

## CARTA CIENTÍFICA

### Tiroiditis de Hashimoto variante fibrosante como manifestación de enfermedad por IgG4, simulando un linfoma tiroideo: reporte de un caso



### Fibrous variant of Hashimoto's thyroiditis as a sign of IgG4-related disease, mimicking thyroid lymphoma: Case report

En 2001, se describió un nuevo subtipo de pancreatitis autoinmune reconocida como la enfermedad mediada por IgG4 (E-IgG4)<sup>1</sup>. Se caracterizaba por la formación de lesiones/masas debido a una infiltración difusa linfoplasmática de células IgG4 positivas, fibrosis esclerosante tisular, hipergammaglobulinemia con aumento predominante de los niveles séricos de IgG4 y disfunción del órgano comprometido<sup>2</sup>. La lista de órganos afectados se ha expandido rápidamente, con compromiso de las glándulas salivales, vías biliares, órbita, ganglios linfáticos, tejido retroperitoneal, etc.

Así mismo, la afectación tiroidea o enfermedad tiroidea mediada por IgG4 (ET-IgG4) fue descrita por primera vez por Li et al.<sup>3</sup> en 2009, que se manifiesta como entidad única o formando parte del compromiso multisistémico de la E-IgG4. Describimos el caso de un paciente con ET-IgG4 que simulaba un linfoma tiroideo.

Se trataba de un varón caucásico de 47 años, sin antecedente de enfermedad tiroidea ni de radiación cervical, quien consultó por una tumoración cervical anterior, no dolorosa, de rápido crecimiento asociada a disfonía, disfagia y disnea progresiva de 4 meses de evolución. Al examen físico destacaba bocio de grado 3 sin nódulos palpables. La ecografía cervical inicial mostró una glándula tiroidea marcadamente aumentada de tamaño con áreas hipoecoicas y finos septos hiperecoicos con aumento de la vascularización en el estudio Doppler-color, sugestiva de tiroiditis. La analítica era compatible con un hipotiroidismo primario franco de origen autoinmune (TSH 100,9  $\mu$ UI/ml [VN: 0,55-4,78]; T4L 0,38 ng/dL [VN: 0,89-1,76] y Ac. anti-peroxidasa 443.012 UI/ml [VN < 60]), por lo que se inició tratamiento con levotiroxina. Un mes tras el inicio de la clínica, presentó un aumento del tamaño del LTD, que se extendía hasta la submandíbula ipsilateral. La TC cervical mostró un gran bocio a expensas de LTD (4 × 4,6 × 12 cm [AP × T × L]; LTI de 4,3 × 4 × 4 cm), con expansión hacia el espacio retrofaríngeo, que comprimía la laringe y el seno piriforme ipsilateral, asociado a desplazamiento de la porción glótica y supraglótica, incluidas las cuerdas vocales. Debido al rápido crecimiento se hizo una punción aspiración con aguja fina, que resultó

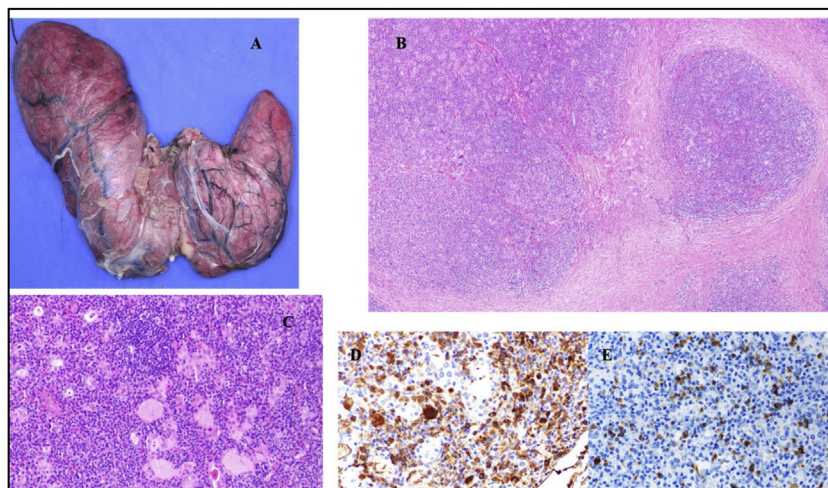
compatible con tiroiditis de Hashimoto. Sin embargo, ante la sospecha de un posible linfoma tiroideo, se decidió realizar una biopsia abierta glandular, que mostró un patrón de tiroiditis, tumor miofibroblástico inflamatorio o enfermedad esclerosante-IgG4.

El caso fue presentado en el Comité de Tumores Endocrinológicos. Se decidió solicitar IgG4 (521 mg/dl; VN: 3-200);  $\beta$ 2 microglobulina (2,6 mg/L; VN: 1,1-2,5); LDH (247 UI/L; VN: 100-190), más una PET/TC-<sup>18</sup>FDG, que corroboró la presencia de un gran bocio con captación difusa en relación con tiroiditis linfocitaria. Ante el rápido crecimiento y los síntomas compresivos referidos, se decidió una tiroidectomía total. Como única complicación posquirúrgica se presentó un seroma que precisó drenaje en 2 ocasiones. La anatomía patológica mostró una glándula tiroidea de 182 g (VN 25-30 g) con tiroiditis de Hashimoto, variante fibrosa, relacionada con IgG4 (con tinción de IgG4 > 28 células plasmáticas por campo de gran aumento, ratio IgG4/IgG < 30%, sin observar áreas de proliferación linfoide difusa mediante análisis de reordenamiento del receptor de antígeno) (fig. 1). El valor de IgG4 disminuyó en un 55% (290 mg/dl) a las 2 semanas tras la intervención y se normalizó 2 meses más tarde. Dos años después de la cirugía no ha presentado compromiso de otros órganos ni sistemas y mantiene los niveles séricos de IgG4 normales.

Nuestro caso es un ejemplo claro de una ET-IgG4, una enfermedad tiroidea recientemente reconocida, benigna y que puede simular un proceso neoplásico. El vínculo entre el compromiso tiroideo y la E-IgG4 se propuso al inicio, basado en la observación de que el hipotiroidismo era altamente prevalente en los pacientes con pancreatitis autoinmune<sup>1</sup>. Partiendo de estas observaciones, Li et al.<sup>3</sup> demostraron que los pacientes con tiroiditis de Hashimoto podían subclasificarse en los que tenían infiltrados IgG4+ o IgG4-, caracterizándose los primeros por fibrosis e infiltración linfoplasmocítica y ausencia aparente de afectación extratiroidea sistémica. Típicamente, los pacientes con ET-IgG4 cursaban con un mayor porcentaje de hipotiroidismo, niveles elevados de anti-TPO, eran más jóvenes, con preponderancia masculina y con una enfermedad con un curso sorprendentemente progresivo comparados con los IgG4-<sup>4,5</sup>. De esta forma, el caso expuesto tiene las características típicas de esta entidad.

En la actualidad, sabemos que la ET-IgG4 puede abarcar casos de a) tiroiditis autoinmune crónica, b) una variante fibrótica de esta enfermedad, c) la conocida tiroiditis de Riedel y d) algunos casos poco frecuentes de enfermedad de Graves<sup>6</sup>.

En cuanto al diagnóstico de la ET-IgG4, aunque existen criterios heterogéneos, los criterios más aceptados son los



**Figura 1** Imagen macroscópica e histológica de pieza de tiroidectomía total. A) Imagen macroscópica de glándula tiroidea, cara anterior, con un peso de 182 g. B) Imagen histológica de áreas pseudonodulares por fibrosis (hematoxilina eosina, 40X). C) Imagen de inmunohistoquímica con IgG (400X). D) Imagen de inmunohistoquímica con IgG4 (400X).

de la Sociedad Tiroidea Japonesa y la Sociedad Japonesa de Endocrinología e incluyen: 1) aumento del tamaño glandular, 2) lesiones hipoeoicas en la ecografía, 3) niveles elevados de IgG4 en suero ( $\geq 135$  mg/dl), 4) hallazgos histopatológicos tiroideos como infiltración  $> 20$  células plasmáticas IgG4+ por campo de gran aumento y proporción de células plasmáticas IgG4+/IgG+  $> 30\%$  y 5) afectación de otros órganos<sup>7</sup>. Así, se considera un diagnóstico definitivo cuando se cumplen los criterios del 1 al 4, una ET-IgG4 probable con los criterios 1+2+4 o 1+2+5 y ET-IgG4 posible en caso de cumplir los criterios 1+2+3.

Cabe recalcar, por una parte, que los hallazgos histopatológicos son los elementos más importantes para demostrar una infiltración por células plasmáticas IgG4+ y para excluir malignidad u otras entidades. Por otra, que unos niveles elevados de IgG4 en suero no son suficientes para el diagnóstico de esta entidad, ya que una elevación de IgG4 puede darse en otras enfermedades<sup>8</sup>. Aunque en los hallazgos histológicos del caso expuesto se encontró una proporción de células plasmáticas IgG4+/IgG+ inferior al 30%, basándonos en la presencia de todos los demás criterios, la presentación clínica, los datos epidemiológicos y habiendo descartado la clonalidad linfoide, se consideró una ET-IgG4 definitiva.

En cuanto al tratamiento, los glucocorticoides e inmunomoduladores como la azatioprina, mofetilmicofenolato y metotrexato son de elección en la E-IgG4<sup>6</sup>. Sin embargo, el agrandamiento de la glándula tiroidea con compresión significativa de órganos adyacentes, síntomas obstructivos o sospecha de malignidad favorecen una estrategia quirúrgica<sup>9</sup>.

En conclusión, es indispensable el conocimiento de esta entidad, dado que ayudará a los médicos a orientar estrategias de diagnóstico y tratamiento, debido a que muchas de estas lesiones involucran una masa que clínicamente es sospechosa de malignidad, por lo que en ocasiones se puede evitar una cirugía innecesaria.

## Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de esta carta científica.

## Bibliografía

1. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2001;344(10):732–8, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200103083441005>.
2. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol*. 2003;38(10):982–4, <http://dx.doi.org/10.1007/s00535-003-1175-y>.
3. Li Y, Bai Y, Liu Z, Ozaki T, Taniguchi E, Mori I, et al. Immunohistochemistry of IgG4 can help subclassify Hashimoto's autoimmune thyroiditis. *Pathol Int*. 2009;59(9):636–41, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1827.2009.02419.x>.
4. Deshpande V, Huck A, Ooi E, Stone JH, Faquin WC, Nielsen GP. Fibrosing variant of Hashimoto thyroiditis is an IgG4 related disease. *J Clin Pathol*. 2012;65(8):725–8, <http://dx.doi.org/10.1136/jclinpath-2011-200485>.
5. Kakudo K, Li Y, Hirokawa M, Ozaki T. Diagnosis of Hashimoto's thyroiditis and IgG4-related sclerosing disease. *Pathol Int*. 2011;61(4):175–83, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1827.2011.02661.x>.
6. Rotondi M, Carbone A, Coperchini F, Fonte R, Chiovato L. Diagnosis of endocrine disease: IgG4-related thyroid autoimmune disease. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(5):R175–83, <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-18-1024>.

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. Rumyantsev 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<sup>a,\*</sup>, Alejandro Castro Calvo<sup>b</sup>, Laura Rodríguez Riesco<sup>b</sup>, Rita Regojo Zapata<sup>c</sup> y Paola Parra Ramírez<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico:

[alexapamela.benitez@salud.madrid.org](mailto: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 extratiroideas suponen menos del 3% de todos los tumores malignos tiroideos<sup>1</sup>. 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 citorreductora, 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)<sup>2</sup> 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, isoecoicos 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