

the theoretical line of the thyrothymic tract.⁵ Secondly, metastatic thyroid cancer was considered a potential differential diagnosis due to patient previous medical history. When prominent lymphocytic infiltration is observed in a parasitic nodule pathologist must be aware of this rare condition and differentiate from a condition more frequent, a metastatic carcinoma in a lymph node. On occasion this can be very difficult and immunohistochemical techniques can be necessary to solve the problem. In our case, no association of the hyperplastic nodules with lymph node tissue or nuclear features of papillary thyroid carcinoma were observed. Both parasitic thyroid nodules of the same patient showed benign histopathological features and immunohistochemistry for Galactin 3, CK19 and HBME1 were negative.⁶ Unfortunately, BRAF and other thyroid cancer gen-mutation studies were not available in our centre at that moment, these techniques would have helped in the patient's clinical management. Another differential diagnosis included thyroid seeding from previous surgery. "Thyroidosis" usually happens in the subcutaneous tissue or in the field of a previous surgery.⁷ However, in our case the bilateral neck thyroid nodules were not within the operative field of the original total thyroidectomy which did not include any neck lateral adenopathy dissection. Finally, thyroid tissue scission is a well-known phenomenon accompanying lymphocytic thyroiditis in patients with multinodular goitre. In fact, tissue clefting was found in a recent detailed description of a parasitic thyroid nodule series. It is proposed that the mechanical action of the neck muscles is the main mechanism of these parasitic thyroid nodule's origin, which may separate a portion of the goitre through the muscular fascia.³ Therefore, our diagnosis considering all the clinical and pathological features, was of two parasitic thyroid nodules probably due to tissue clefting, although thyroidosis origin could not be utterly rejected.

We concluded that parasitic thyroid nodules should be included in the differential diagnosis of lateral neck masses. This rare entity may be the cause of a serious clinical dilemma if an important medical decision is to be made due to a malignant thyroid suspicion.

Patient consent

Patient signed the informed consent.

Funding

No funding was received for this work

Conflict of interest

The authors wish to confirm that there are no known conflicts of interest.

References

1. Abu-Khudir R, Larrivé-Vanier S, Wasserman JD, Deladoëy J. Disorders of thyroid morphogenesis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2017;31:143–59.
2. Rosai J, Kuhn E, Carcangiu ML. Pitfalls in thyroid tumour pathology. *Histopathology.* 2006;49(August):107–20.
3. Barbieri A, Prasad ML, Gilani SM. Thyroid tissue outside the thyroid gland: differential diagnosis and associated diagnostic challenges. *Ann Diagn Pathol.* 2020;48(October):151584.
4. Bychkov A. Parasitic nodules of thyroid: some insights into the origin and early evolution. *Pathology (Phila).* 2019;51(January):125–7.
5. Sackett WR, Reeve TS, Barraclough B, Delbridge L. Thyrothymic thyroid rests: incidence and relationship to the thyroid gland. *J Am Coll Surg.* 2002;195(November):635–40.
6. Baker LJ, Gill AJ, Chan C, Lin BPC, Crawford BA. Parasitic thyroid nodules: cancer or not? *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2014;2014:140027.
7. Harach HR, Cabrera JA, Williams ED. Thyroid implants after surgery and blunt trauma. *Ann Diagn Pathol.* 2004;8(April):61–8.

Jesús Moreno-Fernández^{a,*}, Violeta Herrera Montoro^b, Rita Virlaboa Cebrian^a, Francisco José Martín Davila^b

^a *Endocrinology and Nutrition Department, Ciudad Real General University Hospital, Ciudad Real, Spain*

^b *Anatomical Pathology Department, Ciudad Real General University Hospital, Ciudad Real, Spain*

* Corresponding author.

E-mail address: jmorenof@sescam.jccm.es

(J. Moreno-Fernández).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2021.02.004>

2530-0164/ © 2021 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Presentación clínica inusual y nueva mutación en un caso de síndrome triple A



Unusual clinical presentation and new mutation in a case of triple A syndrome

El síndrome triple A es un trastorno multisistémico, de herencia autosómica recesiva, originado por mutaciones en el gen AAAS localizado en el cromosoma 12q13 que codifica la proteína ALADIN. Se caracteriza por alacrimia, acalasia e

insuficiencia suprarrenal secundaria a resistencia a hormona adrenocorticotrópica (ACTH).

Presentamos el caso de una mujer de 39 años, que acudió a consultas de Neurología por dificultad para la marcha, presente desde la infancia pero con empeoramiento progresivo en los últimos años. Entre sus antecedentes familiares destaca una hermana con acalasia. Como antecedentes personales presentaba bronquiectasias desde la infancia y cirugía por pies cavos. Su tratamiento consistía en colecalciferol 25.000 UI/mes.

Desde la infancia refería dificultad en la marcha, debilidad de las extremidades, disfagia, diaforesis sin causa

conocida, fotofobia y alacrimia. En los últimos 3-4 años presentaba astenia e hipotensión.

La exploración física objetivó una voz nasal y atrofia de la musculatura. El peso era de 57,2 kg, la talla de 163 cm (IMC 21,5 kg/m²) y la tensión arterial 120/86 mmHg. Presentaba hipoalgesia en guante y calcetín y los reflejos osteotendinosos eran vivos. La agudeza visual era 0,2 y presentaba atrofia óptica junto con conjuntivitis seca severa.

El electroneurograma objetivó disminución de amplitudes en los nervios mediano, cubital y tibial. La biopsia muscular fue inespecífica y la resonancia cerebral tampoco mostró alteraciones.

La analítica fue normal e incluyó bioquímica rutinaria con hemograma, ácido láctico, creatina-fosfoquinasa (CPK), ácidos orgánicos en orina, aminoácidos en plasma y orina, acilcarnitinas, ácido fitánico, betacolesterol. Sólo destacaban valores de glucemia basal en el límite bajo de la normalidad.

Ante este cuadro neurológico complejo, se solicitó estudio de exoma clínico, que detectó una variante en homocigosis en el gen *A4AS*: c.1058T>C (p.Ile353Thr) (NM_015665). Esta variante aparece descrita en las bases de datos consultadas como variante de significado clínico incierto (rs765757844). Se realizó el estudio en los hermanos, y se confirmó que la hermana, sintomática (aunque con menor afectación) era portadora también en homocigosis. En el otro hermano sano se detectó en heterocigosis. Teniendo en cuenta estos resultados y que el análisis bioinformático realizado predecía que da lugar a enfermedad, se consideró como variante patogénica y se confirmó así el diagnóstico de síndrome triple A. La paciente fue remitida a consultas de Endocrinología.

La analítica solicitada objetivó: glucosa 71 mg/dL, proteínas totales 7,65 g/dL, albúmina 4,39 g/dL, prealbúmina 17,3 mg/dL, creatinina 0,55 mg/dL, colesterol total 140 mg/dL, triglicéridos 97 mg/dL, sodio 139 mmol/L, potasio 4,2 mmol/L, calcio corregido 9,1 mg/dL, cortisol basal 8,4 µg/dL, DHEAS 0,4 µg/mL, ACTH 31 pg/mL, ácido fólico 2,73 ng/mL, vitamina B12 309 pg/mL, TSH 1,62 µUI/mL. El resto de la analítica, incluyendo hormonas hipofisarias y eje renina-angiotensina-aldosterona, fue normal.

El test de Synacthen (ACTH 23,9 pg/mL, cortisol basal 12,7 y a los 30 minutos 16,5 µg/dL) diagnosticó la insuficiencia suprarrenal parcial y se inició tratamiento sustitutivo con hidroaltesona, remitiendo la astenia e hipotensión.

Tras el diagnóstico de acalasia con manometría, se implementaron modificaciones dietéticas.

Además de la triada mencionada, existen casos de triple A con neuropatía autonómica (síndrome 4A) o con 2 de las manifestaciones (síndrome 2A). La incidencia real es desconocida, debido a los casos sin diagnosticar y a aquellos pacientes que fallecerán por crisis adrenales, generalmente durante la infancia¹.

La alacrimia parece el síntoma más común (> 90% pacientes) y precoz pero puede pasar desapercibida hasta que no aparecen los signos de sequedad ocular (queratopatía, úlcera corneal).

En el 70% de los casos, el síntoma que propicia el diagnóstico es la insuficiencia suprarrenal. Generalmente se manifiesta en la infancia y más excepcionalmente en la segunda década de la vida. La edad media de aparición en



Figura 1 TAC torácico donde se objetivan bronquiectasias.

la serie de pacientes evaluados por Grant era 1-8,3 años de vida². Ya que las crisis adrenales son la principal causa de mortalidad en los pacientes con síndrome triple A no tratados y se ha descrito algún caso con inicio en la tercera década de la vida, no debe excluirse el diagnóstico si en la valoración inicial el eje suprarrenal es normal³.

Existe gran variabilidad en el grado de insuficiencia suprarrenal que puede aparecer en este síndrome, ya que incluso existen dos casos de síndrome triple A con diagnóstico en la cuarta y sexta década de la vida sin presentar en ese momento insuficiencia suprarrenal^{4,5}.

Para considerarse insuficiencia suprarrenal secundaria a resistencia a ACTH, los niveles de ésta deberían ser al menos el doble del límite superior normal de referencia. El valor normal de ACTH y la aparición tardía del déficit hormonal son otra excepcionalidad de este caso. Podría hipotetizarse que esta nueva mutación se asocie con el desarrollo progresivo y tardío de insuficiencia suprarrenal por mecanismos diferentes a la resistencia a ACTH. No obstante, y debido al valor límite de cortisol que presentó la paciente, queda pendiente una reevaluación con el test de hipoglucemia insulínica.

En cambio, el déficit de mineralocorticoides sólo aparece en el 15% de los casos por lo que la mayoría de los pacientes no precisan tratamiento con fludrocortisona^{6,7}.

La acalasia en menores de 15 años sólo aparece en el 5% de los casos. Nuestra paciente muy probablemente ya presentaba acalasia en la infancia (sintomatología compatible y bronquiectasias, figura 1). La evaluación nutricional es vital ya que incluso aquellos en los que se realiza la miotomía, la ganancia de peso postintervención es menor que en aquellos pacientes con acalasia no asociada a síndromes genéticos⁸.

La edad de aparición de la clínica neurológica es variable, pero por lo general aparece en la edad adulta⁹. El diagnóstico diferencial incluye la adrenoleucodistrofia o esclerosis múltiple, entre otros¹⁰. Una vez tratada la insuficiencia suprarrenal, el factor pronóstico más relevante es la sintomatología neurológica (progresiva). Esta incluye neuropatía periférica sensitivo-motora, síndrome piramidal,

trastornos autonómicos, disfunción bulbar, atrofia óptica o ataxia.

El síndrome triple A es debido a mutaciones patológicas en el gen AAAS, el cual codifica para la nucleoporina ALADIN. Estas mutaciones alteran el transporte de proteínas necesarias para la reparación del ADN (apraxatina, DNA ligasa I), lo que provoca hipersensibilidad al estrés oxidativo. Este incremento en el estrés oxidativo a nivel nuclear parece ser responsable de la progresión clínica en el síndrome triple A.

Se han descrito más de 75 mutaciones en el gen AAAS sin encontrarse asociación genotipo-fenotipo. De hecho, el fenotipo es variable incluso entre individuos con el mismo genotipo¹¹. Por ello, aunque el estudio genético es imprescindible para el diagnóstico, no aporta información sobre el fenotipo o el pronóstico del paciente. Algunos pacientes no presentan mutaciones en dicho gen, por lo que pueden existir otros genes implicados.

El caso descrito es único no sólo por ser el primero asociado a la variante c.1058T>C, sino por la afectación precoz neurológica/digestiva y aparición tardía de insuficiencia suprarrenal de mecanismo fisiopatológico desconocido.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Capataz Ledesma M, Méndez Pérez P, Rodríguez López R, Galán Gómez E. Síndrome de Allgrove (triple A). Hallazgo de una mutación no descrita en el gen AAAS. *An Pediatr (Barc)*. 2013;78:109–12.
2. Grant DB, Barnes ND, Dumic M, Ginalska-Malinowska M, Milla PJ, von Petrykowski W, et al. Neurological and adrenal dysfunction in the adrenal insufficiency/alacrima/achalasia (3A) syndrome. *Arch Dis Child*. 1993;68:779–82.
3. Kiliçli F, Acibucu F, Senel S, Dokmetas HS. Allgrove syndrome. *Singapore Med J*. 2012;53:e92–4.

4. Luigetti M, Pizzuti A, Bartoletti S, Houlden H, Pirro C, Bottillo I, et al. Triple A syndrome: A novel compound heterozygous mutation in the AAAS gene in an Italian patient without adrenal insufficiency. *J Neurol Sci*. 2010;290:150–2.
5. Nakamura K, Yoshida K, Yoshinaga T, Kodaira M, Shimojima Y, Takei Y, et al. Adult or late-onset triple A syndrome: case report and literature review. *J Neurol Sci*. 2010;297:85–8.
6. Polat R, Ustyol A, Tuncez E, Guran T. A broad range of symptoms in allgrove syndrome: single center experience in Southeast Anatolia. *J Endocrinol Invest*. 2020;43:185–96.
7. Roucher-Boulez F, Brac de la Perriere A, Jacquez A, Chau D, Guignat L, Vial C, et al. Triple-A syndrome: a wide spectrum of adrenal dysfunction. *Eur J Endocrinol*. 2018;178:199–207.
8. Meyer A, Catto-Smith A, Crameri J, Simpson D, Alex G, Hardikar W, et al. Achalasia: Outcome in children. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32:395–400.
9. Messina MF, Autunno M, Koehler K, Russo M, Arrigo T, Crisafulli G, et al. Upper and lower motor neuron involvement as presenting manifestation of Triple A syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2009;32:482–3.
10. Dumić M, Barišić N, Rojnić-Putarek N, Kušec V, Stanimirović A, Koehler K, et al. Two siblings with triple A syndrome and novel mutation presenting as hereditary polyneuropathy. *Eur J Pediatr*. 2011;170(3):393–6.
11. Leveille E, Gonorazky HD, Rioux MF, Hazrati LN, Ruskey JA, Carnevale A, et al. Triple A syndrome presenting as complicated hereditary spastic paraplegia. *Mol Genet Genomic Med*. 2018;6:1134–9.

María Eugenia López Valverde^{a,*},
María Isabel Rebollo Pérez^a,
Eva María Martínez Fernández^b,
Eva Murillo Espejo^b y Pilar Carrasco Salas^c

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

^b Servicio de Neurología, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

^c Servicio de Genética, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eukane.lpz@hotmail.com
(M.E. López Valverde).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2021.03.006>
2530-0164/ © 2021 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

5-Alpha-reductase type 2 deficiency. A new case in the Spanish population



Déficit de la 5-alfa-reductasa tipo 2. Un nuevo caso en la población española

The 5-alpha-reductase type 2 deficiency (5 α -RD2) is a rare autosomal recessive 46, XY disorder of sexual development (DSD), resulting in the inability to convert testosterone (T) to dihydrotestosterone (DHT), an NADPH dependent process catalysed by the membrane-bound steroid 5 α -RD2.¹ Individuals are usually identified as female in childhood but

undergo virilisation at puberty. For this reason gender dysphoria in individuals raised as female is very prevalent, reaching 63% according to Cohen et al.²

Although the disease is rare among Caucasians, there is a high prevalence in the population of Dominican Republic due to consanguineous marriages. It is also prevalent in other regions like Papua New Guinea.³

Clinical presentations are much broader than the original phenotype. Many people with 5 α -RD2 deficiency are usually identified in the neonatal period because of ambiguous genitalia and some are misdiagnosed with androgen insensitivity syndrome. During puberty, an increase in male sex