

células foliculares tiroideas normales mostrando positividad para PAX-8^{3,7}.

En cuanto al tratamiento, debido al escaso número de casos descritos, no se ha establecido un tratamiento de referencia. La cirugía radical junto a la radiación complementaria parece mejorar el pronóstico y la supervivencia⁸. Generalmente, se requiere un tratamiento prolongado y con altas dosis de radiación (más de 50 Gy)⁹. La quimioterapia se ha utilizado en protocolos adyuvantes o neoadyuvantes, así como en combinación con radioterapia, pero el resultado general no es bueno³.

Teniendo en cuenta que el crecimiento tumoral depende de la formación de nuevos vasos, otros estudios han investigado nuevas líneas de tratamiento como fármacos dirigidos a la vía del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y su receptor (VEGFR), así como inhibidores de la tirosina cinasa con actividad contra VEGFR, sin resultados alentadores según los datos disponibles hasta el momento^{9,10}.

Conclusión

Las publicaciones en los últimos años demuestran que, a pesar de su baja frecuencia, cada vez hay más casos descritos de angiosarcoma tiroideo en regiones no alpinas. Por este motivo, hay que tener presente esta entidad en el diagnóstico diferencial de la enfermedad tiroidea maligna. La presencia de sangrado podría hacernos sospechar. Sin embargo, no se dispone en el momento actual de un tratamiento efectivo.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de interés que declarar por ninguno de los autores.

Bibliografía

1. Kondapalli A, Redd L, DeBlanche L, Oo Y. Primary angiosarcoma of thyroid. *BMJ Case Rep.* 2019;12(6):e228862. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2018-228862>.
2. Couto J, Martins RG, Santos AP, Matos J, Torres I. Invasive thyroid angiosarcoma with a favorable outcome. *Int J Endocrinol Metab.* 2014;12(4):e15806.

<http://dx.doi.org/10.5812/ijem15806>. PMID: 25745482
PMCID: PMC 4338647.

3. Tulin AD, Avino A, Răducu L, Tulin FR, Știru O, Balcangiu-Stroescu AE, et al. Primary thyroid angiosarcoma in a non-endemic region — a rare case. *Rom J Morphol Embryol.* 2020;61(1):267–71.
4. Sapolidis K, Kefes N, Romanidis K, Zarogoulidis P, Pantea S, Rogoveanu OC, et al. Thyroid angiosarcoma-rare case or hard to find. *Curr Health Sci J.* 2020;46(4):433–7.
5. Innari N, Succurro E, Tomaino G, Arturi F. Nonalpine thyroid angiosarcoma in a patient with Hashimoto thyroiditis. *Case Rep Oncol Med.* 2013;2013:901246. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/901246>.
6. Negură I, Bădescu MC, Rezuș C, Dănilă R, Florescu AF, Blaj M, et al. Morphology and one immunohistochemical marker are enough for diagnosis of primary thyroid angiosarcoma. *Arch Clin Cases.* 2021;8(1):7–13.
7. Wick MR, Eusebi V, Lamovec J, Ryska A. Angiosarcoma. En: Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, editores. *WHO Classification of tumors of endocrine organs.* Lyon: IARC; 2017. p. 129–32.
8. Kehagias D, Kostopoulou E, Ravazoula P, Panagopoulos K. Thyroid angiosarcoma (TAS) — A rare diagnosis not to be missed. *Clin Case Rep.* 2021;9:173–6. <http://dx.doi.org/10.1002/ccr3.3492>.
9. Ren B, Wang W, Tan J, Yuan B, Chen G, Mo X, et al. Efficacy of alotinib for the treatment of angiosarcoma of the face and neck; a case report. *Front Oncol.* 2021;11:596732.
10. Park MS, Ravi V, Araujo DM. Inhibiting the VEGF-VEGFR pathway in angiosarcoma, epithelioid hemangioendothelioma, and hemangiopericytoma/solitary fibrous tumor. *Curr Opin Oncol.* 2010;22:351–5.

Elena Rodríguez Sosa *, Itziar Aznar Ondoño
y Águeda De Los Ángeles Caballero Figueroa

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elenarguezsosa@gmail.com
(E. Rodríguez Sosa).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2022.05.001>
2530-0164/

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

Papel de la plasmaféresis en el manejo del hipertiroidismo severo inducido por amiodarona y refractario a tratamiento médico convencional



Role of plasmapheresis in the management of severe amiodarone-induced hyperthyroidism refractory to conventional medical treatment

La amiodarona es un fármaco antiarrítmico de clase III ampliamente utilizado en nuestro medio para el tratamiento

de arritmias cardíacas. Es un derivado benzofuránico con alto contenido en yodo que puede influir sobre la función tiroidea a diferentes niveles (hipófisis, tiroides y receptores periféricos). Puede modificar en muchos casos las concentraciones circulantes de las hormonas tiroideas y acompañarse tanto de hipo como de hipertiroidismo, si bien la mayor parte de los pacientes permanecen eutiroides^{1,2}.

El tratamiento de primera línea del hipertiroidismo inducido por amiodarona es fundamentalmente médico con anti-tiroideos de síntesis en el caso de la tirotoxicosis tipo 1 (inducida por yodo) o con glucocorticoides en la tipo 2 (por destrucción glandular). Otros fármacos menos convencionales son el perclorato potásico y la colestiramina^{3,4}. La plasmaféresis se ha utilizado ocasionalmente en casos de

intolerancia a antitiroideos, hipertiroidismo refractario y para conseguir el eutiroidismo antes de la tiroidectomía, si bien la experiencia clínica es escasa⁵.

Presentamos el caso de un paciente con cardiopatía estructural con hipertiroidismo severo por amiodarona refractario a tratamiento médico que precisó un elevado número de ciclos de plasmaféresis previo al tratamiento definitivo con tiroidectomía.

Varón de 53 años con hipertensión arterial, dislipidemia, obesidad, síndrome de apnea del sueño y fibrilación auricular persistente anticoagulada, por la que había recibido tratamiento con amiodarona (200 mg/día) durante 3 años, con su suspensión en los 2 meses previos al ingreso, momento en el que fue sustituido por bisoprolol.

El paciente ingresó para realización de coronariografía preferente por dolor torácico con elevación de marcadores de daño cardiaco, resultando ser normal. Se completó estudio con ecocardiograma transtorácico que mostró un ventrículo derecho severamente dilatado y datos de hipertensión pulmonar severa, así como la existencia de una comunicación interauricular (CIA) tipo seno venoso superior, con indicación de cierre quirúrgico no urgente. Durante el ingreso se descubrió un hipertiroidismo franco severo (TSH < 0,01 μ IU/ml, rango normal [RN]: 0,35-5,0; T4 libre [T4L] 10,03 ng/dl, RN: 0,7-1,98, y T3 libre [T3L] 9,3 pg/ml, RN: 2,3-4,2) una semana previa a la realización del cateterismo, sin haber presentado anteriormente exposición a contrastes yodados. Clínicamente no refería palpitaciones, temblor, nerviosismo, ni otra sintomatología de hiperfunción tiroidea. Presentaba buen control tensional y de frecuencia cardiaca con betabloqueantes. Se palpaba bocio de grado 2, sin nódulos. En la ecografía tiroidea, se objetivó una glándula de tamaño normal con vascularización disminuida. El estudio de autoinmunidad tiroidea fue negativo y la interleucina-6, normal (< 2,7 pg/ml, RN: 0,0-4,4). Ante estos hallazgos y la sospecha de hipertiroidismo inducido por amiodarona, se inició tratamiento con metimazol (30 mg/día) y prednisona (60 mg/día). Durante el ingreso, el paciente presentó niveles séricos crecientes de hormonas tiroideas, lo que obligó a aumentar la dosis de metimazol (45 mg/día) y prednisona (90 mg/día) (fig. 1). Asimismo, se asoció colestiramina (16 g/día) y perclorato potásico (800 mg/día). A pesar de ello y, tras supervisar la adecuada adherencia al tratamiento, a la tercera semana persistía el hipertiroidismo grave (TSH < 0,01 μ IU/ml, T4L 11,92 ng/dl y T3L 9,76 pg/ml) estableciéndose el diagnóstico de un hipertiroidismo inducido por amiodarona severo y refractario a altas dosis de metimazol, corticoides, colestiramina y perclorato potásico, por lo que se planteó la tiroidectomía total como tratamiento definitivo. Tras comentar el caso en sesión multidisciplinaria con Cirugía Cardíaca, Cardiología, Anestesia, Cirugía General y Endocrinología, se decidió realizar primero una tiroidectomía total y, en un segundo lugar, el cierre de la CIA. Con la finalidad de reducir el riesgo cardiovascular perioperatorio se inició tratamiento con plasmaféresis con el objetivo de conseguir el estado eutiroidico.

Las sesiones de plasmaféresis consistieron en recambios plasmáticos mixtos de albúmina/plasma de 1,5 vollemias en cada sesión realizados por el servicio de Hematología mediante una máquina de aféresis. Como complicaciones, el paciente presentó varios episodios de rash cutáneo

que precisaron tratamiento antihistamínico profiláctico con cada recambio. Durante el procedimiento, se observó una leve tendencia a la anemización (nadir de hemoglobina 11,2 g/dl, RN: 12,0-17,0 g/dl; tras la 11.ª sesión de plasmaféresis, 13 días tras su inicio) que no precisó tratamiento. Asimismo, se observó una hipocalcemia asintomática a pesar de suplementación intravenosa con gluconato cálcico (nadir de 7,6 mg/dl; RN: 8,7-10,3 mg/dl). Todas estas complicaciones resolvieron tras finalizar la plasmaféresis.

Dada la dificultad para conseguir un descenso de las hormonas tiroideas circulantes, se realizaron un total de 17 sesiones previas a la cirugía. En ningún momento se suspendió el tratamiento médico adicional, aunque sí que se realizó un descenso progresivo de dosis de prednisona hasta 40 mg/día. También se determinaron en 5 ocasiones los niveles séricos de hormonas tiroideas antes y después de la sesión de plasmaféresis, consiguiéndose una reducción de sus niveles en la muestra de la extracción inmediata posplasmaféresis (T4L pre vs. posplasmaféresis $7,89 \pm 2,48$ vs. $4,58 \pm 1,35$ ng/dl, $p=0,009$; reducción del 41,9% y T3L pre vs. posplasmaféresis $8,60 \pm 2,46$ vs. $8,24 \pm 2,17$ pg/ml, $p=0,157$; reducción del 4,1%), con un nuevo incremento en el día posterior a la plasmaféresis (T4L día siguiente $6,73 \pm 1,07$ ng/dl, $p=0,001$; incremento del 46,94% y T3L día siguiente $8,25 \pm 2,15$ pg/ml, $p=0,950$; incremento del 0,1%).

Finalmente se realizó tiroidectomía total a los 40 días del diagnóstico inicial del hipertiroidismo, sin incidencias. El perfil tiroideo previo a la cirugía fue TSH 0,01 μ IU/ml, T4L 4,33 ng/dl y T3L 4,95 pg/ml. En el día inmediatamente posterior, se objetivó un descenso de la T4L hasta 3,88 ng/dl, disminuyendo a valores de 1,98 ng/dl a los 3 días de la intervención. Dada la ausencia de complicaciones posquirúrgicas y la rápida normalización de las hormonas tiroideas, el paciente fue dado de alta con tratamiento hormonal sustitutivo con levotiroxina 150 μ g al día.

El recambio plasmático terapéutico (RPT) es un tratamiento raramente utilizado para el control del hipertiroidismo. El Banco de Sangre (Servicio de Hematología y Hemoterapia) se encarga de su realización, requiriendo para el procedimiento unas vías aferente y eferente que conectan con la máquina de aféresis. Su utilidad se basa en la unión de T3 y T4 a proteínas plasmáticas que son eliminadas. Al disminuir su concentración plasmática se reduce la hormonal (principalmente T4, con menor fracción libre). Además, al utilizar plasma fresco como fluido de reposición, se aportan estas proteínas que permiten la fijación de hormona libre⁶.

Su indicación en el hipertiroidismo no está claramente establecida. Algunos autores consideran que el RPT podría ser útil en la tormenta tirotóxica, en casos de intolerancia o refractariedad a tratamientos convencionales y como preparación prequirúrgica⁷, siendo su indicación más frecuente la enfermedad de Graves seguida del hipertiroidismo inducido por amiodarona⁸. Entre sus complicaciones se incluyen sangrado, infección, hipotensión arterial, hipocalcemia y reacciones cutáneas. Las más graves corresponden a la coagulación intravascular diseminada o tromboembolia pulmonar, con una mortalidad < 1%^{9,10}. En nuestro paciente, todas las complicaciones fueron leves y autolimitadas.

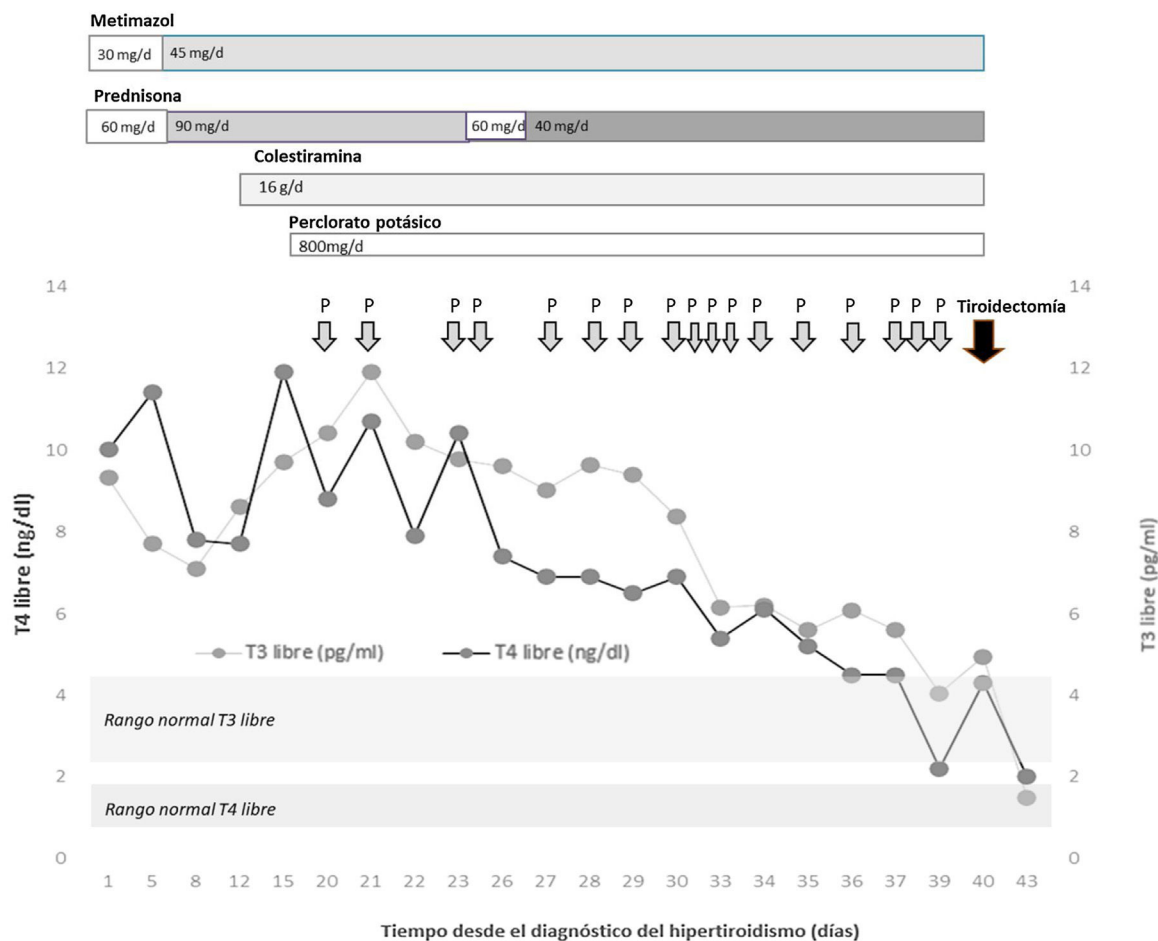


Figura 1 Respuesta de los niveles circulantes de hormonas tiroideas tras el diagnóstico del hipertiroidismo severo y refractario inducido por amiodarona a 17 sesiones de plasmaféresis.
d: día; P: plasmaféresis.

Aunque existen estudios donde fueron necesarias 4-6 sesiones de RPT para la normalización de hormonas tiroideas^{5,11}, en nuestro caso este se incrementó a 17. Si bien es cierto que la alteración analítica fue claramente más marcada a la de otras series pudiendo, además, dificultar su control la exposición a contrastes yodados del cateterismo. Tras revisar la literatura, el presente caso sería el que mayor número de sesiones de plasmaféresis ha recibido antes del tratamiento definitivo. Así mismo, cada sesión redujo significativamente la T4L sin afectar prácticamente a la T3L; sin embargo, esta reducción fue transitoria con un incremento significativo a las 24 h, lo que justifica la repetición de sesiones. Durante la evolución, es difícil discernir el efecto neto del tratamiento farmacológico y la plasmaféresis en el control del hipertiroidismo. Si bien no se produjo descenso de las hormonas tiroideas hasta que se inició el RPT, lo que puede traducir la eficacia de esta técnica.

En conclusión, la plasmaféresis parece ser una alternativa eficaz en aquellos casos de hipertiroidismo severo inducido por amiodarona y refractario al tratamiento médico convencional en dosis máximas como preparación para un tratamiento definitivo con cirugía.

Financiación

Los autores declaran que no se ha recibido ningún tipo de financiación para esta investigación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés relacionado con este artículo.

Bibliografía

- Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman L. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocrine Reviews*. 2001;22:240-54.
- Iglesias P. Repercusiones del tratamiento con amiodarona sobre la función tiroidea y su manejo actual. *Endocrinol Nutr*. 2007;54:354-70.
- Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association

- and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract.* 2011;17:456–520.
4. Suwansaksri N, Preechasuk L, Kunavisarut T. Nonthionamide drugs for the treatment of hyperthyroidism: From present to future. *Int J Endocrinol.* 2018;2018:1–10.
 5. Ozdemir Baser O, Cetin Z, Catak M, Koseoglu D, Berker D. The role of therapeutic plasmapheresis in patients with hyperthyroidism. *Transfus Apher Sci.* 2020;59:1–5.
 6. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun R, Connelly-Smith L, Delaney M. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The seventh special issue. *J Clin Apher.* 2016;31:149–338.
 7. Muller C, Perrin P, Faller B, Richter S, Chantrel F. Role of plasma exchange in the thyroid storm. *Ther Apher Dial.* 2011;15:522–31.
 8. Garla V, Kovvuru K, Ahuja S, Palabindala V, Malhotra B, Abdul Salim S. Severe hyperthyroidism complicated by agranulocytosis treated with therapeutic plasma exchange: Case report and review of the literature. *Case Rep Endocrinol.* 2018;2018:1–6.
 9. Barba JR. Plasmaféresis y recambio plasmático. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab.* 2014;61:163–74.
 10. Restrepo C, Márquez E, Sanz- Manizales MF. Plasmaféresis terapéutica, tipos, técnica e indicaciones en medicina interna. *Acta Med Colomb.* 2009;34:23–32.
 11. Simsir I, Ozdemir M, Duman S, Erdogan M, Donmez A, Ozgen A. Therapeutic plasmapheresis in thyrotoxic patients. *Endocrine.* 2018;62:144–8.

Belén García Izquierdo^{a,*}, Macarena Contreras Angulo^a, Laura Armengod Grao^a, Álvaro García García^b y Pedro Iglesias^a

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

^b Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: belengarciaizquierdo@gmail.com (B. García Izquierdo).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2022.06.001>
2530-0164/

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

Refeeding syndrome: What to expect when you're not expecting



Síndrome de realimentación: qué esperar cuando no estás esperando

A 54-year-old woman in a precarious socioeconomic situation, with a history of anorexia nervosa and chronic alcoholism, with multiple episodes of acute alcohol intoxication, as well as a history of Wernicke's encephalopathy two years before, was admitted with acute alcoholic hepatitis. On admission, a prognosis score showed no severity criteria (Glasgow score 7 points [poor prognosis if score \geq 9 points], Maddrey 9 points [poor prognosis if score \geq 32 points] and MELDNa + 13 points [90-day mortality < 2% if score < 17 points]) and the electrolyte values were normal. She was started on fluid therapy, oral thiamine supplementation (100 mg/day) and prophylaxis of withdrawal syndrome with oxazepam (15 mg every 8 h). A mini nutritional assessment score evidenced the presence of malnutrition (score of 10 points [malnutrition if < 17 points]), confirmed as severe malnutrition, according to GLIM criteria (body mass index [BMI] of 14.5 kg/m² [weight 39.4 kg; height 165 cm] and reduced food intake).¹ In this context, oral nutritional supplementation (520 kcal) was initiated on day 4 in the ward, in addition to the hospital culinary diet, adding up to a total daily intake of 2620 kcal (66 kcal/kg/day). The day after, the patient developed gait ataxia, dysarthria and nystagmus, suggestive of Wernicke's encephalopathy, cerebrovascular event excluded. Intravenous supplementation of thiamine was started (500 mg every 8 h), and the nutritional plan maintained. However, in the following hours, the patient developed shock and ventilatory failure, requiring aminergic support and invasive mechanical ventilation. The

study highlighted severe hypophosphataemia (0.07 mmol/l [0.87–1.45]), hypomagnesaemia (0.53 mmol/l [0.60–1.10]) and hypokalaemia (2.6 mmol/l [3.5–5.0]), without worsening cytocholestasis or coagulopathy. Other causes of shock, such as infection, pulmonary thromboembolism or acute coronary event were excluded. A transthoracic echocardiogram showed signs of stress cardiomyopathy. This clinical presentation was assumed in the context of refeeding syndrome and Wernicke's encephalopathy, and electrolyte replacement and organ dysfunction support were started in an intensive care unit. The electrolytes normalised and feeding was restarted at a slower rate, starting at 600 kcal per day (15 kcal/kg/day). The patient gradually improved, allowing for the suspension of aminergic and ventilatory support, with progressive resolution of the remaining condition, so she was transferred to a general ward. A progressive improvement in functional status was observed after reinforcement of motor rehabilitation, allowing her to be discharged one month after admission, under oxazepam, thiamine, pyridoxine and folic acid supplementation. She was advised to maintain a culinary diet, without enteral supplementation and to maintain alcohol abstinence. At the time of discharge, she presented a BMI of 14.5 kg/m² (weight 39 kg), with no neurological symptoms or signs, electrolyte or liver profile disorders. Two months later she had completely recovered her functional status, presenting a BMI of 15 kg/m² (weight 41 kg) and a daily caloric intake of 1100 kcal (27 kcal/kg/day), with an alcohol consumption of 10 g per day, and she was motivated to maintain a progressive weight increase.

Malnutrition is directly associated with the ability to respond to disease, leading to potential medical and surgical complications, extended hospitalisation and higher health-care costs.² Therefore, nutrition screening tools have been widely adopted in order to quickly identify and intervene in