

AMILOIDOSIS PRIMARIA DE LA GLÁNDULA TIROIDES

Angela Valencia-West¹, Peter Gericke-Brumm², Eduardo Reyna-Villasmil³.

¹Servicio de Endocrinología, Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España. ²Servicio de anatomía patológica, Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España. ³Departamento de Investigación y Desarrollo, Hospital Central “Dr. Urquinaona”, Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2021;19(3): 162-167

RESUMEN

Objetivo: Presentar un caso de amiloidosis primaria de glándula tiroides.

Caso Clínico: Paciente femenina de 55 años quien consultó por presentar aumento de volumen de la región cervical anterior que fue aumentando en forma progresiva. Al examen físico, la glándula tiroides estaba aumentada de tamaño, firme y multinodular a la palpación (bocio grado 3). No se encontraron signos o síntomas sugestivos de posible alteración de la función tiroidea. Las pruebas de función tiroidea mostraron valores tanto de hormonas como de anticuerpos normales. Las imágenes de ecografía de la glándula tiroidea mostraron bocio difuso con realce heterogéneo sin nódulos con límites claros. La tomografía computarizada con contraste mostró que la glándula tiroides estaba aumentada de tamaño con múltiples nódulos mal definidos. Se decidió realizar tiroidectomía total. El examen anatomopatológico microscópico reveló depósitos prominentes positivos a la tinción con rojo Congo y con birrefringencia verde bajo microscopía de luz polarizada, consistente con sustancia amiloide.

Conclusión: La amiloidosis es el depósito de sustancia extracelular anormal, que puede ocurrir en varios tejidos. La amiloidosis de la glándula tiroides es muy rara y provoca bocio que, en algunos casos, es rápido y progresivo. El mecanismo causal no está claramente definido. Aunque la tiroides puede estar afectada desde el punto de vista anatómico, los pacientes generalmente son eutiroides. El diagnóstico definitivo es solo posible con la confirmación histopatológica de los depósitos de la sustancia dentro de la glándula. La resección total de la tiroides es necesaria para el diagnóstico y tratamiento definitivo.

Palabras clave: Amiloidosis primaria; tiroides; amiloidosis; amiloide.

PRIMARY AMYLOIDOSIS OF THYROID GLAND

ABSTRACT

Objective: To present a case of primary amyloidosis of thyroid gland.

Case Report: 55-year-old female patient who consulted due to an increase in the volume of the anterior cervical region that was increasing progressively. On physical examination, the thyroid gland was enlarged, firm and multinodular on palpation (goiter grade 3). No signs or symptoms suggestive of possible thyroid function alteration were found. Thyroid function tests showed normal levels of both hormones and antibodies. Ultrasound images of the thyroid gland showed diffuse goiter with heterogeneous enhancement without nodules with clear boundaries. Contrast computed tomography showed that the thyroid gland was enlarged with multiple ill-defined nodules. It was decided to perform total thyroidectomy. Microscopic pathological examination revealed prominent deposits positive to Congo red staining and with green birefringence under polarized light microscopy, consistent with amyloid substance.

Conclusions: Amyloidosis is the deposition of abnormal extracellular substance, which can occur in various tissues. Amyloidosis of the thyroid gland is very rare and causes goiter which, in some cases is rapid and progressive. The

Artículo recibido en: Marzo 2021. Aceptado para publicación en: Junio 2021.

Dirigir correspondencia a: Eduardo Reyna-Villasmil. Email: sippenbauch@gmail.com

causal mechanism is not clearly defined. Although the thyroid may be anatomically affected, patients are generally euthyroid. The definitive diagnosis is only possible with the histopathological confirmation of the deposits of the substance within the gland. Total resection of the thyroid is necessary for definitive diagnosis and treatment.

Key words: Primary amyloidosis; thyroid; amyloidosis; amyloid.

INTRODUCCIÓN

La amiloidosis es causada por la presencia de depósitos proteicos extra-celulares patológicos de proteínas insolubles que forman una lesión eosinofílica homogénea en diferentes órganos y tejidos¹. La amiloidosis primaria es también conocida como amiloidosis de cadenas ligeras de inmunoglobulinas². Las sub-unidades de bajo peso molecular sufren de cambios estructurales que conducen a estas proteínas a plegarse en forma incorrecta, de la estructura espiral normal de tipo α en una placa corrugada de tipo β , que compromete la función tisular y produce un efecto de masa en el órgano afectado³.

La amiloidosis primaria de la glándula tiroides es debida a depósitos de las cadenas de inmunoglobulinas, causada por discrasias de células plasmáticas monoclonales o trastornos linfoproliferativos⁴. Aunque la infiltración de amiloide microscópica sub-clínica es común en pacientes con amiloidosis sistémica, el bocio clínicamente aparente debido a grandes cantidades de depósitos es extremadamente rara. La función tiroidea en la mayoría de estos casos está conservada. El diagnóstico suele realizarse con la evaluación anatomopatológica^{1,2}. Se presenta un caso de amiloidosis primaria de glándula tiroides.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenina de 55 años quien consultó por presentar bocio que fue aumentando en forma progresiva desde hacía 14 meses, sin signos de compresión ni evidencia de alteraciones de la función tiroidea. Negaba antecedentes personales o familiares de enfermedades, inflamatorias, infecciosas, amiloidosis o patologías tiroideas. La paciente estaba clínicamente estable con temperatura corporal de 36,7°C, presión

arterial de 100/80 mm de Hg, frecuencia cardiaca 82 latidos por minuto y frecuencia respiratoria de 20 respiraciones por minuto. El cuello presentaba aumento de volumen en la zona anterior con la glándula tiroides aumentada de tamaño, firme, multinodular y ligeramente doloroso a la palpación (bocio grado 3), sin evidencia de cambios cutáneos o extensión retroesternal. No se encontraron signos o síntomas sugestivos de posible alteración de la función tiroidea (hipo- o hipertiroidismo). El resto del examen físico estaba dentro de límites normales.

Los resultados de laboratorio fueron los siguientes: hemoglobina 11 g/dL, cuenta blanca 10.100 leucocitos/mm³, neutrófilos 75%, plaquetas 325.000 x mm³, albumina 3,3 g/dL, velocidad de sedimentación globular 95 mm/h, creatinina de 0,8 mg/dL y proteína C reactiva 20 mg/dL (valor normal de 0 – 0,5 mg/dL). Los valores de electrolitos, función hepática y renal estaban dentro de límites normales. Las pruebas de función tiroidea mostraron valores de T3 de 1,42 ng/dL (valor normal 0,63 – 2,00 ng/dL), T4 libre de 1,64 ng/dL (valor normal 0,89 – 1,79 ng/dL), hormona tiroestimulante 0,30 mUI/L (valor normal 0,17 – 4,05 mUI/dL), anticuerpos contra receptor de hormona tiroestimulante 4,88 UI/L (valor normal de 0 – 9 UI/L), anticuerpo antiperoxidasa tiroidea 2,1 UI/mL (valor normal menor de 20 UI/mL) y anticuerpo antitiroglobulina 6,9 UI/mL (valor normal menor de 30 UI/mL).

La radiografía simple de tórax no mostró alteraciones ni desviación de la tráquea. Las imágenes de ecografía de la glándula tiroidea mostraron bocio difuso con realce heterogéneo en ambos lóbulos tiroideos, pero sin nódulos con límites claros (figura 1). El lóbulo derecho medía 7,2 x 3,4 x 3,1 centímetros y el izquierdo medía 10,8 x 4,6 x 4,3 centímetros, sin adenopatías. La

tomografía computarizada con contraste mostró que la glándula tiroides estaba aumentada de tamaño con múltiples nódulos mal definidos de alta - baja densidad y el parénquima parecía reemplazado por tejido graso. La gammagrafía tiroidea demostró distribución reducida y marcadamente heterogénea del radiomarcador. (figura 2).



Fig. 1. Imagen ecográfica que muestra marcado aumento de volumen de la glándula tiroides. La flecha indica una zona de alta ecogenicidad y eco-estructura heterogénea.



Fig. 1. Gammagrafía tiroidea que muestra captación difusa de la glándula tiroides.

La paciente rechazó someterse a la realización de la biopsia con aguja fina. En vista de los hallazgos, y luego de la discusión con el servicio de cirugía, se tomó la decisión de realizar tiroidectomía total debido al aumento de volumen nodular de la glándula tiroides, además de la necesidad de excluir la posibilidad de neoplasia maligna.

Durante la cirugía pudo observarse que la glándula tiroides estaba aumentada de tamaño con superficie nodular y algunos cambios lipomatosos difusos. Las glándulas paratiroides bilaterales eran normales. El análisis microscópico de la biopsia por congelación de la sección mostró tejido graso y fibroso sin crecimiento neoplásico. Se realizó la tiroidectomía total con conservación de las glándulas paratiroides.

La evaluación macroscópica demostró que la glándula tiroides estaba aumentada de tamaño en forma global, con superficie externa con varios nódulos de consistencia firme. La sección de la pieza mostró parénquima nodular, irregular, de colorrojizo con algunas áreas homogéneas, parduscas y brillantes. El examen anatomopatológico microscópico mostró parénquima tiroideo con folículos tiroideos residuales y dispersos de tamaño normal o dilatados en forma quística junto a depósitos prominentes, llenos de material amorfo, eosinofílico, extra-celular dentro del estroma hialinizado, positivo por la tinción con rojo Congo y la birrefringencia verde bajo microscopía de luz polarizada consistente con sustancia amiloide (figura 3). Con base en las características morfológicas, histológicas e histoquímicas, se consideró el diagnóstico definitivo de amiloidosis tiroidea.

Los hallazgos quirúrgicos y anatomopatológicos llevaron a la búsqueda de posible amiloidosis sistémica. Los resultados de la endoscopia superior y colonoscopia, electroforesis de proteínas séricas, aspirado y biopsia de médula ósea no revelaron evidencias de enfermedades inflamatorias, infecciosas, inmunes o amiloidosis sistémica. La ecocardiografía no mostró evidencias de alteraciones y las imágenes de ecografía abdominal no demostraron visceromegalia. El examen

esquelético fue negativo para lesiones líticas. Todos estos resultados llevaron al diagnóstico definitivo de Amiloidosis Primaria de Tiroides. Después de 2 años de seguimiento, el paciente ha permanecido sin sintomatología ni evidencia de recurrencia de la enfermedad.

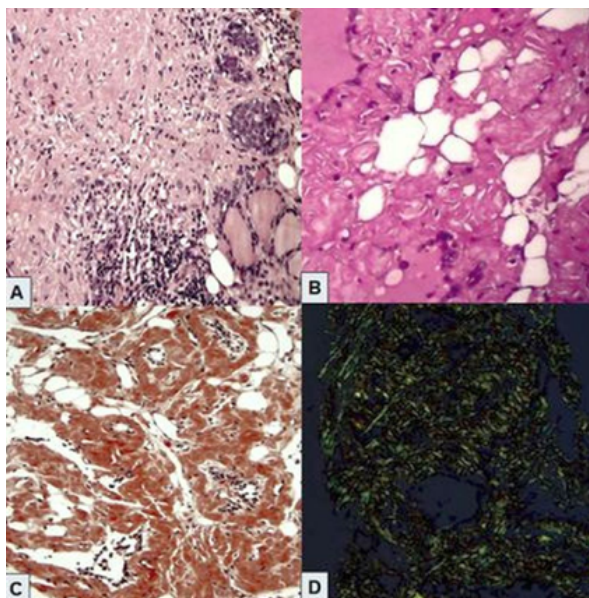


Fig. 1. Amiloidosis primaria de glándula tiroides. **A)** Estroma tiroideo reemplazado por depósitos de sustancia eosinofílica, amorfo y homogénea dentro del tejido tiroideo (coloración hematoxilina – eosina, 10X). **B)** Tejido intersticial deformado por abundante cantidad de depósito amiloide con tejido adiposo entre los folículos tiroideos (Coloración hematoxilina – eosina 400X). **C)** Porciones de tejido tiroideo teñidas de rojo Congo en la microscopia de luz. **D)** Birrefringencia de color verde manzana bajo la luz polarizada (coloración rojo Congo 200X).

Los depósitos de amiloide pueden aparecer en un solo órgano (amiloidosis primaria localizada) o en múltiples órganos (amiloidosis primaria sistémica)⁴. Esta condición puede observarse en pacientes con carcinoma de tiroides medular, mieloma múltiple, plasmocitoma solitario, infecciones y fiebre mediterránea familiar. La amiloidosis secundaria está asociada con la producción excesiva y depósito de amiloide A en varios órganos en forma de estos depósitos^{2,4}. La

amiloidosis primaria localizada exclusivamente en la glándula tiroides es extremadamente rara y fue descrita inicialmente en 1855 asociada con amiloidosis sistémica^{5,6}.

La amiloidosis primaria de glándula tiroides está posiblemente causada por células plasmáticas clonales pre-malignas, trastornos proliferativos linfoplasmocíticos o discrasias de las células plasmáticas⁷. Las células plasmáticas tienen funciones inmunes al producir anticuerpos compuestos por 2 sub-unidades proteicas, una ligera y otra pesada, cuya función es reconocer y atacar a los patógenos. En los casos de discrasias de las células plasmáticas existe producción excesiva de anticuerpos y cadenas ligeras deformadas. Las proteínas amiloides, conocidas como cadenas ligeras kappa o lambda, se acumulan en los tejidos². Si bien solo 1% por año de estos pacientes progresará a mieloma múltiple o trastornos relacionados, prácticamente todas las discrasias de células plasmáticas malignas están asociadas a esta condición^{1,8}. En los países en vías de desarrollo, la amiloidosis generalmente aparece en el contexto de fiebre mediterránea familiar, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoidea y tuberculosis. En los países desarrollados, la causa más común está asociada a las discrasias de células plasmáticas⁹. El cáncer renal, carcinoma hepatocelular y linfoma también están asociados con la mayor incidencia¹⁰.

Existe escasa información sobre el curso clínico y manejo de la amiloidosis primaria de la glándula tiroides. La mayoría de los casos presentan bocio durante varios meses o años de evolución, el cual es difuso y firme. En algunas ocasiones puede ser asimétrico, nodular e indoloro. Algunos casos pueden complicarse con disfagia, disfonía y disnea. La mayoría de los pacientes no presentan manifestaciones de hipotiroidismo o hipertiroidismo¹. También puede afectar al corazón, riñones, pulmones, tracto gastrointestinal, sistema nervioso periférico o cualquier otro órgano¹¹. En el presente caso, aunque el aumento de volumen de la tiroides fue relativamente rápido, no se encontraron evidencias de compresión de órganos vecinos ni alteraciones de la función tiroidea.

La ecografía, tomografía computarizada y resonancia magnética son útiles para establecer las características del aumento de volumen difuso o nodular de la glándula tiroides, pero no existen hallazgos patognomónicos o definitivos para el diagnóstico. En casos de amiloidosis primaria los depósitos de amiloide en la glándula pueden presentarse como lesiones complejas o hipoeoicas en la ecografía¹². Además, los patrones en las imágenes dependen en gran medida de la relación amiloide / tejido adiposo. En aquellos casos con gran cantidad de tejido adiposo predomina la hipodensidad tiroidea difusa con o sin calcificaciones. La resonancia magnética puede mostrar aumento de la intensidad de la señal en las imágenes ponderadas en T1 y T2. Aquellos casos con infiltración grasa generalizada y difusa pueden confundirse con tirolipomatosis⁵. En este caso, los hallazgos por imágenes fueron similares a otros casos.

El diagnóstico también puede basarse en la biopsia con aguja fina, cuyo hallazgo principal es la presencia de abundantes fragmentos de material amorfo, más sólidos e irregulares que los coloides típicos y teñidos de rosa con la coloración de hematoxilina - eosina⁷. Puede llevar al diagnóstico erróneo de carcinoma medular, ya que estos depósitos tiroideos de amiloide están presentes en más de 80% de los casos de cáncer tiroideo medular y en 30% - 80% de los casos de amiloidosis^{11,13}.

Los hallazgos anatomopatológicos patognomónicos de la amiloidosis son infiltración extensa y generalizada de depósitos de amiloide, detectados en forma de sustancia amorfa, con evidencia de distorsión folicular y metaplasia grasa¹⁴. La coloración rojo Congo evaluada con luz polarizada muestra hebras teñidas positivamente y exhiben la característica birrefringencia verde manzana de los depósitos¹¹. Esto es especialmente útil en pacientes que no presentan bocio ni alteraciones de la función tiroidea⁹. Una teoría propone que estos depósitos comprometen la función vascular llevando a isquemia relativa causando que los fibroblastos del estroma sufran metaplasia que llevan a la aparición del tejido interpuesto entre los

vasos tiroideos, es otro hallazgo característico^{1,2}. La presencia de amiloide en muestras de tejido tiroideo, junto con características clínicas, debe llevar a la sospecha de cáncer tiroideo medular. La inmunotinción positiva para calcitonina en las muestras de la neoplasia muestra una distribución intratumoral limitada a diferencia de la más amplia observada en la amiloidosis de la glándula tiroides, junto a la ausencia de células neoplásicas⁶.

No existe un tratamiento médico eficaz para la amiloidosis primaria de la glándula tiroides. Por lo general, los pacientes son sometidos a tiroidectomía total si existen síntomas secundarios como compresión de órganos vecinos, posibilidad diagnóstica de neoplasias malignas y presencia de otras condiciones subyacentes. El diagnóstico definitivo está basado en la evaluación histológica exhaustiva de la pieza quirúrgica². En este caso, la decisión de realizar la cirugía estuvo basado en la sospecha diagnóstica de una neoplasia maligna, además de la posibilidad de que el crecimiento llevara a compresión de estructuras vecinas. Todo esto junto a las consideraciones estéticas para la paciente.

En todos los casos de amiloidosis es obligatorio la evaluación de una posible patología predisponente, y la posibilidad de extensión de la enfermedad, ya que puede ser la presentación inicial de alguna condición crónica. El tratamiento etiológico de la causa subyacente es obligatorio¹³. Es necesario realizar la determinación de células plasmáticas clonales pre-malignas o trastornos proliferativos linfoplasmocíticos y evaluar las concentraciones de células plasmáticas en la médula ósea, hematológica completa, concentraciones séricas de calcio, y posible presencia de lesiones óseas líticas o alteraciones renales, para descartar alteraciones malignas de células plasmática¹⁵. En este caso no fue posible encontrar ninguna patología que pudiera explicar la aparición de la lesión.

CONCLUSIÓN

La amiloidosis primaria de la glándula tiroides es una condición extremadamente rara. Es necesario

un alto índice de sospecha en pacientes con aumento de volumen de la región donde se ubica la glándula con o sin antecedentes de alteraciones predisponentes. Para realizar el diagnóstico correcto son necesarios datos clínicos, histológicos e inmunohistoquímica, que permiten diferenciarla de otras condiciones, especialmente de neoplasias malignas. La tiroidectomía total es el tratamiento de elección para estos casos, ya que es útil tanto para el diagnóstico como el tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Law JH, Dean DS, Scheithauer B, Earnest F 4th, Sebo TJ, Fatourehchi V. Symptomatic amyloid goiters: report of five cases. *Thyroid* 2013;23:1490-1495.
2. Orrego JJ, Chorny JA. Amyloid goiter as the first recognizable manifestation of immunoglobulin light chain amyloidosis. *AACE Clin Case Rep* 2019;5:e326-e329.
3. Jakubović-Čičkušić A, Hasukić B, Sulejmanović M, Čičkušić A, Hasukić Š. Amyloid goiter: A case report and review of the literature. *Saudi J Med Med Sci* 2020;8:151-155
4. Joung KH, Park JY, Kim KS, Koo BS. Primary amyloid goiter mimicking rapid growing thyroid malignancy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;271:417-420.
5. Şeker A, Erkinüresin T, Demirci H. Amyloid goiter in a patient with rheumatoid arthritis and end-stage renal disease. *Indian J Nephrol* 2020;30:125-128.
6. Hill K, Diaz J, Hagemann IS, Chernock RD. Multiple myeloma presenting as massive amyloid deposition in a parathyroid gland associated with amyloid goiter: A medullary thyroid carcinoma mimic on intra-operative frozen section. *Head Neck Pathol* 2018;12:269-273.
7. Ibrahimov M, Yilmaz M, Kilic E, Akil F, Rasidov R, Karaman E. Rapidly progressive thyroid mass: amyloid goiter. *J Craniofac Surg* 2012;23:e555-e556
8. Hoffman JE, Dempsey NG, Sancharawala V. Systemic amyloidosis caused by monoclonal immunoglobulins: Soft tissue and vascular involvement. *Hematol Oncol Clin North Am* 2020;34:1099-1113
9. Wechalekar AD, Chakraborty R, Lentzsch S. Systemic amyloidosis due to low-grade lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2020;34:1027-1039.
10. Lari E, Burhamah W, Lari A, Alsafran S, Ismail A. Amyloid goiter - A rare case report and literature review. *Ann Med Surg (Lond)* 2020;57:295-298.
11. Cannizzaro MA, Lo Bianco S, Saliba W, D'Errico S, Pennetti Pennella F, Buttafuoco G, Provenzano D, Magro G. A rare case of primary thyroid amyloidosis. *Int J Surg Case Rep* 2018;53:179-181.
12. Aksu AO, Ozmen MN, Oguz KK, Akinci D, Yasavun U, Firat P. Diffuse fatty infiltration of the thyroid gland in amyloidosis: sonographic, computed tomographic, and magnetic resonance imaging findings. *J Ultrasound Med* 2010;29:1251-1255.
13. Ozdemir D, Dagdelen S, Erbas T. Endocrine involvement in systemic amyloidosis. *Endocr Pract* 2010;16:1056-1063.
14. Himmetoglu C, Yamak S, Tezel GG. Diffuse fatty infiltration in amyloid goiter. *Pathol Int* 2007;57:449-453.
15. Lee YJ, Jung SJ, Kim DW, Cho HJ, Ahn KJ. Amyloid goiter mimicking subacute thyroiditis on clinical and imaging findings: A case report. *J Clin Ultrasound* 2018;46:497-500.