

7. Takeshima K, Li Y, Kakudo K, Hirokawa M, Nishihara E, Shimatsu A, et al. Proposal of diagnostic criteria for IgG4-related thyroid disease. *Endocr J.* 2021;68(1):1–6, <http://dx.doi.org/10.1507/endocrj.EJ20-0557>.
8. Brito-Zerón P, Bosch X, Ramos-Casals M, Stone JH. IgG4-related disease: Advances in the diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016;30(2):261–78, <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2016.07.003>.
9. Romyantsev PO, Kozlov IG, Kolpakova EA, Chukhacheva OS, Korenev SV, Goncharov AG, et al. [IGG4-related diseases in endocrinology] [artículo en ruso]. *Probl Endokrinol (Mosk).* 2020;66(2):24–32, <http://dx.doi.org/10.14341/probl12285>.

Pamela Benítez Valderrama^{a,*}, Alejandro Castro Calvo^b,
Laura Rodríguez Riesco^b, Rita Regojo Zapata^c
y Paola Parra Ramírez^a

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^b Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico:

alexapamela.benitez@salud.madrid.org (P. Benítez Valderrama).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2022.02.004>

2530-0164/ © 2022 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Metástasis en la glándula tiroidea. Tres casos ilustrativos de su presentación clínica, radiológica y anatomopatológica



Thyroid gland metastases: 3 cases that illustrate their clinical, radiological and pathological characteristics

Introducción

Las metástasis en el tiroides de neoplasias extratiroides suponen menos del 3% de todos los tumores malignos tiroideos¹. Dada su rareza, describimos 3 casos que acontecieron en diferentes escenarios clínicos, para posteriormente revisar esta entidad y profundizar en su diagnóstico.

Caso 1

Varón de 59 años, fumador de 45 paquetes-año, consultó por masa cervical anterior de crecimiento progresivo en los últimos 3 meses. Se realizó ecografía tiroidea y se apreció una glándula aumentada de tamaño de aspecto «atigrado» sin nodularidad y múltiples adenopatías bilaterales patológicas (fig. 1). Con una punción aspiración con aguja fina (PAAF) de la glándula se confirmó mediante diagnóstico citológico e inmunohistoquímico una metástasis de carcinoma escamoso pulmonar PDL1 positivo. Se solicitó TAC de cuello y tórax, en la que, además de los hallazgos tiroideos y de adenopatías cervicales patológicas, se apreció una masa pulmonar espiculada de 5 cm en el lóbulo superior derecho. Al mismo tiempo, el paciente fue diagnosticado de carcinoma epidermoide de cavidad oral con afectación cervical, submandibular y supraclavicular.

Se inició tratamiento con carboplatino y paclitaxel con intención citorréductora, pero tras la primera sesión presentó un rápido deterioro clínico con disfagia y disnea, por lo que se decidió sedación paliativa.

Caso 2

Mujer de 50 años con antecedente de síndrome metabólico. Intervenido hace 10 años mediante nefrectomía derecha por carcinoma renal de células claras de bajo riesgo en seguimiento por Urología y en situación de remisión. En la TAC de seguimiento se detectó bocio multinodular bilateral. La ecografía tiroidea mostró un nódulo en lóbulo tiroideo izquierdo de 34 mm, sólido e isoecogénico (ACR-TIRADS 3)² sobre el que se realizó PAAF, con diagnóstico de benignidad. En el lóbulo tiroideo derecho (LTD) presentaba un nódulo de 8 mm, sólido e hipoeecogénico con escasa vascularización (ACR-TIRADS 4), sobre el que no se realizó PAAF por ausencia de criterios. En el control ecográfico a los 18 meses, el nódulo del LTD había doblado su tamaño y aumentado la vascularización. Se realizó PAAF en 3 ocasiones, todas insatisfactorias, por lo que se optó por tiroidectomía total para un diagnóstico definitivo. El análisis de la muestra mostró 2 focos de metástasis de carcinoma renal de células claras (el mayor derecho de 17 mm), con positividad para vimentina, RCC y focal para CD10 y CK7. En la TAC para estadificación se hallaron, además, 2 metástasis pulmonares subcentimétricas, por lo que se inició tratamiento con sunitinib, que se suspendió por intolerancia. Actualmente, la enfermedad se encuentra estable, en tratamiento con nivolumab.

Caso 3

Varón de 64 años con antecedentes de tabaquismo (50 paquetes-año) y adenocarcinoma de pulmón metastásico con linfangitis carcinomatosa (T3N3M1a) en tratamiento con pemetrexed, con respuesta parcial. Fue remitido por aumento de tamaño rápidamente progresivo de la glándula tiroidea de 2 meses de evolución, que le ocasionaba disfagia importante tanto a sólidos como a líquidos. En la ecografía tiroidea se apreció un aumento de tamaño de ambos lóbulos tiroideos debido a 2 nódulos de gran tamaño, sólidos, isoecogénicos y con calcificaciones puntiformes (ACR-TIRADS 4), uno en LTD de 37 mm y otro en lóbulo tiroideo izquierdo, de 35 mm. Además, se observaron adenopatías

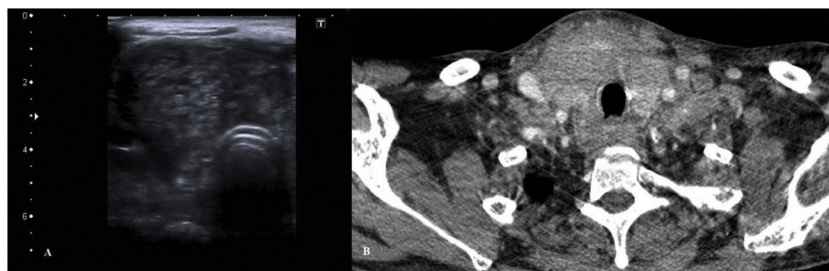


Figura 1 A) Ecografía tiroidea. Lóbulo tiroideo derecho aumentado de tamaño sin clara nodularidad. Ecogenicidad heterogénea de aspecto atigrado. Tamaño del lóbulo 39 mm en longitudinal. B) TC de cuello. Agrandamiento generalizado de la glándula tiroidea, que se muestra heterogénea. Adenopatías patológicas cervicales bilaterales. Disminución del calibre traqueal.

patológicas de hasta 20 mm en cadenas ganglionares cervicales bilaterales. Se realizó PAAF del nódulo en LTD y de 2 adenopatías cervicales derechas, con diagnóstico de infiltración por adenocarcinoma con inmunofenotipo positivo para TTF1 y negativo para tiroglobulina, compatible con adenocarcinoma de pulmón. El paciente ingresó por disfagia completa con imposibilidad de colocación de sonda nasogástrica, por lo que se priorizaron medidas de bienestar.

Discusión

Las metástasis en la glándula tiroides tienen una baja prevalencia en la práctica clínica, pues suponen menos del 0,1% de los nódulos estudiados mediante PAAF¹. Sin embargo, en autopsias se ha descrito una incidencia en pacientes oncológicos del 1,3-25% de los casos³.

El mecanismo de afectación metastásica de la glándula tiroidea suele ser por vía hematógena/linfática y más raramente por contigüidad desde estructuras adyacentes⁴. Las metástasis de carcinomas de pulmón y mama son las más frecuentes en las series de autopsias. Por el contrario, en las series clínicas, el carcinoma renal de células claras es más habitual³, que puede metastatizar a tiroides mucho tiempo después de la resección del primario⁴, como en nuestro caso 2.

Las metástasis pueden presentarse como una infiltración difusa de la glándula³ o con la aparición de nódulos tiroideos en estudios complementarios de pacientes con antecedentes oncológicos. El inicio en forma de masa cervical por aumento tiroideo bilateral en pacientes sin antecedentes oncológicos se considera excepcional⁵, de ahí la peculiaridad del caso 1. La característica clínica fundamental común a los casos presentados es el crecimiento rápido: este es un signo guía que obliga a pensar en metástasis tiroideas, especialmente si hay antecedentes de neoplasias o factores de riesgo⁴.

En la ecografía suele observarse un agrandamiento generalizado de la glándula de aspecto heterogéneo con líneas hipoeoicas atípicas y en algunas series se describen adenopatías patológicas hasta en el 92% de los casos⁶. Ninguna prueba de imagen permite diferenciar entre tumor primario tiroideo y metástasis⁷.

Por tanto, para el diagnóstico certero es indispensable el estudio citológico o histológico de material obtenido mediante PAAF (que permite el diagnóstico de hasta el 90% de las metástasis tiroideas)⁸, BAG o resecciones quirúrgicas. El carcinoma renal de células claras, el adenocarcinoma

pulmonar o los procesos linfoproliferativos pueden mostrar características morfológicas superponibles a las neoplasias primarias tiroideas³. Dado que suelen ser tumores más indiferenciados, las técnicas de inmunohistoquímica ayudan al diagnóstico diferencial, ya que cada tumor primario presenta distintos tipos de marcadores. Así, los tumores primarios tiroideos diferenciados expresan tiroglobulina, mientras que las metástasis no; el adenocarcinoma pulmonar mostrará positividad para napsina A; el carcinoma renal de células claras mostrará positividad para RCC, vimentina y CD10 y los síndromes linfoproliferativos expresarán marcadores linfocitarios (CD45, CD3, CD20, CD30, etc.).

El pronóstico, en general, es desfavorable, sin embargo, estará influido por la extensión de la afectación metastásica y la naturaleza del tumor primario (supervivencia a 2 años del 20% para carcinoma pulmonar vs. 70% si es de origen renal). La tiroidectomía total, cuando es posible, tiene un impacto positivo en la supervivencia⁹. Por su factor pronóstico, el diagnóstico diferencial entre lesiones primarias y metastásicas es clave para la toma correcta de decisiones.

Financiación

No se ha recibido financiación.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Bibliografía

1. Papi G, Fadda G, Corsello SM, Corrado S, Rossi ED, Radighieri E, et al. Metastases to the thyroid gland: prevalence, clinicopathological aspects and prognosis: A 10-year experience. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(4):565–71.
2. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol [Internet]*. 2017;14(5):587–95. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.01.046>.
3. Mistelou A, Papadatos SS, Kousi C, Lampri E, Mitsis M, Vougiouklakis T, et al. Thyroid gland as a target of secondary malignancies - An autopsy study and review data. *Folia Med (Plovdiv)*. 2019;61(2):277–88.
4. Hegerova L, Griebeler ML, Reynolds JP, Henry MR, Gharib H. Metastasis to the thyroid gland: Report of a large series

- from the Mayo Clinic. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials*. 2015;38(4):338–42.
5. Moghaddam PA, Cornejo KM, Khan A. Metastatic carcinoma to the thyroid gland: A single institution 20-year experience and review of the literature. *Endocr Pathol*. 2013;24(3):116–24.
 6. Kim HK, Kim SS, Oak CY, Kim SJ, Yoon JH, Kang H-C. Diffuse metastasis to the thyroid: Unique ultrasonographic finding and clinical correlation. *J Korean Med Sci*. 2014;29(6):818–24.
 7. Nixon IJ, Coca-Pelaz A, Kaleva AI, Triantafyllou A, Angelos P, Owen RP, et al. Metastasis to the thyroid gland: A critical review. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(6):1533–9.
 8. Aron M, Kapila K, Verma K. Role of fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of secondary tumors of the thyroid—twenty years' experience. *Diagn Cytopathol*. 2006;34(3):240–5.
 9. Russell JO, Yan K, Burkey B, Scharpf J. Nonthyroid metastasis to the thyroid gland: Case series and review with observations by primary pathology. *Otolaryngol Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol Neck Surg*. 2016;155(6):961–8.

Irene de Lara-Rodríguez^{a,*}, Ana R. Romero-Lluch^a,
Suset Dueñas-Disotuar^a,
Esteban Castillo-Sánchez-Heredero^b
y Elena Navarro-González^a

^a *Unidad de Gestión de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España*

^b *Unidad de Gestión Clínica Intercentros de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: iredelara93@gmail.com
(I. de Lara-Rodríguez).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2022.01.010>
2530-0164/ © 2022 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Successful pregnancy in a patient with multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency



Embarazo exitoso en una paciente con deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa múltiple

Introduction

Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD), also known as glutaric aciduria type II, is an autosomal recessively inherited metabolic disorder affecting the oxidation of fatty acids as well as the catabolism of branched-chain amino acids, lysine and tryptophan. MADD is caused by deficiency of either an electron-transfer flavoprotein (ETF, encoded by *ETFA* and *ETFB*) or an electron-transfer flavoprotein dehydrogenase (ETFDH, encoded by *ETFDH*).¹

Patients with MADD have been classified into three groups: (1) neonatal onset without anomalies, (2) neonatal onset with anomalies and (3) mild or late-onset, with a wide range of clinical expression between the groups. Patients in the first group are often premature and present dysmorphic features with most of them dying in the first days of life. Patients in the second group do not present congenital anomalies but usually develop severe cardiomyopathy and die during the first weeks of life. The course and presentation in the third group, the late-onset patients typically include episodes of metabolic acidosis, non-ketotic hypoglycaemia and muscle weakness.^{2,3}

The diagnosis of MADD consists in increased organic acid and acylglycine derivatives in the urine and medium- and long-chain acylcarnitines in the blood. Genetic analysis confirms the diagnosis.⁴

The treatment usually includes a high-carbohydrate, low-fat, low-protein diet associated with riboflavin and carnitine supplementation, without periods of fasting.^{4,5}

Case

We present the case of a 31-year-old woman, diagnosed with MADD (mild or late-onset subtype) at the age of 10 years in the context of a family study because one of her brothers was hospitalised in the ICU in relation to a coma caused by metabolic acidosis and hypoglycaemia. Both of her parents were carriers of a mutation (R175H) in the ETFDH gene, and the three siblings were affected by the same condition. The patient is a product of non-consanguineous Spanish parents from the province of Ciudad Real. The paternal grandparents were first cousins (Fig. 1).

At the time of diagnosis she presented with high levels of acylcarnitines in her blood. Treatment with a diet restricted in fat and protein and associating supplementation of riboflavin and carnitine was started. Since the diagnosis to the present time the patient has been in good general condition, only suffering from occasional events of vomiting and muscle weakness (never requiring hospitalisations for metabolic decompensations).

Several echocardiograms have been performed throughout her life because of an increased risk of cardiomyopathy, which have all been normal.

At the age of 30, she became pregnant. She was not blood-related to her partner.

A normocaloric diet with most of the calories coming from carbohydrates (around 50/60%), similar to the diet she was already doing, was prescribed. The diet was divided into three main meals and periodic snacks, avoiding fasting periods of more than 4 h to prevent hypoglycaemia. The treatment also included riboflavin (300 mg/day) and L-carnitine (4 g/day).

Usual obstetric controls in the first, second, and third trimester were performed, with an estimated foetal weight of 2.4 kg (16% percentile) in the third trimester.

At the 39th week an elective caesarean was conducted to reduce the intrapartum risks (risk of metabolic decom-