



## REVISIÓN

## Consideraciones quirúrgicas del bocio amiloide

Augusto García Villanueva<sup>a,\*</sup>, María Jesús García Villanueva<sup>b</sup>,  
Mercedes García Villanueva<sup>c</sup>, Roberto Rojo Blanco<sup>a</sup>, María Vicenta Collado Guirao<sup>a</sup>,  
Jacobo Cabañas Montero<sup>a</sup>, Rafael Beni Pérez<sup>a</sup> e Irene Moreno Montes<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Cirugía General y Digestiva, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>b</sup> Unidad de Reumatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>c</sup> Unidad de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

Recibido el 6 de febrero de 2012; aceptado el 2 de mayo de 2012

Disponible en Internet el 3 de agosto de 2012

### PALABRAS CLAVE

Amyloidosis;  
Bocio amiloide;  
Tiroidectomía

### KEYWORDS

Amyloidosis;  
Amyloid Goiter;  
Thyroidectomy

**Resumen** La amiloidosis es un síndrome poco frecuente, constituido por un conjunto de trastornos que tienen en común el depósito extracelular de proteínas fibrilares. De ello resultan alteraciones funcionales y estructurales de los órganos afectados, dependientes de la localización e intensidad del depósito.

La infiltración amiloide del tiroides puede verse en el 50% de la amiloidosis primaria y hasta en el 80% de la forma secundaria. El bocio amiloide (BA) es una verdadera rareza, habitualmente asociado a la forma secundaria. El BA puede tener indicación quirúrgica, generalmente justificada por problemas compresivos.

Comunicamos el caso de un paciente con un gran BA en el curso de una amiloidosis secundaria asociada a una artritis idiopática juvenil de inicio poliarticular, al que se le practicó una tiroidectomía total. Revisamos la literatura, intentando aportar pautas de actuación y algunas consideraciones quirúrgicas sobre esta rara afección.

© 2012 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Surgical considerations about amyloid goiter

**Abstract** Amyloidosis is an uncommon syndrome consisting of a number of disorders having in common an extracellular deposit of fibrillary proteins. This results in functional and structural changes in the affected organs, depending on deposit location and severity.

Amyloid infiltration of the thyroid gland may occur in 50% and up to 80% of patients with primary and secondary amyloidosis respectively. Amyloid goiter (AG) is a true rarity, usually found associated to secondary amyloidosis. AG may require surgical excision, usually because of compressive symptoms.

We report the case of a patient with a big AG occurring in the course of a secondary amyloidosis associated to polyarticular onset juvenile idiopathic arthritis who underwent total

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [garcavillanueva@gmail.com](mailto:garcavillanueva@gmail.com) (A. García Villanueva).

thyroidectomy. Current literature is reviewed, an attempt is made to provide action guidelines, and some surgical considerations on this rare condition are given.

© 2012 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La amiloidosis es un síndrome poco frecuente, constituido por un conjunto de trastornos que tienen en común el depósito extracelular de proteínas fibrilares. De ello resultan alteraciones funcionales y estructurales de los órganos afectados, dependientes de la localización e intensidad del depósito. Estos depósitos cuentan con la presencia de abundantes azúcares, que proporcionan unas características tintoriales parecidas al almidón, de aquí el nombre amiloide acuñado por Virchow en el siglo XIX. La tinción de este depósito con el rojo Congo y la birrefringencia «verde-manzana» característica al ser vista con el microscopio de luz polarizada, son esenciales para el diagnóstico.

La causa de la producción del material amiloide y de su depósito en los tejidos es desconocida y radica en un trastorno complejo originado por un mal plegamiento proteico<sup>1</sup>.

La infiltración amiloide del tiroides puede verse en el 50% de la amiloidosis primaria y hasta en el 80% de la forma secundaria, habitualmente en forma difusa y leve y con frecuencia de modo incidental en autopsias. El bocio amiloide (BA) es una verdadera rareza, habitualmente asociado a la forma secundaria<sup>2,3</sup>.

El BA puede tener indicación quirúrgica, generalmente justificada por problemas compresivos. Son pocas las publicaciones con referencias quirúrgicas al respecto, limitadas a casos aislados o series muy cortas.

Comunicamos el caso de un paciente con un gran BA en el curso de una amiloidosis secundaria asociada a una artritis idiopática juvenil de inicio poliarticular, al que se le practicó una tiroidectomía total. Revisamos la literatura, intentando aportar pautas de actuación y algunas consideraciones quirúrgicas sobre esta rara afección.

## Caso clínico

Varón de 33 años de edad, diagnosticado a los 2 años de edad de artritis idiopática juvenil de inicio poliarticular. Recibió en distintos momentos tratamiento con corticoides en dosis bajas, metotrexate e infliximab, que fue suspendido por complicaciones asociadas.

Presenta un bocio en los últimos 7 u 8 años, con aumento progresivo en el último año hasta alcanzar gran tamaño, sin síntomas de disfunción tiroidea y tan solo sensación de opresión cervical (fig. 1).

En la exploración clínica destacan exoftalmos moderado; gran bocio con predominio del lóbulo derecho, de superficie nodular, prolongación importante laterocervical y retroesternal, y red venosa cutánea, expresión de un síndrome de cava superior.

Los exámenes de laboratorio revelan TSH 0,003 uIU/mL (0,350-4,950); T4 libre 1,520 ng/dL (0,700-1,480); T3 Libre 2,30 pg/mL (1,71-4,53); anticuerpos antimicrosomales



Figura 1 Bocio de gran tamaño, de predominio derecho.

negativos y anticuerpos antitiroglobulina 598 ul/ml. También presenta factor reumatoide positivo (54,9 UI/ml), reactantes de fase aguda elevados con VSG de 97 mm/1 h y PCR de 87,7 mg/l y proteinuria de 24 h de 0,99 g sin microhematuria ni cilindros en el sedimento urinario

La gammagrafía tiroidea (<sup>99m</sup>Tc) muestra gran aumento del tamaño tiroideo y distribución irregular del isótopo, con múltiples áreas de normo e hipocaptación.

La TC cérvico-torácico muestra: aumento de tamaño del tiroides con densidad disminuida y crecimiento asimétrico, sobre todo del lóbulo derecho. Prolongación retrofaríngea y la vía aérea queda englobada, desplazada e improntada; ganglios submaxilares inespecíficos (fig. 2)

La punción aspiración con aguja fina de la masa cervical derecha pone de manifiesto: celularidad folicular de patrón macrofolicular, sin atipias; material amorfo de aspecto hialino teñido intensamente con el rojo Congo y birrefringente con la luz polarizada; abundante tejido adiposo maduro.

Durante la cirugía la intubación no presentó complicaciones. Cervicotomía transversa y sección de la musculatura pretiroidea en el lado derecho. Gran bocio, a expensas sobre todo del lóbulo derecho con componente retroesternal y retrofaríngeo. Aspecto lipomatoso, superficie nodular sin



Figura 2 TC cervical (ver texto).

lesión dominante, friable, con sangrado fácil y claros signos de congestión venosa. Tiroidectomía total con identificación de ambos nervios recurrentes y de 3 glándulas paratiroides. Cirugía compleja, con sangrado difuso difícil de cohibir, sin llegar a precisar transfusión. Postoperatorio sin complicaciones.

Anatomía patológica: lóbulo derecho de  $12 \times 9 \times 5$  cm y el izquierdo de  $10 \times 7,3 \times 4$  cm; peso total de la glándula 408 g (278 g el lóbulo derecho). Superficie lobulada, consistencia firme y al corte el tejido es amarillento y ligeramente lobulado (fig. 3).

Ambos lóbulos presentan características histológicas similares con pérdida total de la arquitectura normal y extensísima infiltración difusa por tejido adiposo maduro sin atipia citológica. Los folículos tiroideos son de tamaños variables, disminuidos en número, distorsionados y rodeados por un material amorfo, acelular y eosinófilo, que también se observa en las paredes vasculares. Este material se tiñe con la técnica de Rojo Congo, muestra birrefringencia verdosa con la luz polarizada e intensa inmunotinción para la proteína amiloidea AA (fig. 4).

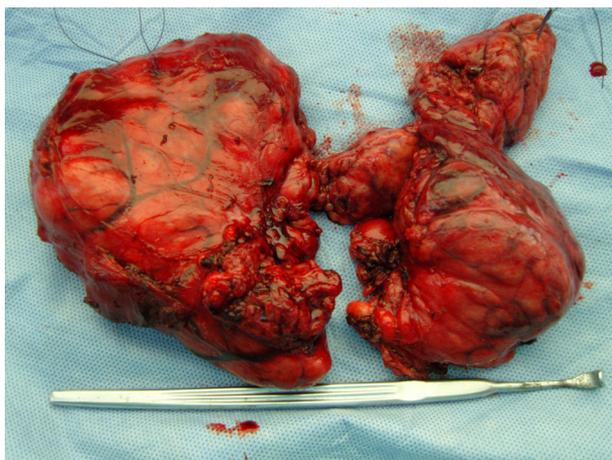


Figura 3 Pieza quirúrgica de tiroidectomía total. Gran tamaño del tiroides, sobre todo el lóbulo derecho.

## Discusión

La amiloidosis es una enfermedad de etiología no conocida que incluye un grupo de entidades distintas. Se caracteriza por el depósito extracelular en los tejidos de unas proteínas de estructura fibrilar insoluble, denominada amiloide, en cantidad suficiente como para poder deteriorar las estructuras y la función normal del tejido u órgano afectados. Esta estructura se tiñe con el rojo Congo y adquiere un tono verdoso característico con la luz polarizada.

Es muy poco frecuente, con una incidencia en EE. UU. de 8 casos por millón de habitantes/año y una prevalencia de 5 a 13 casos por millón de habitantes y año<sup>4</sup>.

Clásicamente se ha diferenciado una amiloidosis primaria, sin enfermedad asociada, salvo el mieloma, y una amiloidosis secundaria, cuando existe relación con enfermedades de larga evolución, infecciosas (tuberculosis, osteomielitis crónica, bronquiectasias) o inflamatorias (artritis reumatoide, espondilitis anquilopoyética, enfermedad de Crohn, síndrome de Sjögren)<sup>2,5,6,7</sup>. Existen otras formas menos frecuentes aún, como la familiar o hereditaria ligada a la fiebre mediterránea familiar, la senil o la que se presenta en pacientes hemodializados<sup>8</sup>.

La clasificación actual de la amiloidosis debe establecerse bioquímicamente, en función del tipo de fibrilla acumulado y de su origen, considerándose en este sentido 3 tipos principales: amiloidosis AL ligada a la amiloidosis primaria en la que el amiloide está compuesto de cadenas ligeras de inmunoglobulinas; la amiloidosis AA asociada a la forma secundaria y con la proteína sérica A (reactante de fase aguda sintetizado en exceso en el hígado) formando parte del amiloide, y la amiloidosis AF relacionada con una polineuropatía familiar y cuya forma más común está producida por la mutación de la transtiretina, también conocida como prealbumina<sup>8,9</sup>. En nuestro caso, la inmunotinción para la proteína amiloide AA es concordante con amiloidosis secundaria.

Las manifestaciones clínicas de la amiloidosis son variadas, inespecíficas, con frecuencia enmascaradas por la enfermedad que condiciona su aparición (secundaria) y dependerán de la intensidad de los depósitos y de los órganos y estructuras afectadas. La afectación renal es prácticamente constante, pudiéndolo estar también el hígado, el corazón, las articulaciones, el sistema nervioso, la piel, el aparato digestivo y las glándulas suprarrenales<sup>4,9,10</sup>.

El depósito intratiroideo de amiloide es frecuente, estimándose entre el 20 y el 50% de la amiloidosis primaria y hasta en el 80% de la secundaria, sin tener expresión clínica y detectado muchas veces en autopsias. Sin embargo el BA, definido por Von Eiselberg en 1904, es muy poco frecuente, suele ser eutiroideo y puede ocasionar por su tamaño síntomas compresivos de las estructuras del cuello. Las referencias de la literatura sobre el BA son muy escasas, limitadas a casos aislados o series muy cortas, estimándose entre 200 y 250 los casos publicados<sup>3,6,11,12</sup>. En la amiloidosis primaria el bocio es excepcional (0,04%) y cuando se manifiesta clínicamente lo hace asociado a la forma secundaria.

El BA se caracteriza por un crecimiento relativamente rápido, de pocos meses a un año, con síntomas de compresión cervical (disfonía, disfagia, dificultad respiratoria) que hacen que el diagnóstico preoperatorio en muchos casos sugiera un cáncer de tiroides o una tiroiditis. A veces esta

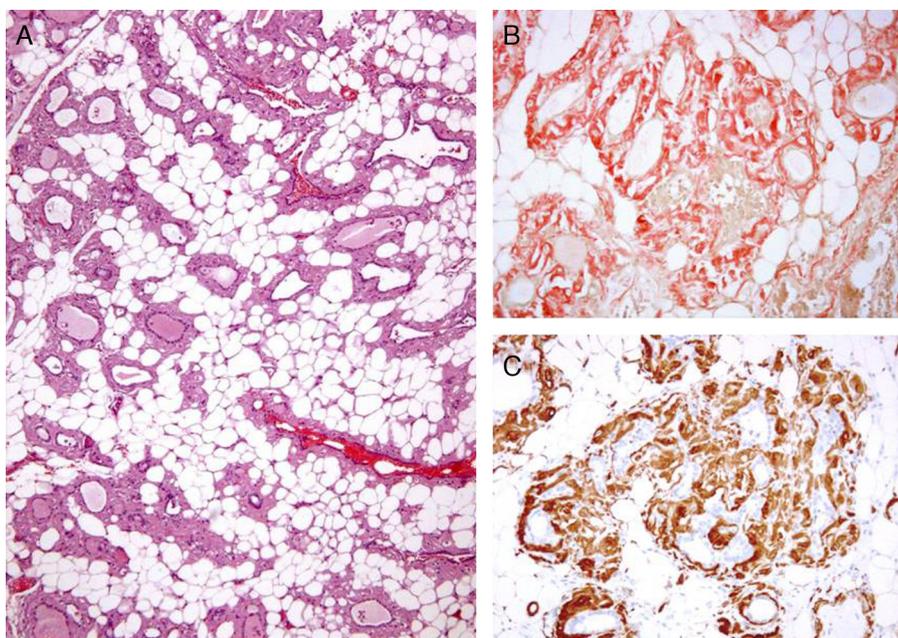


Figura 4 Anatomía patológica (texto en el pie de la imagen).

dificultad diagnóstica puede extenderse al patólogo, si consideramos que en el carcinoma medular y en el folicular de tiroides se encuentran depósitos de amiloide y en la amiloidosis áreas de tiroiditis focal<sup>2,12,13</sup>.

La función del tiroides no suele estar alterada, a pesar de que la afectación difusa de la glándula por el depósito amiloide nos haría pensar en una alta probabilidad de hipotiroidismo. Se describen casos de hipo e hipertiroidismo sin que queden claros los mecanismos de la disfunción. A veces la existencia de una tiroiditis, incluso de una enfermedad de Graves, están detrás de estas disfunciones<sup>2,6,14</sup>. Nuestro paciente cursó con un hipertiroidismo y un moderado exoftalmos, sugerentes clínicamente de una enfermedad de Graves.

Aunque el BA es raro, representa una entidad bien establecida que debería diferenciarse de otros bocios más frecuentes y de las formas de amiloidosis que pueden ocasionar depósitos tiroideos. Para ello hay que tener un elevado índice de sospecha clínica.

La amiloidosis es una enfermedad de curso progresivo, sin tratamiento específico y con un pronóstico desfavorable, siendo las principales causas de muerte la insuficiencia renal, las infecciones y las arritmias e insuficiencia cardíacas. Especialmente grave es la forma primaria; en algunos casos de amiloidosis secundaria puede lograrse un mejor resultado con el tratamiento adecuado de la enfermedad asociada, teniendo en esto las drogas biológicas un papel prometedor.

¿Debe tratarse quirúrgicamente todo bocio amiloide? La respuesta está ligada, en nuestra opinión, a una serie de consideraciones:

1. Diagnóstico preoperatorio correcto de la naturaleza del bocio.
2. Indicación quirúrgica basada sobre todo en los síntomas compresivos que ocasiona.

3. Despistar la existencia de un cáncer de tiroides.
4. Establecer el tipo de amiloidosis y su pronóstico.

La presentación clínica en forma de un gran bocio, de crecimiento relativamente rápido, a veces nodular, con zonas heterogéneas de consistencia y con síntomas compresivos cervicales, nos hará pensar en un cáncer de tiroides, anaplásico o medular, como primera posibilidad. Diferenciar entre estas entidades es esencial y tiene una gran influencia el grado de sospecha clínica. La presencia de una enfermedad crónica asociada, inflamatoria o infecciosa o la existencia de proteinuria indicativa de un síndrome nefrótico, nos harán pensar en el bocio amiloide, así como la elevación de la calcitonina o el diagnóstico de una NEM nos hace pensar en un carcinoma medular.

La generalización de la punción aspiración con aguja fina en la patología del tiroides puede permitir el diagnóstico preoperatorio de BA, al identificar la presencia de material amiloide y de tejido adiposo, en ausencia de células malignas. Las referencias bibliográficas sobre el tema son escasas y el problema diagnóstico existe, por lo que la presencia de un patólogo experto es esencial<sup>12,13,15</sup>. Muchos pacientes son operados sin un diagnóstico preoperatorio correcto, en la mayoría de las ocasiones pensando que estamos ante un bocio coloide con síntomas compresivos, con o sin sospecha de cáncer. Aunque la indicación de cirugía en el BA suele establecerse por la sintomatología compresiva, no olvidemos que el diagnóstico definitivo del BA es histológico y no siempre es descartable por la punción aspiración con aguja fina la presencia de un cáncer de tiroides. En nuestro caso la sospecha clínica y la información de la citología permitieron el diagnóstico preoperatorio de BA.

Los estudios de imagen proporcionan una información similar a la del estudio de los bocios y nódulos tiroideos en general. Si acaso la TC está más justificado en el BA para conocer la relación de una gran masa cervical,

habitualmente sintomática, con las estructuras del cuello. Puede además informar, junto con la ecografía, sobre una disminución difusa de la densidad del parénquima sugiriendo una estructura lipomatosa, que colabora al diagnóstico, como así fue en nuestro caso.

Establecido, o sospechado, el diagnóstico preoperatorio de BA, la indicación de cirugía debe surgir del balance de estos elementos:

- Presencia de síntomas compresivos.
- Morbilidad de la cirugía.
- Tipo de amiloidosis.
- Pronóstico de la enfermedad amiloidea.

Con frecuencia son los síntomas compresivos los que determinan la indicación quirúrgica<sup>16</sup> y aunque, como en nuestro caso, la hiperfunción puede existir, no conocemos ninguna referencia en que la cirugía se indicara por este motivo. Es importante también conocer el tipo de amiloidosis, el pronóstico de la misma y el riesgo quirúrgico derivado de su evolución (insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, etc.), así como el de la enfermedad asociada. El buen juicio clínico en el manejo de estos factores es esencial para lograr el máximo beneficio en estos pacientes.

Desde el punto de vista quirúrgico es una cirugía compleja, no exenta de complicaciones. Esta dificultad surge del gran tamaño de los BA (530 g el mayor peso comunicado y 408 g el nuestro)<sup>17</sup>; de la mala delimitación con otras estructuras del cuello que dificulta de modo importante la preservación de los nervios recurrentes y de las glándulas paratiroides; de la fragilidad del parénquima tiroideo y del sangrado difuso abundante que plantea problemas para cohibirlo. Nuestra cirugía la hemos considerado como «compleja», por todas estas razones y es coincidente con la opinión de otros autores<sup>18,19</sup>. Estas consideraciones técnicas también deben influir en la indicación quirúrgica de un BA.

Nuestro paciente está diagnosticado de una poliartritis juvenil idiopática de 31 años de evolución, con buen control clínico y una aceptable calidad de vida, y de una amiloidosis secundaria (inmuntinción positiva para la proteína AA) en la que la patología tiroidea es la destacable; la aparición reciente de proteinuria parece certificar un BA asociado a una amiloidosis secundaria, con afectación renal. En nuestro paciente el bocio era de gran tamaño, con crecimiento llamativo en los últimos meses, con compromiso de estructuras importantes del cuello en los estudios de imagen, y una sintomatología compresiva poco marcada, pero evidente (hipertensión venosa). Indicamos la cirugía y creímos justificada la tiroidectomía total en el contexto de un paciente joven con un pronóstico aceptable, tanto de su amiloidosis como de la poliartritis crónica asociada y de un grupo de profesionales con experiencia en cirugía tiroidea. La existencia de un hipertiroidismo manifestado en los últimos meses no influyó en la decisión quirúrgica.

Algunos autores sugieren que una buena respuesta al tratamiento de la amiloidosis primaria con dexametasona puede disminuir el tamaño del bocio y mejorar la disfunción del tiroides, por lo que la indicación quirúrgica debería supeditarse a esta posibilidad<sup>20,21</sup>. Las nuevas terapias con anticuerpos monoclonales parecen prometedoras para mejorar el pronóstico de la amiloidosis. Son necesarios

más estudios en este sentido y también para establecer la relación que pudiera existir entre el tratamiento de la amiloidosis y la respuesta del BA<sup>9,20</sup>.

Debemos dirigir nuestro esfuerzo en realizar el diagnóstico preoperatorio de BA y determinar el tipo de amiloidosis y su gravedad ante de establecer la indicación de cirugía. Para ello contamos con la clínica, la punción aspiración con aguja fina, la biopsia, las determinaciones inmunológicas de laboratorio y los estudios de imagen. La importancia es crucial si queremos realizar una cirugía en la que la relación riesgo/beneficio se decante con claridad de la vertiente de unos pacientes en los que el pronóstico se establece sobre todo por las características y gravedad de la amiloidosis<sup>11,12,16</sup>.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell R. En: Robbins Patología Humana, editor. Enfermedades del sistema inmunitario. 8 th ed. Elsevier Saunders; 2008. p. 171–8.
2. Cohan P, Hirschowitz S, Yu Rao J, Tanavoli S, Van Herle AJ. Amyloid goiter in a case of systemic amyloidosis secondary to ankylosing spondylitis. *J Endocrinol Invest.* 2000;23:762–4.
3. Ortiz A, Koffmann B, Ceroni M. Bocio amiloideo: reporte de tres casos. *Rev Chilena de Cirugía.* 2008;60:534–7.
4. Palma Robles CL, Grünholz D, Osorio G. Amiloidosis. Comunicación de 11 casos y revisión de la literatura. *Rev Med Chile.* 2005;133:655–61.
5. López Gallardo G, Palma Moya M, Delgado del Rey M, Corrales Arroyo J, Matín Dávila F, Sanchez-Covisa M. Bocio amiloide secundario a enfermedad de Crohn. *Endocrinol Nutr.* 2009;56:384–6.
6. 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.
7. Fuertes I, Espinosa G, Ramos-Casals M, Cervera R. Asociación de síndrome de Sjögren, tiroiditis autoinmune, sarcoidosis, cirrosis biliar primaria y amiloidosis primaria en una misma paciente. *Rev Clin Esp.* 2007;207:376.
8. Yusle Ara JR. Amiloidosis Clínica Universitaria Navarra. [consultado Ene 2012]. Disponible en: <http://www.cun.es/area-salud/enfermedades/mas-enfermedades/amiloidosis>
9. Soledad Pérez S. Amiloidosis. *Rev Chil Reumatol.* 2008;24:200–5.
10. Hassan ML, Maluf Cartes AG, Zambrano R, Corbella C, Schroh R. Amiloidosis cutánea nodular. Importancia en su estudio y diagnóstico diferencial. *Dermatol Argent.* 2011;17:319–22.
11. Navarro Piñero A, De la Fuente Perucho A, Pérez Lara FJ, Martínez Meseguer L, Iarúa M, Raso L, et al. Bocio amiloide: una rara entidad. *Cir Esp.* 2000;68:603–6.
12. Hamed G, Heffess CS, Shmookler BM, Wening BM. Amyloid goiter. A clinicopathology study of 14 cases and review of the literature. *Am J Clin Pathol.* 1995;104:306–12.
13. Claros González IJ, Sáenz de Santamaría I, Fuente Martín E. Punción aspiración del bocio amiloide. IV Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica 2001 (IV-CVHAP Póster E-20). Disponible en: <http://conganat.uninet.edu/IVCVHAP/PDF/P020.pdf>.

14. Kimura H, Yamashita S, Ashizawa K. Thyroid dysfunction in patients with amyloid goiter. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;46:769-74.
15. Michael CW, Taylor B. Amyloid in cytologic specimens. Differential diagnosis and diagnosis pitfalls. *Acta Cytol*. 1996;27:746-55.
16. Villamil CF, Massimi G, DiAvella J, Cole SR. Amyloid goiter with parathyroid involvement. A case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124:281-3.
17. Cohen AS, Connors LH. The pathogenesis and biochemistry of amyloidosis. *J Pathol*. 1987;151:1-10.
18. Sinha RN, Plehn JF, Kinlaw WB. Amyloid goiter due to primary systemic amyloidosis: a diagnostic challenge. *Thyroid*. 1998;8:1051-4.
19. Gómez J, Zapata C, Alcaide B, Martín-Pérez E, Larrañaga E. Bocio amiloide. *Cir Esp*. 2008;83:217-8.
20. Siddiqui MA, Gertz M, Dean D. Amyloid goiter as a manifestation of primary systemic amyloidosis. *Thyroid*. 2007;17:77-80.
21. Lachmann HJ, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Curr Opin Pharmacol*. 2006;6:214-20.