicados, los pacientes presentan una función tiroidea normal; menos frecuente es la presencia de hipofunción tiroidea, y aún más infrecuente la asociación con hiperfunción tiroidea. Comunicamos un caso de bocio amiloide e hipertiroidismo primario, secundario a amiloidosis sistémica, en un paciente con fibrosis quística, sin síntomas compresivos y clínica de hiperfunción tiroidea. A continuación, realizamos una breve revisión de este proceso y su tratamiento.

*Palabras clave:* Bocio. Hipertiroidismo. Amiloidosis. Fibrosis quística. Yodo.

## INTRODUCCIÓN

La amiloidosis es una enfermedad caracterizada por el depósito de material fibrilar amorfo (amiloide) de forma localizada o sistémica en varios órganos o tejidos corporales<sup>1-3</sup>. Las dos formas principales de amiloidosis sistémica son la amiloidosis primaria (AL) y la secundaria o reactiva (AA) que se pueden presentar con una amplia variedad de signos y síntomas sistémicos dependiendo del órgano afectado: proteinuria, edema, hepatoesplenomegalia, insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome del túnel del carpo, etc.<sup>1-3</sup>.

La AA acompaña a diversas alteraciones inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la tuberculosis, las bronquiectasias, la osteomielitis, la fiebre mediterránea familiar o la fibrosis quística<sup>1,2</sup>. El proceso inflamatorio crónico conduce a un aumento de la producción hepática del reactante de fase aguda amiloide A, que es degradado por macrófagos circulantes a pequeños fragmentos que son depositados como fibrillas en los tejidos<sup>1,2</sup>.

La AL se debe al depósito tisular de diferentes fragmentos de cadenas polipeptídicas ligeras (kappa o lambda). Las dos enferme-

Correspondencia: Dr. M. Luque Ramírez.  
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de La Princesa.  
Diego de León, 62. 28006 Madrid. España.  
Correo electrónico: manu\_luque@eresmas.com; manuluque@gmail.com

Manuscrito recibido el 9-1-2006 y aceptado para su publicación el 12-7-2006.

dades principalmente asociadas a la AL son el mieloma múltiple y la macroglobulinemia de Waldenström, enfermedades malignas de las células plasmáticas o linfoplásmicas, respectivamente<sup>1</sup>.

El primer caso de bocio amiloide fue descrito en 1858 por Beckmann, aunque realmente el primer paciente comunicado data de 1855<sup>4</sup>. En 1904, Von Eisenberg<sup>5</sup> introdujo el término “bocio amiloide”. Se trata de una entidad poco frecuente. En la mayoría de las presentaciones cursa con función tiroidea normal, aunque se han descrito casos tanto con hipofunción como con hiperfunción. La citología tras punción-aspiración con aguja fina (PAAF) se considera una técnica útil para hacer el diagnóstico definitivo, desde las primeras dos descripciones citológicas de 1981 publicadas por Gharib y Goellner<sup>6</sup>. A continuación presentamos a un paciente con bocio amiloide e hiperfunción tiroidea.

## CASO CLÍNICO

Varón de 43 años con antecedentes personales de fibrosis quística (genotipo R334W/1609 del CA) con afección pulmonar grave, afección pancreática e insuficiencia renal crónica terminal secundaria a amiloidosis renal.

Refería bocio progresivo de 2 años de evolución (fig. 1) con síntomas compatibles con hipertiroidismo primario (irritabilidad, pérdida de peso y aumento en el número de deposiciones) en los últimos 9 meses. Al examen físico presentaba bocio de grado IV y consistencia firme no doloroso. Se procedió a realizar exámenes complementarios en los que se observó hiperfunción tiroidea: TSH, 0,01  $\mu$ U/ml (0,35-4,94  $\mu$ U/ml); T<sub>4</sub>L, 2,17 ng/dl (0,70-1,48 ng/dl); anticuerpos anti-tiroglobulina y antiperoxidasa negativos; en la ecografía tiroidea, aumento difuso del tamaño glandular y ecogenicidad aumentada; en la gammagrafía con <sup>99</sup>Tc, bocio difuso heterogéneo sin alteraciones focales (fig. 2). Ante los antecedentes del paciente y con la sospecha diagnóstica de bocio amiloide, se realizó PAAF, que obtuvo un resultado citológico en el que se observaba fondo hemático con escasa celularidad epitelial folicular, grandes depósitos de tejido graso maduro, tinción con rojo Congo positiva y birrefringencia verde manzana con microscopio de luz polarizada, con lo que se hizo el diagnóstico definitivo de bocio amiloide.

Ante la ausencia de síntomas compresivos y el alto riesgo quirúrgico del paciente, se decidió iniciar tratamiento con fármacos antitiroideos (metimazol), hasta normalizar la función, y luego se administró <sup>131</sup>I (8,4 mCi) como tratamiento definitivo. En la actualidad, el paciente se encuentra asintomático y con el siguiente perfil tiroideo en la última revisión a los 3 meses de la administración de <sup>131</sup>I: TSH, 0,38  $\mu$ U/ml, y T<sub>4</sub>L, 1,17 ng/dl; no ha habido crecimiento de la glándula tiroidea.

## DISCUSIÓN

Aunque el depósito subclínico de material amiloide en la glándula tiroidea es un hecho frecuente, con una prevalencia aproximada del 80% en los casos de AA y hasta del 50% de los casos de AL, el desarrollo de cre-

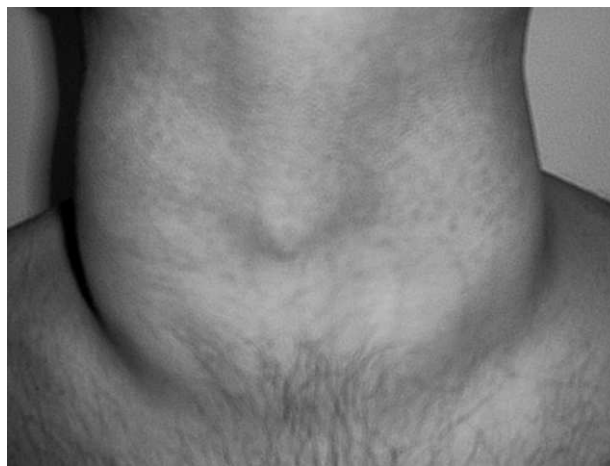


Fig. 1. Imagen anteroposterior de la región cervical del paciente en la que se observa una tumoración anterocervical de gran tamaño correspondiente con el aumento de volumen de la glándula tiroidea.

cimiento glandular progresivo es una manifestación rara de la que hay pocos casos recogidos en la literatura médica mundial<sup>2,7</sup>.

La fibrosis quística es una enfermedad crónica que en décadas pasadas era mortal en la infancia. Actualmente, algunos adultos sobreviven hasta la tercera o la cuarta década de la vida y están expuestos a un estado de inflamación crónica que los lleva a desarrollar amiloidosis secundaria, y en algunos casos bocio amiloide, que en la mayoría de las ocasiones cursa con normofunción o hipofunción tiroidea<sup>8,9</sup>.

Las manifestaciones clínicas del bocio amiloide son variadas; generalmente se trata de un bocio difuso de consistencia firme y crecimiento relativamente rápido<sup>2,3,7</sup>, que puede acompañarse de síntomas compresivos y, por su evolución, puede ser confundido con variantes agresivas del carcinoma de tiroides, lo que en décadas pasadas conducía a realizar tiroidectomía total o subtotal en muchos de los casos<sup>10,11</sup>.

Ante la sospecha clínica de bocio amiloide en un paciente con antecedente de enfermedad inflamatoria crónica, la citología tras PAAF se considera una técnica útil para el diagnóstico<sup>2,11,12</sup>. Cuando la punción no es concluyente, se hace necesaria la realización de biopsia quirúrgica para examen histológico de la glándula<sup>13</sup>. La anatomía patológica generalmente describe el depósito extracelular de material fibrilar amorfo, eosinófilico, con distorsión de la arquitectura folicular, tinción con rojo Congo positiva y birrefringencia verde manzana al microscopio de luz polarizada. Se puede observar áreas con tejido adiposo maduro y tiroiditis linfocítica<sup>2,6,11,14,15</sup>.

La función tiroidea en los casos de bocio amiloide publicados hasta la fecha es normal en la mayoría de los pacientes<sup>3,13-16</sup>. Menos frecuente es el bocio amiloide con hipofunción tiroidea<sup>3,11,17</sup>, y aún más infrecuente su asociación con hipertiroidismo<sup>3,12,18</sup>. En las pe-

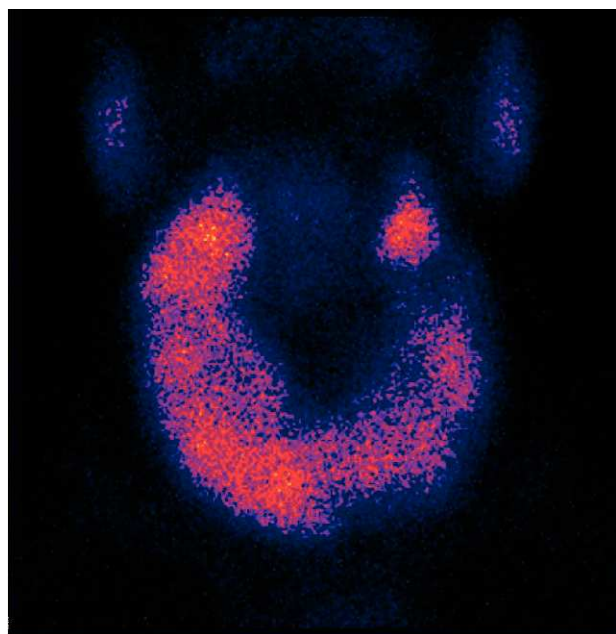


Fig. 2. Gammagrafía con  $^{99}\text{Tc}$  que muestra hipercaptación homogénea sin lesiones focales del radiotrazador.

queñas series previamente comentadas de fibrosis quística y bocio amiloide, éste se acompaña de normofunción o hipofunción tiroidea. Ozdemir et al<sup>12</sup> describen a 22 pacientes con fiebre mediterránea familiar, de los que 10 cursaban con bocio amiloide. En 4 casos la función tiroidea era normal, otros 4 pacientes presentaban un cuadro compatible con síndrome de enfermedad sistémica eutiroidea y sólo un caso cursó con hiperfunción tiroidea en relación con la presencia de un adenoma tóxico concomitante. Kimura et al<sup>3</sup>, en una serie de 10 casos de bocio amiloide, comunican un caso de hiperfunción tiroidea en relación con enfermedad de Graves-Basedow. Altiparmak et al<sup>16</sup> han comunicado una prevalencia del 0,27% de bocio amiloide en una serie de 1.100 pacientes con fiebre mediterránea familiar, todos ellos clínica y bioquímicamente eutiroideos. Estos datos corroboran que la presencia de hiperfunción tiroidea asociada a bocio amiloide es excepcional. En nuestro caso, la presentación clínica y la demostración de una hipercaptación difusa en la gammagrafía tiroidea diagnóstica relacionan la hiperfunción tiroidea con el desarrollo de una enfermedad de Graves-Basedow, pese a no disponer de los títulos de inmunoglobulinas estimuladoras del tiroides, por otro lado no indispensables para el diagnóstico.

Aunque no existen unas pautas establecidas para el tratamiento de estos pacientes con hipertiroidismo, el manejo inicial con fármacos antitiroideos parece recomendable. En conocimiento de los autores, no existe bibliografía respecto al empleo de  $^{131}\text{I}$  en estos pacientes. Pero dado el riesgo quirúrgico elevado de este caso, su administración nos pareció adecuada para el control de la función tiroidea y del futuro crecimiento

glandular, por la experiencia respecto al control del crecimiento tiroideo con  $^{131}\text{I}$  comunicada tanto en el bocio simple como en el bocio multinodular<sup>19,20</sup>.

En conclusión, hemos presentado un caso de bocio amiloide secundario a amiloidosis sistémica en el contexto de un paciente con fibrosis quística que cursa con hiperfunción tiroidea. El empleo de  $^{131}\text{I}$  tanto para el control de la función tiroidea como para el manejo del tamaño glandular es una alternativa terapéutica eficaz en pacientes con esta excepcional entidad clínica en situaciones que cursan sin síntomas compresivos o con alto riesgo quirúrgico.

## ADDENDUM

Transcurridos 17 meses de la dosis terapéutica de yodo, el paciente consulta refiriendo cuadro de disnea alta progresiva y estridor nocturno de 3 meses de evolución. En dicho momento el paciente mantiene función tiroidea normal y muestra en un TC cervical disminución extrema del calibre de la luz aérea. Se procede a la realización de una tiroidectomía total con un resultado anatomopatológico macroscópico que muestra glándula tiroidea con importante aumento de tamaño (17 x 20 cm y 433 g de peso) y que microscópicamente confirma el diagnóstico de bocio amiloide. En nuestro caso, por lo tanto, la administración terapéutica de yodo permitió normalizar la función tiroidea durante un periodo prolongado, así como controlar el crecimiento tiroideo transitoriamente, y se mantuvo la cirugía como el tratamiento de elección ante el desarrollo de síntomas compresivos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Folk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med.* 1997;337:898-909.
2. Marco A, Sastre J, Vicente A, López-López J. Bocio amiloideo como primera manifestación de amiloidosis secundaria en pacientes con espondilitis anquilopoyética: a propósito de un caso. *Endocrinol Nutr.* 2003;50:369-71.
3. Kimura H, Yamashita S, Ashizawa K, Yokohama N, Nagataki S. Thyroid dysfunction in patients with amyloid goitre. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;46:769-74.
4. Beckmann O. Ein fall von amyloider degeneration. *Virchows Archiv A Pathological Anatomy and Histopathology.* 1858;13: 94-8.
5. Von Eisenberg FL. Ueber einen fall von amyloid-kropf. *Archiv Für Klinische Chirurgie.* 1904;73:649-55.
6. Gharib M, Goellner JR. Diagnosis of amyloidosis by fine needle aspiration biopsy of the thyroid. *N Engl J Med.* 1981; 305:586.
7. James PD. Amyloid goitre. *J Clin Path.* 1972;25:683-8.
8. Álvarez-Sala R, Prados C, Sastre MJ, García RF, Vicandi B, De Ramón A, et al. Amyloid goitre and hypothyroidism secondary to cystic fibrosis. *Postgrad Med J.* 1995;71:307-8.
9. Samuels MH, Thompson N, Leichty D, Ridgway EC. Amyloid goiter in cystic fibrosis. *Thyroid.* 1995;5:213-5.
10. Khurana R, Agarwal A, Bajpai VK, Verma N, Sharma AK, Gupta RP, et al. Unraveling the amyloid associated with hu-

- man medullary thyroid carcinoma. *Endocrinology*. 2004;145:5465-70.
11. Nijhawan VS, Marwaha RK, Sahoo M, Ravishankar L. Fine needle aspiration cytology of amyloid goiter. *Acta Cytol*. 1997; 41:830-4.
  12. Ozdemir BH, Akman B, Ozdemir FN. Amyloid goiter in Familial Mediterranean Fever (FMF): a clinicopathologic study of 10 cases. *Ren Fail*. 2001;23:659-67.
  13. Sinha RN, Plehn JF, Kinlaw WB. Amyloid goiter due to primary systemic amyloidosis: a diagnostic challenge. *Thyroid*. 1998;8:1051-4.
  14. Hamed G, Heffess CS, Shmookler BM, Wenig BM. Amyloid goiter. A clinicopathologic study of 14 cases and review of the literature. *Am J Clin Pathol*. 1995;104:306-12.
  15. Goldsmith JD, Lai ML, Daniele GM, Tomaszewski JE, LiVolsi VA. Amyloid goiter: report of two cases and review of the literature. *Endocr Pract*. 2000;6:318-23.
  16. Altiparmak MR, Pamuk ON, Pamuk GE, Apaydin S, Ataman R, Serdengecti K. Amyloid goitre in familial Mediterranean fever: report on three patients and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2002;21:497-500.
  17. Rich MW. Hypothyroidism in association with systemic amyloidosis. *Head Neck*. 1995;17:343-5.
  18. Tokyol C, Demir S, Yilmaz S, Topak N, Pasali T, Polat C. Amyloid goiter with hyperthyroidism. *Endocr Pathol*. 2004;15: 89-90.
  19. Nygaard B, Hegedus L, Nielsen KG, Ulriksen P, Hansen JM. Long-term effect of radioactive iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50: 197-202.
  20. Verelst J, Bonnyns M, Glinoe D. Radioiodine therapy in voluminous multinodular non-toxic goitre. *Acta Endocrinol*. 1990; 122:417-21.