

TIROIDITIS NO-AUTOINMUNES

LEONARDO F. L. RIZZO¹, DANIELA L. MANA¹, OSCAR D. BRUNO²¹Dirección Médica Química Montpellier SA, Buenos Aires Argentina. ²Estudios Metabólicos y Endocrinos, Buenos Aires, Argentina

Resumen El término tiroiditis comprende un grupo de enfermedades de la glándula tiroides caracterizado por la presencia de inflamación, abarcando entidades autoinmunes y no-autoinmunes. Pueden manifestarse como enfermedades agudas con dolor tiroideo severo (tiroiditis subaguda y tiroiditis infecciosas), y condiciones en las cuales la inflamación no es clínicamente evidente, cursando sin dolor y presentando disfunción tiroidea y/o bocio (tiroiditis inducida por fármacos y tiroiditis de Riedel). El objetivo de esta revisión es aportar un enfoque actualizado sobre las tiroiditis no-autoinmunes cubriendo sus aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos.

Palabras clave: tiroiditis subaguda, tiroiditis de Riedel, tiroiditis por amiodarona

Abstract *Non-autoimmune thyroiditis.* The term thyroiditis comprises a group of thyroid diseases characterized by the presence of inflammation, including autoimmune and non-autoimmune entities. It may manifest as an acute illness with severe thyroid pain (subacute thyroiditis and infectious thyroiditis), and conditions in which the inflammation is not clinically evident evolving without pain and presenting primarily thyroid dysfunction and/or goiter (drug-induced thyroiditis and Riedel thyroiditis). The aim of this review is to provide an updated approach on non-autoimmune thyroiditis and its clinical, diagnostic and therapeutic aspects.

Key words: subacute thyroiditis, Riedel thyroiditis, amiodarone-induced thyroiditis

Si bien la tiroiditis más frecuente es la de Hashimoto de naturaleza autoinmune, existe una variedad de tiroiditis no-autoinmunes de distinta etiología que pueden presentarse bajo dos formas diferentes: a) un grupo de patologías caracterizado por la presencia de inflamación, que cursan como procesos agudos con dolor tiroideo severo (tiroiditis subaguda y tiroiditis infecciosas) y, b) condiciones en las cuales la inflamación no es clínicamente evidente, cursando sin dolor y manifestándose primariamente con disfunción tiroidea o por la presencia de bocio (tiroiditis inducida por fármacos y tiroiditis de Riedel). En la Tabla 1 se clasifican los distintos tipos de tiroiditis.

Tiroiditis subaguda granulomatosa (TSG)

Esta entidad posee varias denominaciones, a saber: tiroiditis subaguda granulomatosa (término que aplicaremos de aquí en adelante), tiroiditis subaguda, tiroiditis subaguda no supurativa, tiroiditis de células gigantes, tiroiditis pseudogranulomatosa o enfermedad de de Quervain.

Fue descrita inicialmente por el médico danés Holger Mygind en 1895, quien presentó 18 casos de "tiroiditis akuta simplex". Sin embargo, las publicaciones del cirujano suizo Fritz de Quervain (Fig. 1) en 1904 y 1936, en las que describió las características patológicas de esta entidad (presencia de células gigantes multinucleadas y granulomas), motivaron la adopción del nombre de esta patología.

Epidemiología

La TSG es una causa infrecuente de tirotoxicosis, con una relación respecto a la enfermedad de Graves de 1 caso cada 5 a 10¹. Sin embargo, es probable que las formas leves y atípicas no sean reconocidas o bien, confundidas con otras entidades nosológicas como la faringitis. Afecta preponderantemente al sexo femenino, entre los 30 y 60 años^{2,3}. En la Tabla 2 se detallan las características más salientes encontradas en la serie del Hospital Kuma en Kobe, Japón (852 casos)³.

Patogenia

La TSG se debería a una infección viral o tal vez a un proceso inflamatorio post-viral. En la mayoría de los casos existe historia previa de infección de las vías aéreas superiores, 2 a 8 semanas antes del compromiso tiroideo.

Recibido: 7-III-2014

Aceptado: 21-VIII-2014

Dirección Postal: Dr. Leonardo F.L. Rizzo, Maza 578, 1220 Buenos Aires, Argentina

Fax: (5411) 4127-0137

e-mail: lrizzo@montpellier.com.ar

TABLA 1.- Clasificación de las tiroiditis

<i>Autoinmunes</i>
- Tiroiditis de Hashimoto o crónica autoinmune
- Tiroiditis silente o indolora
- Tiroiditis posparto
- Enfermedad de Graves
<i>No-autoinmunes</i>
- Tiroiditis subaguda granulomatosa (enfermedad de de Quervain)
- Tiroiditis infecciosas
- Tiroiditis traumáticas
- Tiroiditis por radiación
- Tiroiditis inducidas por fármacos
- Tiroiditis fibrosa de Riedel

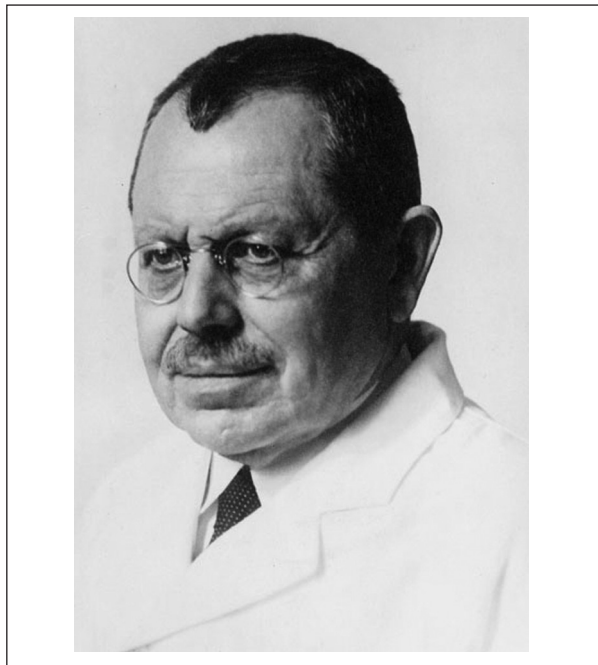


Fig. 1.- Fritz de Quervain (1868 Sion-1940 Berna)

Fraser y Harrison describieron por primera vez la probable asociación de la TSG con una infección viral⁴, aunque las evidencias que la sustentan son indirectas⁵, ya que si bien se han encontrado títulos elevados de anticuerpos anti-virales, excepcionalmente se han aislado cuerpos de inclusión viral en tejido tiroideo⁶. El virus de la parotiditis pareciera ser un factor etiológico importante e incluso se han observado parotiditis u orquitis asociadas a TSG.

Otros virus que han sido implicados con el desarrollo de TSG son coxsackie, sarampión, mononucleosis⁷, adenovirus, echovirus, citomegalovirus e influenza⁸. Se ha

TABLA 2.- Características clínicas de la tiroiditis subaguda granulomatosa³

- Relación entre sexo femenino/sexo masculino: 7:1
- Estacionalidad: más frecuente en verano y comienzos de otoño.
- Hipertermia (> 38 °C) al comienzo: 30% de los casos
- Tirotoxicosis sintomática: 60% de los casos
- Ecografía tiroidea: hipoecogenicidad en el área más afectada con compromiso en ambos lóbulos en el 55% de los casos
- Recurrencia: 2%

descripto, a su vez, algún caso de TSG post-vacunación antigripal⁹ y hepatitis B¹⁰.

Gérmenes como el *Plasmodium spp*, *Bartonella henselae* y *Coxiella burnetii*¹¹ fueron relacionados como posibles agentes etiológicos de cuadros similares a TSG.

Un hecho particular es la estrecha asociación que existe entre la TSG con los HLA-B35 en varios grupos étnicos (60 al 70% de los casos versus 10 al 15% en los controles)¹².

La hipótesis sugerida es que la TSG resultaría de una infección viral que provee de antígenos, ya sea de origen viral o del daño tisular resultante, que se unen a moléculas de HLA-B35 en los macrófagos. Este complejo antígeno-HLA-B35 activa a los linfocitos T citotóxicos con la consiguiente agresión a las células tiroideas. A diferencia de la enfermedad tiroidea autoinmune, esta reacción inmunológica no se auto-perpetúa, con resolución *ad integrum* del proceso patológico¹³.

Fisiopatología

El proceso inflamatorio daña a las células foliculares resultando en liberación masiva de hormonas tiroideas a la circulación, con el correspondiente cuadro de tirotoxicosis. Este estado perdura hasta que los depósitos de tiroglobulina se agotan, ya que la síntesis hormonal se interrumpe no sólo por el daño celular, sino también por la inhibición de la TSH producto de los niveles circulantes elevados de T₄ y T₃. Una vez superado el proceso inflamatorio, se regeneran los folículos tiroideos, reinstaurándose la síntesis y secreción hormonal. Puede haber un período transitorio de hipotiroidismo antes que se normalice por completo el estado funcional de la glándula¹³.

Anatomía patológica

Macroscópicamente la tiroides está moderadamente aumentada de tamaño y edematosa. Microscópicamente se observa una gran infiltración de neutrófilos, linfocitos,

histiocitos y células gigantes, con ruptura, colapso folicular y necrosis celular. En general la recuperación glandular es total.

Clínica de la forma clásica de la TSG

Frecuentemente el comienzo es súbito, con presencia de dolor intenso en la región tiroidea, o bien con irradiación cervical, maxilar y auricular. Es común también la presencia de fiebre, anorexia, mialgias y mal estado general. El 50 al 60% de los pacientes presentan tirotoxicosis manifiesta. El proceso inflamatorio puede afectar toda la tiroides, o solamente a un lóbulo (y luego al otro –tiroiditis migratoria–) y con menor frecuencia puede presentarse como un nódulo doloroso (*strumitis*). Muy raramente la TSG puede evolucionar a una crisis tirotóxica¹⁴ o presentarse con complicaciones cardiovasculares severas tales como taquicardia ventricular¹⁵. Ocasionalmente puede asociarse y enmascarar a un carcinoma papilar ya que la hipoecogenicidad ecográfica, producto del proceso inflamatorio tiroideo, puede dificultar la visualización de un nódulo tiroideo¹⁶.

Evolución

La inflamación tiroidea y la tirotoxicosis remiten en 2 a 6 semanas, aún sin tratamiento. Puede continuarse con un período transitorio de hipotiroidismo leve durante 2 a 8 semanas, lo que se observa en alrededor del 25% de los casos. El hipotiroidismo definitivo se describe en menos del 10% de los casos. Algunos pacientes pueden persistir varios meses con dolor en cuello.

El 10% de los pacientes presentan recurrencia temprana (6 a 12 meses), mientras que la recidiva tardía se estima en alrededor del 2 al 4% de acuerdo a distintas series³.

Diagnóstico

Es fundamentalmente clínico, por lo que no debe retardarse el tratamiento para su confirmación. La presencia de dolor exquisito en cuello con irradiación maxilar y/o auricular, mal estado general y bocio difuso, es suficiente para establecer el diagnóstico. Los síntomas y signos de tirotoxicosis pueden o no estar presentes.

Los exámenes de laboratorio revelan eritrosedimentación alta, usualmente mayor de 50 mm/h, leucocitosis leve, T_4 y T_3 altas y TSH suprimida. Las enzimas hepáticas pueden estar elevadas, en especial al comienzo de la afección, lo que correspondería aparentemente más a la infección viral que al compromiso tiroideo¹⁷. Otra característica de la TSG es la presencia de una curva de captación de radioyodo baja (usualmente <1%). La ecografía muestra hipoecogenicidad en el área más afectada

(55% bilateral) y el doppler color muestra un flujo disminuido durante la fase de tirotoxicosis a diferencia de la enfermedad de Graves donde se observa un aumento del flujo vascular^{18, 19}.

Asociación con otras entidades

Se han descrito casos de TSG asociados con síndrome de Sweet o dermatosis neutrofílica febril aguda²⁰, arteritis de Takayasu, colitis ulcerosa²¹, y a otras tiroideopatías.

Diagnóstico diferencial

Incluye a la tiroiditis infecciosa (pensar en esta entidad de no haber respuesta rápida a los glucocorticoides) y a la hemorragia intranodular. Ambas entidades cursan con dolor severo, pero son afecciones predominantemente unilaterales y con función tiroidea generalmente conservada. Otros diagnósticos diferenciales incluyen: crecimiento rápido de un carcinoma tiroideo, tiroiditis de Hashimoto dolorosa, quiste tirogloso infectado o quiste branquial y celulitis anterior del cuello.

Tratamiento

La terapia está dirigida a calmar el proceso doloroso y controlar los signos de excesos de hormonas tiroideas, si están presentes. Dependiendo de la intensidad del cuadro, pueden utilizarse antiinflamatorios no esteroideos o glucocorticoides, aunque estos últimos son preferibles por su mayor eficacia. Se recomienda metilprednisona en dosis de 20 a 40 mg/día, durante 2 a 4 semanas. La mejoría es notable dentro de las primeras 24 a 48 horas. En caso de presencia de síntomas importantes de hipertiroidismo, se indicarán beta-bloqueantes (propranolol 40 a 120 mg/día o atenolol 25 a 50 mg/día) durante algunas semanas. El tratamiento con glucocorticoides aumenta el riesgo de hipotiroidismo transitorio⁴, pero disminuye el tiempo de evolución de la enfermedad²². En una serie reciente se sugiere el empleo de dosis menores de prednisolona (15 mg/día) para el inicio del tratamiento de la TSG²³. Los anti-tiroideos no ofrecen beneficio alguno ya que la tirotoxicosis no se debe a una mayor síntesis hormonal. En aquellos pacientes que evolucionan al hipotiroidismo en el curso de la enfermedad, si los síntomas del mismo son leves y transitorios, en general no requiere reemplazo hormonal.

Tiroiditis subaguda granulomatosa atípica

Se caracteriza por ser también de naturaleza post-viral y cursar con tirotoxicosis pero sin dolor. Puede presentar dificultades diagnósticas, en particular en las variantes que cursan con tirotoxicosis subclínica. La expresión clínica puede semejarse a un síndrome febril de origen desconocido²⁴, un nódulo tiroideo indoloro²⁵ o una tiro-

toxicosis apática²⁶. El diagnóstico diferencial se establece con la tiroiditis silente, requiriéndose en ocasiones punción aspiración con aguja fina y examen citológico, para establecer el diagnóstico de TSG mediante la presencia de las células gigantes multinucleadas^{27, 28}. En la Tabla 3 se establecen las claves diagnósticas de la TSG atípica para diferenciarla de una tiroiditis silente²⁹. El tratamiento, de ser necesario, puede requerir glucocorticoides, pero en dosis menores a las empleadas usualmente en las formas clásicas²⁹.

Tiroiditis infecciosas

La tiroides es un órgano con relativa resistencia a las infecciones, producto de sus características anatómicas y fisiológicas. Desde la óptica anatómica, la tiroides asienta en un plano profundo, protegida por la fascia y músculos cervicales. Además, consta de una cápsula gruesa y de importante flujo sanguíneo y drenaje linfático. A su vez, el alto contenido intratiroideo de yodo y la generación de agua oxigenada constituyen un microambiente desfavorable para el asentamiento y la proliferación de distintos microorganismos.

Las tiroiditis infecciosas son infrecuentes y afectan fundamentalmente a individuos inmunodeprimidos. Aproximadamente el 80% de las tiroiditis infecciosas son bacterianas (incluyendo micobacterias y sífilis), 15% micóticas y 5% parasitarias³⁰⁻³².

Clasificación

En la Tabla 4 se detalla la clasificación de las tiroiditis infecciosas. Las formas agudas bacterianas se engloban en la llamada tiroiditis aguda supurativa. Se trata de una verdadera emergencia endocrina con elevada morbilidad y mortalidad³³. La evolución de esta entidad varía desde la resolución completa con eutiroidismo a un cuadro severo con alta mortalidad (10 al 15% sin una intervención inmediata)³³.

Fisiopatología

La infección llega a la tiroides a través de una fístula desde el seno piriforme, o desde el seno del 4° arco branquial, o

TABLA 3.— *Tiroiditis subaguda granulomatosa atípica.*
Claves diagnósticas²⁹

-
- Antecedentes de infección viral
 - Sexo predominante: masculino
 - Eritrosedimentación usualmente elevada
 - Ausencia de anticuerpos antiperoxidasa
 - Ausencia de historia familiar de autoinmunidad tiroidea
 - Citología: granulomas, células gigantes multinucleadas
 - Otras: tipificación de HLA, serología viral
-

TABLA 4.— *Clasificación de las tiroiditis infecciosas*

Agudas

- *Bacterianas (supurativas)*

- Staphylococcus aureus*
- Streptococcus pyogenes*
- Streptococcus pneumoniae*
- Streptococcus viridans*
- Salmonella spp*
- Klebsiella pneumoniae*
- Acinetobacter*
- Pasteurella*
- Haemophilus influenzae*
- Escherichia coli*
- Bacteroides*
- Eikenella corrodens*
- Enterobacteriaceae*
- Peptostreptococcus spp*
- Actinomyces spp, etc.*

Crónicas

- *Bacterianas*

- Mycobacterium tuberculosis*
- Mycobacterium avium*
- Mycobacterium chelonii*

- *Micóticas*

- Treponema pallidum*
- Aspergillus sp.*
- Coccidioides immitis*
- Histoplasma capsulatum*
- Candida albicans*
- Blastomycosis*
- Allescheria boydii*
- Pneumocystis jirovecii*

- *Parasitarias*

- Hidatidosis (Echinococcus granulosus)*
- Uncinariasis (Strongyloides stercoralis)*
- Cisticercosis (Taenia solium)*
- Tripanosomiasis*
- Filariasis*

bien mediante una fístula de un conducto tirogloso persistente. Otras vías de entrada son la vía hemática a partir de infecciones del tracto respiratorio superior o inferior, una endocarditis, un absceso molar periapical, etc., o la vía linfática. Asimismo, las tiroiditis infecciosas pueden desarrollarse como complicación posterior a una cirugía de cuello, post-traumatismo cervical, post-cateterismo venoso, uso endovenoso de drogas, deglución de cuerpo extraño, o de ciertos procedimientos diagnósticos como la fibroendoscopia de la vía digestiva superior y la punción aspiración con aguja fina (PAAF) de tiroides^{5, 34-36, 39}.

La fístula desde el seno piriforme es la forma más común de tiroiditis supurativa y se observa en los niños, aunque en raras ocasiones también en adultos^{34, 38}.

Las tiroiditis agudas comprometen predominantemente el lóbulo izquierdo. Esto se debe a que el cuerpo último-

branquial derecho es a menudo atrófico y no se desarrolla en el ser humano. Con respecto a las tiroiditis agudas de aparición post-PAAF^{37, 39, 40, 41} esto puede ocurrir en el contexto de una técnica inadecuada o falta de condiciones de asepsia, en inmunosuprimidos y en presencia de dermatitis atópica sobre el sitio de punción³⁷. La dermatitis atópica favorece la colonización del *estafilococo aureus* en la piel, lo que explica la puerta de entrada a través de una PAAF.

Condiciones que predisponen una tiroiditis infecciosa

Distintas entidades y situaciones pueden favorecer o predisponer al desarrollo de una tiroiditis infecciosa (ver Tabla 5). Los pacientes con bocio nodular o multinodular, sobre todo en inmunodeprimidos o ancianos, requieren una máxima precaución cuando son sometidos a una punción de tiroides. Las neoplasias malignas (carcinoma de esófago, carcinoma de colon con formación de absceso tiroideo por *clostridium septicum* y metástasis de carcinoma de mama³³) pueden asociarse también con abscesos tiroideos. La terapia inmunosupresora con glucocorticoides, ciclosporina o azatioprina, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), los trasplantados, y la diabetes mal controlada son otros factores de riesgo predisponentes de tiroiditis infecciosas⁴².

Clínica

Se caracteriza por la aparición súbita de dolor en cuello, unilateral con irradiación a región maxilar, auricular y occipital, que se agrava con la hiperextensión cervical. Suele acompañarse de fiebre alta, escalofríos, adenomegalias y otros signos de infección. Suelen además observarse odinofagia, disfagia, disnea, estridor, ronquera, disfonía y tos. A la inspección se observa una masa unilateral fluctuante con eritema y calor, que con la evolución del proceso puede drenar espontáneamente hacia el exterior (Fig. 2). En caso de tiroiditis supurada recurrente, lo que se ha descrito en un 60% de los casos, se debe sospechar la presencia de fístula del seno piriforme³⁸. Generalmente no se acompaña de disfunción tiroidea. La excepción se observa en tiroiditis diseminadas como ocurren en las formas crónicas fúngicas

o a micobacterias. En ocasiones las tiroiditis bacterianas pueden inducir tiroiditis destructivas que eventualmente se acompañan de tirotoxicosis sintomática^{33, 41}.

Complicaciones

Puede haber extensión del proceso infeccioso a tejidos y/u órganos adyacentes como mediastino, tráquea, esófago, compromiso de los nervios simpáticos regionales y parálisis de cuerdas vocales. Otra complicación grave es la tromboflebitis séptica de la vena yugular interna. Se ha descrito también el desarrollo de fiebre reumática a partir de una tiroiditis por *estreptococo beta-hemolítico*. Otras complicaciones severas, con alta morbi-mortalidad, son neumonía, obstrucción o perforación traqueal, mediastinitis necrotizante, pericarditis⁴³ y septicemia.

Diagnóstico

El laboratorio revela leucocitosis y eritrosedimentación muy elevada, con perfil tiroideo generalmente normal^{41, 44}. Se debe descartar siempre la presencia de HIV. La punción aspiración del absceso, con cultivo del material, es esencial para la identificación del germen responsable. La presencia de pus fétido sugiere infección a gérmenes anaerobios. La ecografía es muy útil para confirmar la presencia de uno o más abscesos y el centellograma muestra un área con menor captación correspondiente al absceso. La tomografía o la resonancia nuclear magnética de cuello y mediastino superior son también de utilidad para visualizar abscesos y la presencia de aire (gas) en el cuello, lo que sugiere una alta probabilidad de infección a gérmenes anaerobios. El tránsito esofágico con bario o la laringoscopia directa permiten visualizar fístulas y/o divertículos⁴⁵. En ciertas circunstancias, como es el caso de un síndrome febril de origen desconocido, el centellograma con galio puede ser eficaz para determinar la presencia de un proceso infeccioso en la tiroides⁴⁹.

Tratamiento

La tiroiditis aguda supurativa tiene en la actualidad una evolución más favorable si se implementan precozmente su diagnóstico y tratamiento^{33, 47}. La terapéutica consiste en la punción aspiración del absceso, seguido de drenaje quirúrgico, con cultivo del material y tratamiento antibiótico. Se recomiendan distintos esquemas de antibióticos de acuerdo al germen aislado, entre los que podemos mencionar clindamicina, penicilina asociada a un inhibidor de la beta-lactamasa, carbapenemos, cefalosporinas de tercera generación (cefoperazona, ceftriaxona, ceftizoxima o cefprozil), y metronidazol asociado a un macrólido³³. En ocasiones la terapia antibiótica resuelve el cuadro sin necesidad de cirugía⁴⁸. De confirmarse la presencia de una fístula se indicará la fistulectomía y eventualmente la

TABLA 5.— Condiciones que predisponen tiroiditis infecciosas

—	Bocio nodular o multinodular
—	Neoplasias
—	Quimioterapia
—	Inmunosupresores
—	Diabetes mellitus descompensada
—	Conducto tirogloso persistente
—	Tuberculosis
—	SIDA

lobectomía o tiroidectomía en el caso de ramificación de la fístula o de abscesos múltiples. La quimio-cauterización endoscópica con ácido tricloroacético al 20-40% o nitrato de plata o fibrina son técnicas novedosas que permiten la obliteración de la fístula con menor riesgo de lesión del nervio laríngeo recurrente^{33, 49, 50}.

Es importante evitar el uso de glucocorticoides porque pueden agravar el proceso infeccioso. Además es más frecuente el desarrollo de tirotoxicosis en pacientes tratados erróneamente con glucocorticoides⁴⁴.

Con respecto a las tiroiditis crónicas producidas por micobacterias atípicas, el tratamiento de elección es con macrólidos (azitromicina o claritromicina). Las tiroiditis por tuberculosis se deben en general a una infección miliar o diseminada. La evolución es más crónica que en la variante aguda supurativa (de 3 a 4 meses), y se caracteriza por presentar menor sintomatología. El tratamiento es el específico de la tuberculosis.

Las tiroiditis micóticas o fúngicas son raras y afectan siempre a pacientes inmunodeprimidos. El hongo más frecuentemente involucrado es el *Aspergillus spp.* La mayoría de los casos descritos fueron diagnosticados post-mortem, producto de una aspergilosis diseminada. Para la tiroiditis candidiásica puede emplearse anfotericina B y fluconazol 100 mg/día. En cuanto a la tiroiditis a *Pneumocystis jirovecii*, se observa con frecuencia en pacientes inmunodeprimidos, especialmente con SIDA. La infección asintomática de la glándula fue encontrada en el 20% de los pacientes con infección diseminada por *Pneumocystis jirovecii* en autopsias. Se presenta habitualmente como una masa unilateral en cuello, moderadamente dolorosa, fría a la centellografía, acompañada de disfagia y mal estado general, y ocasionalmente asociada con hipotiroidismo. Para la confirmación diagnóstica se requiere la punción aspirativa con aguja fina y tinción de la muestra con la técnica de plata-metamina de Gomori para confirmar el diagnóstico⁵¹. El tratamiento consta de la asociación trimetoprima (15-20 mg/kg/día) – sulfametoxazol (75-100 mg/kg/día) por vía endovenosa, seguido de la administración oral prolongada^{52, 53}.

Tiroiditis fibrosa (de Riedel)

Descrita inicialmente por Semple en 1864 y Bolby en 1888, esta condición fue comunicada por el cirujano alemán Bernhard Riedel (Fig. 3) como un proceso inflamatorio que afectaba a la tiroides y que denominó "*eisenharte strumitis*" (*estrumitis dura como el hierro*) debido a la peculiar consistencia pétreo de la glándula⁵⁴. De allí también su denominación de tiroiditis leñosa.

Epidemiología

La tiroiditis fibrosa es una patología muy infrecuente^{55, 56}. Afecta a mujeres de 40 a 60 años con una frecuencia tres veces mayor con respecto al sexo masculino⁵⁴.



Fig. 2.– Tiroiditis aguda supurativa con drenaje espontáneo. Gentileza Prof. Dr. O. D. Bruno

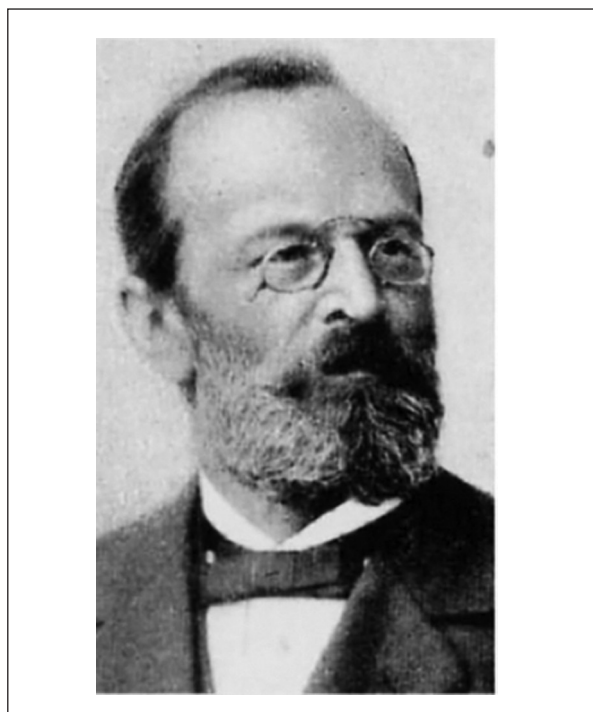


Fig. 3.– Bernhard Riedel (1846 Techentin-1916 Jena)

Etiopatogenia

Se caracteriza por el reemplazo del parénquima tiroideo por un tejido fibroso denso, que a menudo invade a los tejidos blandos peritiroideos, de aquí surge también la denominación de *tiroiditis fibrosa invasiva*^{54, 57}. Si bien su etiología ha sido materia de debate y controversia, últimamente se la asocia con la enfermedad sistémica relacionada con inmunoglobulina G₄ (IgG₄)^{54, 58}. Esta entidad se caracteriza por una reacción inflamatoria difusa o con formación tumoral, única o múltiple, que afecta distintos

La Fig. 2 puede apreciarse en color en www.medicinabuenaosaires.com

órganos presentando un infiltrado linfoplasmocitario rico en células plasmáticas IgG₄+ asociado a fibrosclerosis y flebitis obliterativa, y se acompaña frecuentemente con elevación de los niveles séricos de IgG₄ (70%)⁵⁹.

Una serie de la Clínica Mayo describe la asociación entre la presencia de tiroiditis de Riedel con el tabaquismo⁶⁰.

Formas de presentación

La tiroiditis de Riedel puede presentarse en forma aislada con compromiso tiroideo y peritiroideo en el 60-70% de los casos⁶⁰. La fibrosis peritiroidea puede comprometer a las paratiroides generando hipoparatiroidismo, a la cadena cervical simpática, a los nervios laríngeos recurrentes e invadir y comprimir la tráquea. La forma sistémica o *fibroesclerosis multifocal* representa un 30-40% de los casos⁶⁰ y puede acompañarse de fibrosis retroperitoneal (con obstrucción ureteral), mediastinal (síndrome de vena cava superior), pulmonar (neumonía obstructiva) lagrimal⁶¹, parotídea (parotiditis fibrosa bilateral), miocárdica, del tracto biliar (colangitis esclerosante), flebitis oclusiva⁶² y retroorbitaria con compresión del seno cavernoso anterior y oftalmoplejía dolorosa (síndrome de Tolosa-Hunt)⁶³.

Clínica

Los pacientes se quejan de sensación de pesadez en cuello, acompañada en ocasiones de disfagia, ronquera (por compromiso del nervio laríngeo recurrente) o disnea y estridor (por compresión traqueal) e incluso signos y síntomas de hipocalcemia por el hipoparatiroidismo. Puede también haber compromiso de la cadena simpática con síndrome de Horner⁶⁴. Al examen se palpa un bocio difuso de consistencia pétreo con fijación a los tejidos adyacentes comprometiendo los músculos del cuello, lo que puede confundirse con un carcinoma anaplásico.

Se ha descrito que el 30 al 40% de los pacientes desarrollan hipotiroidismo^{55, 57}, cifra que puede ser mayor según algunas series. Sólo el 4% presentan tirotoxicosis asociada, típicamente con ausencia de captación de radioyodo⁶⁵.

La tiroiditis de Riedel puede asociarse a otras tiroideopatías como tiroiditis crónica autoinmune⁶⁶, enfermedad de Graves⁶⁷, tiroiditis infecciosa⁶⁸, bocio multinodular⁶⁹ y tiroiditis subaguda⁷⁰.

Diagnóstico

Debe evaluarse perfil tiroideo para establecer la presencia de disfunción tiroidea y es importante descartar un hipoparatiroidismo coexistente. Los anticuerpos antitiroideos están a menudo elevados (en el 40 al 70% de los casos). La histología puede confundirse con la variante fibrosa de la tiroiditis autoinmune. En la Tabla 6 se detallan las diferencias entre la tiroiditis de Riedel y la variante

TABLA 6.— Características de la tiroiditis de Riedel que la diferencian de la variante fibrosa de la tiroiditis autoinmune

-
- La cápsula tiroidea está totalmente reemplazada por tejido fibroso.
 - Compromiso fibrótico de los tejido peritiroideos circundantes.
 - Pérdida de la arquitectura lobular.
 - Ausencia de células oxifílicas.
 - Presencia de flebitis oclusiva por infiltrado linfoplasmocitario
 - Falta de infiltración linfoidea difusa.
 - Niveles séricos elevados de IgG-4
-

fibrosa de la tiroiditis autoinmune^{62, 71}. El diagnóstico se establece por biopsia tisular, preferentemente con aguja Tru-Cut para descartar carcinoma anaplásico⁷², carcinoma invasivo, sarcoma o linfoma⁵⁴. La PAAF es en general dificultosa dada la consistencia pétreo del tejido tiroideo; esto hace que el material que pueda obtenerse sea en general inadecuado para el diagnóstico⁷⁰. La centellografía con radioisótopos muestra una captación heterogénea o muy baja por el reemplazo del parénquima tiroideo por la fibrosis. La ecografía puede demostrar lesiones focales o diseminadas, hipoecoicas con infiltración de los músculos peritiroideos y el doppler-color revelar la ausencia de flujo vascular en las áreas afectadas. Por su parte, la elastografía evidencia la rigidez del tejido afectado⁷³. El empleo del ¹⁸F FDG-PET scan puede ser útil en ciertos casos con fines diagnósticos, para el seguimiento de la enfermedad y para establecer el grado de extensión de la fibroesclerosis⁷⁴.

Evolución

La tiroiditis de Riedel es una entidad de evolución lentamente progresiva que puede estabilizarse e incluso remitir espontáneamente sin tratamiento⁵⁷. Muy raramente se han descrito complicaciones como trombosis del seno venoso cerebral⁷⁵, neumonía recurrente por compresión bronquial, laringoespasma y compresión traqueal, que pueden demandar una conducta quirúrgica urgente para evitar la asfixia (*vide infra*).

Tratamiento

Los objetivos son corregir el hipotiroidismo (y el hipoparatiroidismo, de estar presente) y controlar las consecuencias de la fibroesclerosis. El tratamiento de la fibroesclerosis es empírico y está indicado en aquellos casos que cursen con infiltración peritiroidea progresiva, fibrosis severa y compromiso de estructuras locales. Los glucocorticoides pueden aliviar los síntomas de compresión y reducir el agrandamiento tiroideo en ocasiones, aunque la recidiva

post-suspensión es frecuente. Se han empleado dosis de 15 a 60 mg de metilprednisona diarios⁶¹. En años más recientes se ha introducido al tamoxifeno, un modulador selectivo del receptor estrogénico (SERM) con algunos resultados favorables^{76, 77}. El tamoxifeno estimula la producción del TGF (factor de crecimiento transformante) beta el cual inhibe la proliferación fibroblástica y epitelial. Las dosis sugeridas son de 40 mg/día. Se postula también el uso combinado de esteroides y tamoxifeno, con respuestas parciales a uno u otro tratamiento. Otros tratamientos aislados que se han empleado en la tiroiditis de Riedel refractaria son el micofenolato mofetil asociado a prednisona⁷⁸ y más recientemente el rituximab⁷⁹. Excepcionalmente se ha utilizado la radioterapia en bajas dosis en casos refractarios a los distintos tratamientos médicos⁵⁴.

La tiroidectomía no es recomendable debido a la ausencia de planos de resección y al riesgo de injuria de estructuras adyacentes. La cirugía está indicada en caso de obstrucción traqueal o esofágica y para descartar una neoplasia maligna. En los casos de compresión traqueal se practicará la istmectomía, y en casos muy severos puede ser necesaria la traqueostomía^{54, 60}. Finalmente y aunque nunca haya sido empleada en este tipo de patología, procede recordar la posibilidad del uso de la progesterona como terapia médica, basada en los trabajos de Lanari y col. sobre su efecto en otros tipos de fibrosis sistémicas^{80, 81}.

Tiroiditis traumáticas

Pueden deberse a la palpación glandular vigorosa o persistente durante el examen físico, post-cirugía de cuello, en especial de la cirugía paratiroidea, post-biopsia tiroidea, post-accidente automovilístico (cinturón de seguridad) o post-traumatismo cervical anterior de cualquier naturaleza. En ocasiones, cursan con tirotoxicosis transitoria y dolor tiroideo leve a moderado. Se han descrito también tiroiditis por ingesta accidental de cuerpo extraño, que pueden posteriormente evolucionar con infección. En estos casos la tomografía computarizada es el método más sensible de detección, aunque la radiografía cervical puede detectar el cuerpo extraño con una sensibilidad mayor al 70%. La endoscopia es limitada cuando el cuerpo extraño se desplaza extra-luminalmente, siendo en estos casos el tratamiento quirúrgico⁸².

Tiroiditis por radiación

Pueden suceder a la terapia con radioyodo o a la radioterapia externa convencional. Se observa en menos del 1% de los pacientes tratados con ¹³¹I, particularmente cuando se emplean dosis altas y en bocios grandes o restos tiroideos importantes. Suele aparecer a los 5 a 10

días de administrado el radioyodo y se caracteriza por tumefacción y dolor en cuello con irradiación auricular, odinofagia y tirotoxicosis leve que en general remite espontáneamente en pocos días. De ser necesario un tratamiento, se optará por algún antiinflamatorio no esteroideo o glucocorticoides.

Tiroiditis inducidas por fármacos

Las tiroiditis inducidas por fármacos se caracterizan por la ausencia de dolor. Existen básicamente dos mecanismos fisiopatológicos:

- Mecanismo no-autoinmune: la tiroiditis surge por citotoxicidad directa de la droga sobre el epitelio folicular tiroideo. Esto se traduce en una tiroiditis destructiva con lesión folicular y liberación de hormonas tiroideas a la circulación. En consecuencia, cursan con una fase inicial de tirotoxicosis (clínica o subclínica) con curva de captación de ¹³¹I inhibida, seguida de hipotiroidismo transitorio o en ocasiones definitivo. Ejemplos de este mecanismo son la amiodarona y los inhibidores de la tirosina-kinasa.

- Mecanismo autoinmune: algunos fármacos tienen la capacidad de inducir autoinmunidad tiroidea o agravar un proceso autoinmune subyacente. Las consecuencias clínicas serán un hipotiroidismo (tiroiditis autoinmune) o un hipertiroidismo (enfermedad de Graves).

Hay medicamentos que tienen efectos mixtos (no autoinmune y autoinmune) como el litio, los inmunomoduladores y los inhibidores de la tirosina-kinasa.

Tiroiditis inducida por amiodarona

La tiroiditis inducida por amiodarona, también llamada tirotoxicosis inducida por amiodarona de *tipo 2*, se produce debido al daño citotóxico inducido directamente por la amiodarona, lo que resulta en una liberación de yodotironinas a la circulación⁸³. La microscopía electrónica muestra como características del daño celular, inclusiones lisosomales y de glucógeno, y un cuadro morfológico de hiperfunción tirocítica⁸⁴.

Las manifestaciones clínicas incluyen arritmias (en especial fibrilación auricular), exacerbación de una cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, o bien pérdida de peso inexplicable⁸⁴. Es frecuente la observación de formas leves de tirotoxicosis inducida por amiodarona que suelen diagnosticarse a partir de la presencia de una TSH sérica suprimida en un análisis de rutina con ausencia de signos clínicos de tirotoxicosis. En estos casos suele ser suficiente la observación sin tratamiento ya que suelen resolverse espontáneamente^{85, 86}. El diagnóstico diferencial se debe realizar con la llamada tirotoxicosis inducida por amiodarona de *tipo 1* producida por sobrecarga de yodo (en pacientes con bocio multinodular o con enfermedad de Graves). La ausencia de patología tiroidea subyacente, una curva de captación

invariablemente < 1% debido a la tiroiditis destructiva, y un ecodoppler color con ausencia de vascularidad (patrón 0) sugieren la variante *tipo 2*. Con respecto al tratamiento, se obtiene generalmente una buena respuesta con glucocorticoides en dosis iniciales de prednisona de 0.5-0.7 mg/kg/día durante 2 a 3 meses⁸⁷. Si la amiodarona es interrumpida, en muchos casos se recupera el eutiroidismo entre los 3 a 5 meses de la suspensión. Una vez normalizada la función tiroidea es importante el control periódico por la posible progresión al hipotiroidismo. La suspensión de la amiodarona en estos casos puede no ser necesaria. Se ha descrito remisión y mantenimiento del eutiroidismo luego del tratamiento con glucocorticoides pese a la continuación de la amiodarona⁸⁷.

Tiroiditis inducida por inmunomoduladores

Las citocinas, y en particular el Interferón (IFN) alfa, pueden inducir la aparición de tiroiditis e hipertiroidismo a través de dos mecanismos⁸⁸.

- No-autoinmune: es el más frecuente y se manifiesta como una tiroiditis destructiva. Es un proceso inflamatorio autolimitado de la tiroides que se caracteriza por una fase de tirotoxicosis inicial, producto de la liberación de hormonas preformadas al torrente circulatorio, seguida de una fase tardía de hipotiroidismo, con resolución *ad integrum* en la mayoría de los casos. El hipotiroidismo permanente se describe en menos del 5% de los pacientes⁸⁸. Las características diagnósticas de esta entidad son la ausencia de anticuerpos contra el receptor de TSH (TRAb) y curva de captación de radioyodo baja. La tiroiditis destructiva puede recurrir con la reiteración del tratamiento, por lo que el monitoreo de la función tiroidea debe realizarse periódicamente si se reinicia el tratamiento con IFN alfa. Si bien la mayoría de los casos se resuelven espontáneamente, algunos pacientes pueden ser sintomáticos, con lo que se les puede indicar beta bloqueantes.

Los glucocorticoides, de gran utilidad en otras tiroiditis, están generalmente contraindicados en pacientes con hepatitis C que desarrollen tiroiditis inducida por IFN alfa⁸⁹. La presencia de anticuerpos antitiroideos, antes del tratamiento con IFN alfa, es un factor de riesgo de desarrollar hipotiroidismo permanente.

- Autoinmune: se caracteriza por el desarrollo de enfermedad de Graves^{88, 89}. La enfermedad de Graves secundaria a IFN alfa es menos común que la tiroiditis destructiva. La presencia de anticuerpos TRAb positivos y una captación elevada de radioyodo determinarán el diagnóstico de enfermedad de Graves. De ser sintomáticamente grave y/o recurrente deberá optarse por el radioyodo o la cirugía. El uso de antitiroideos no es recomendable porque pueden empeorar la disfunción hepática de los pacientes⁸⁹.

Se describen también como forma de presentación la autoinmunidad tiroidea pura y la tiroiditis de Hashimoto.

Otros inmunomoduladores: interleukina-2, interferón beta, denileukin diftotox y etanercept se han asociado también a tiroiditis con tirotoxicosis⁹⁰.

Tiroiditis inducida por inhibidores tirosina-kinasa (ITK)

Los ITK pueden provocar frecuentemente hipotiroidismo cuya incidencia se ha descrito en más del 50% de los casos⁹¹. Entre los ITK implicados en distintos casos publicados cabe mencionarse al sunitinib (el más frecuentemente referido), imatinib, sorafenib, axitinib, gefitinib y motasenib.

Los mecanismos propuestos responsables de inducir hipotiroidismo son:

- Mayor metabolismo de las hormonas tiroideas por inducción de enzimas microsomales hepáticas.
- Alteración de la absorción intestinal y de la reabsorción enterohepática de levotiroxina.
- Inhibición de la síntesis de hormonas tiroideas por inhibición de la peroxidasa.
- Inhibición del VEGFR (receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular) lo cual pudiera inducir atrofia tiroidea.
- Inhibición de la captación de yodo.
- Secundario a tiroiditis destructiva.

Los ITK pueden promover una tiroiditis destructiva con tirotoxicosis inicial seguida de hipotiroidismo. Los mecanismos propuestos son:

- Autoinmune: tiroiditis linfocitaria similar a una tiroiditis silente⁹².
- No-autoinmune: tiroiditis destructiva por citotoxicidad sobre las células foliculares tiroideas con liberación de hormonas preformadas a la circulación⁹³.

El tratamiento de la tirotoxicosis se hará con beta-bloqueantes y el hipotiroidismo requerirá terapia de reemplazo en los casos más severos (usualmente con niveles de TSH mayores a 10 uUI/ml).

Tiroiditis inducida por litio

En estudios retrospectivos se observó que la incidencia de hipertiroidismo en pacientes tratados con litio es 2 a 3 veces mayor que en la población general, siendo la tiroiditis la forma más frecuente⁹⁴. El litio podría, en estas circunstancias, inducir o exacerbar una tiroiditis autoinmune, o alternativamente ocasionar un daño directo sobre las células tiroideas, con la consecuente liberación de hormonas preformadas al torrente circulatorio; un mecanismo similar al de la tiroiditis inducida por amiodarona.

El tratamiento es también sintomático con beta-bloqueantes de ser necesario. Un número apreciable de los pacientes desarrollan subsecuentemente hipotiroidismo⁹⁵.

En conclusión, las tiroiditis comprenden un grupo diverso de trastornos caracterizados por la inflamación de la tiroides. El patrón clásico de la disfunción tiroidea resultante en la tiroiditis subaguda y la inducida por fármacos y radiación es la tirotoxicosis, seguida de hipotiroidismo y en muchos casos con recuperación funcional posterior. Las tiroiditis que cursan con dolor son típicamente la tiroiditis subaguda, las tiroiditis infecciosas, la radiotiroiditis y las traumáticas.

Drogas como la amiodarona, interferón alfa, litio e inhibidores tirosina-kinasa pueden inducir tiroiditis indoloras mediadas por mecanismos autoinmunes y/o por daño tisular directo sobre la tiroides.

Conflicto de intereses: El Dr. Leonardo F. L. Rizzo es Director Médico de Química Montpellier S.A. La Dra. Daniela Mana es Asesora Médica de Química Montpellier S.A.

Bibliografía

1. Woolner LB, McConahey WM, Beahrs OH. Granulomatous thyroiditis (De Quervain's thyroiditis) *J Clin Endocrinol Metab* 1957; 17: 1202-21.
2. Martino E, Buratti L, Bartalena L, et al. High prevalence of subacute thyroiditis during summer season in Italy. *J Endocrinol Invest* 1987; 10: 321-3.
3. Nishihara E, Ohye H, Amino N, et al. Clinical characteristics of 852 patients with subacute thyroiditis before treatment. *Intern Med* 2008; 47: 725-29.
4. Fraser R, Harrison RJ. Subacute thyroiditis. *Lancet* 1952; 1: 382-6.
5. Farwell AP. Subacute thyroiditis and acute infectious thyroiditis. En: Braverman LE, Cooper DS (eds) *Werner and Ingbar's The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text* 10th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2013, p 414-29.
6. Lazarus JH. Acute and subacute thyroiditis, and Riedel' thyroiditis. En: *The Thyroid and Its Diseases*. 2012, www.thyroidmanager.org.
7. Volta C, Carano N, Street ME, Bernasconi S. Atypical subacute thyroiditis caused by Epstein-Barr virus infection in a three-year-old girl. *Thyroid* 2005; 15: 1189-91.
8. Desailoud R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. *Virology* 2009; 6: 5.
9. Hsiao JY, Hsin SC, Hsieh MC, Hsia PJ, Shin SJ. Subacute thyroiditis following influenza vaccine (Vaxigrip) in a young female. *Kaohsiung J Med Sci* 2006; 22: 297-300.
10. Toft J, Larsen S, Toft H. Subacute thyroiditis after hepatitis B vaccination [letter]. *Endocr J* 1998; 45: 135.
11. Volpé R. Infectious, subacute, and sclerosing thyroiditis. En: DeGroot LJ, Jameson JL eds. *Endocrinology* 4th ed. WB Saunders Ed, Philadelphia, 2001, p 1481-9.
12. Kramer AB, Roozendaal C, Dullaart RP. Familial occurrence of subacute thyroiditis associated with human leukocyte antigen-B35. *Thyroid* 2004; 14: 544-7.
13. Rizzo LF, Bruno OD. Tiroiditis. En: Argente HA, Alvarez ME eds. *Semiología Médica* 2^a ed. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 2013; p 1007-11.
14. Sherman SI, Ladenson PW. Subacute thyroiditis causing thyroid storm. *Thyroid* 2007; 17: 283.
15. Alper AT, Hasdemir H, Akçol A, Cakmak N. Incessant ventricular tachycardia due to subacute thyroiditis. *Int J Cardiol* 2007; 116: 22-4.
16. Nishihara E, Hirokawa M, Ohye H, et al. Papillary carcinoma obscured by complication with subacute thyroiditis: sequential ultrasonographic and histopathological findings in five cases. *Thyroid* 2008; 18: 1221-5.
17. Matsumoto Y, Amino N, Kubota S, et al. Serial changes in liver function tests in patients with subacute thyroiditis. *Thyroid* 2008; 18: 815-6.
18. Hiromatsu Y, Ishibashi M, Miyake I, et al. Color Doppler ultrasonography in patients with subacute thyroiditis. *Thyroid* 1999; 9: 1189-93.
19. Ruchala M, Szczepanek E, Sowinski J. Sonoelastography in de Quervain thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 289-90.
20. Richard J, Lazarte S, Calame A, Lingvay I. Sweet's syndrome and subacute thyroiditis: an unrecognized association? *Thyroid* 2010; 20: 1425-6.
21. Horai Y, Miyamura T, Shimada K, et al. A case of Takayasu's arteritis associated with human leukocyte antigen A24 and B52 following resolution of ulcerative colitis and subacute thyroiditis. *Intern Med* 2011; 50: 151-4.
22. Benbassat CA, Olchovsky D, Tsvetov G, Shimon I. Subacute thyroiditis: clinical characteristics and treatment outcome in fifty-six consecutive patients diagnosed between 1999 and 2005. *J Endocrinol Invest* 2007; 30: 631-5.
23. Kubota S, Nishihara E, Kudo T, Ito M, Amino N, Miyauchi A. Initial treatment with 15 mg of prednisolone daily is sufficient for most patients with subacute thyroiditis in Japan. *Thyroid* 2013; 23: 269-72.
24. Weiss BM, Hepburn MJ, Mong DP. Subacute thyroiditis manifesting as fever of unknown origin. *South Med J* 2000; 93: 926-9.
25. Bianda T, Schmid C. De Quervain's subacute thyroiditis presenting as a painless solitary thyroid nodule. *Postgrad Med J* 1998; 74: 602-3.
26. Carluccio AL, Sundaram NK, Yanagisawa RT, Tomer Y. Apathetic thyrotoxicosis secondary to atypical subacute thyroiditis. *Endocr Pract* 2012; 18: 127-9.
27. Sanders LR, Moreno AJ, Pittman DL, Jones JD, Spicer MJ, Tracy KP. Painless giant cell thyroiditis diagnosed by fine needle aspiration and associated with intense thyroidal uptake of gallium. *Am J Med* 1986; 80: 971-5.
28. Piazza I, Girardi A. Painless giant cell thyroiditis. *Postgrad Med J* 1989; 65: 580-1.
29. Daniels GH. Atypical subacute thyroiditis: preliminary observations. *Thyroid* 2001; 11: 691-5.
30. Berger SA, Zonszein J, Villamena P, Mittman N. Infectious diseases of the thyroid gland. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 108-22.
31. Al-Dajani N, Wootton SH. Cervical lymphadenitis, suppurative parotitis, thyroiditis, and infected cysts. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21: 523-41.
32. Jeng LB, Lin JD, Chen MF. Acute suppurative thyroiditis: a ten year review in a Taiwanese hospital. *Scand J Infect Dis* 1994; 26: 297-300.
33. Paes JE, Burman KD, Cohen J, et al. Acute bacterial suppurative thyroiditis: a clinical review and expert opinion. *Thyroid* 2010; 20: 247-55.
34. Gopan T, Strome M, Hoschar A, Zimmerman RS. Recurrent acute suppurative thyroiditis attributable to a piriform sinus fistula in an adult. *Endocr Pract* 2007; 13: 662-6.
35. Miyauchi A, Matsuzuka F, Kuma K, Takai S. Piriform sinus fistula: an underlying abnormality common in patients with acute suppurative thyroiditis. *World J Surg* 1990; 14: 400-5.
36. Cabizuca CA, Bulzico DA, de Almeida MH, Conceição FL, Vaisman M. Acute thyroiditis due to septic emboli derived from infective endocarditis. *Postgrad Med J* 2008; 84: 445-6.
37. Nishihara E, Miyauchi A, Matsuzuka F, et al. Acute sup-

- purative thyroiditis after fine-needle aspiration causing thyrotoxicosis. *Thyroid* 2005; 15: 1183-7.
38. Masuoka H, Miyauchi A, Tomoda C, et al. Imaging studies in sixty patients with suppurative thyroiditis. *Thyroid* 2011; 21: 1075-80.
 39. Chen HW, Tseng FY, Su DH, Chang YL, Chang TC. Secondary infection and ischemic necrosis after fine needle aspiration for a painful papillary thyroid carcinoma: a case report. *Acta Cytol* 2006; 50: 217-20.
 40. Halenka M, Skodova I, Horak D, Kucerova L, Karasek D, Frysak Z. Thyroid abscess as a complication of fine-needle aspiration biopsy. *The Endocrinologist* 2008; 18: 263-5.
 41. Sicilia V, Mezitis S. A case of acute suppurative thyroiditis complicated by thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 997-1000.
 42. Golshan MM, McHenry CR, de Vente J, Kalajyan RC, Hsu RM, Tomashefski JF. Acute suppurative thyroiditis and necrosis of the thyroid gland: A rare endocrine manifestation of acquired immunodeficiency syndrome. *Surgery* 1997; 121: 593-6.
 43. Iwama S, Kato Y, Nakayama S. Acute suppurative thyroiditis extending to descending necrotizing mediastinitis and pericarditis. *Thyroid* 2007; 17: 281-2.
 44. Fukata S, Miyauchi A, Kuma K, Sugawara M. Acute suppurative thyroiditis caused by an infected piriform sinus fistula with thyrotoxicosis. *Thyroid* 2002; 12: 175-8.
 45. Pereira KD, Davies JN. Piriform sinus tracts in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132: 1119-21.
 46. Wu SW, Chang HR, Tsao SM, Wu YL, Yao CC, Lian JD. A Salmonella infection complicated with suppurative thyroiditis and ruptured aortic mycotic aneurysm in a renal transplant recipient. *Transplant Proc* 2008; 40: 3759-63.
 47. Musharrafieh UM, Nassar NT, Azar ST. Acute suppurative thyroiditis: A forgotten entity: Case report and literature review. *The Endocrinologist* 2002; 12: 173-7.
 48. Segni M, Turriziani I, di Nardo R, Pucarelli I, Serafinelli C. Acute suppurative thyroiditis treated avoiding invasive procedures in a child. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2980-1.
 49. Kim KH, Sung MW, Koh TY, Oh SH, Kim IS. Piriform sinus fistula: management with chemocauterization of the internal opening. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109: 452-6.
 50. Pereira KD, Smith SL. Endoscopic chemical cautery of piriform sinus tracts: a safe new technique. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008; 72: 185-8.
 51. Edman JC; Kovacs JA; Masur H; Santi DV; Elwood HJ; Sogin ML. Ribosomal RNA sequence shows *Pneumocystis carinii* to be a member of the fungi. *Nature* 1988; 334: 519-22.
 52. Keyhani-Rofagha S, Piquero C. *Pneumocystis carinii* thyroiditis diagnosis by fine needle aspiration cytology: a case report. *Acta Cytol* 1996; 40: 307-10.
 53. Battan R, Mariuz P, Raviglione MC, Sabatini MT, Mullen MP, Poretsky L. *Pneumocystis carinii* infection of the thyroid in a hypothyroid patient with AIDS: diagnosis by fine needle aspiration biopsy. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 724-6.
 54. Hennessey JV. Riedel's thyroiditis: A clinical review. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3031-41.
 55. Guimaraes VC. Subacute and Riedel's Thyroiditis. En: DeGroot LJ, Jameson JL (eds). *Endocrinology* 5th. Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Ed, 2006, p 2069-80.
 56. Hay ID. Thyroiditis: a clinical update. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 836-43.
 57. Singer PA. Primary hypothyroidism due to other causes. En: Braverman LE, Cooper DS (eds). *Werner and Ingbar's The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text* 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
 58. Pusztaszeri M, Triponez F, Pache JC, Bongiovanni M. Riedel's thyroiditis with increased IgG4 plasma cells: Evidence for an underlying IgG4-related sclerosing diases? *Thyroid* 22; 2012: 964-8.
 59. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG₄-related disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 539-51.
 60. Fatourechi MM, Hay ID, McIver B, Sebo TJ, Fatourechi V. Invasive fibrous thyroiditis (Riedel thyroiditis): the Mayo Clinic experience, 1976-2008. *Thyroid* 2011; 7: 765-72.
 61. Owen K, Lane H, Keston Jones M. Multifocal fibrosclerosis: A case of thyroiditis and bilateral lacrimal gland involvement. *Thyroid* 2001; 11: 1187-90.
 62. Meyer S, Hausman R. Occlusive phlebitis in multifocal fibrosclerosis. *Am J Clin Pathol* 1976; 65: 274-83.
 63. Khan MA, Hashmi SM, Prinsley PR, Premachandra DJ. Riedel's thyroiditis and Tolosa-Hunt syndrome, a rare association. *J Laryngol Otol* 2004; 118: 159-61.
 64. Yasmeeen T, Khan S, Patel SG, et al. Clinical case seminar: Riedel's thyroiditis: report of a case complicated by spontaneous hypoparathyroidism, recurrent laryngeal nerve injury, and Horner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3543-7.
 65. Schwaegerle SM, Bauer TW, Esselstyn CB Jr. Riedel's thyroiditis. *Am J Clin Pathol* 1988; 90: 715-22.
 66. Baloch ZW, Saberi M, Livolsi VA. Simultaneous involvement of thyroid by Riedel's disease and fibrosing Hashimoto's thyroiditis: a case report. *Thyroid* 1998; 8: 337-41.
 67. McIver B, Fatourechi MM, Hay ID, Fatourechi V. Graves' disease after unilateral Riedel's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2525-6.
 68. Hong JT, Lee JH, Kim SH, et al. Case of concurrent Riedel's thyroiditis, acute suppurative thyroiditis, and micropapillary carcinoma. *Korean J Intern Med* 2013; 28: 236-41.
 69. Annaert M, Thijs M, Sciot R, Decallonne B. Riedel's thyroiditis occurring in a multinodular goiter, mimicking thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2005-6.
 70. Fontaine S, Gaches F, Lamant L, Uzan M, Bennet A, Caron P. An unusual form of Riedel's thyroiditis: a case report and review of the literature. *Thyroid* 2005; 15: 85-8.
 71. Harach HR, Williams ED. Fibrous thyroiditis-an immunopathological study. *Histopathology* 1983; 7: 739-51.
 72. Won YS, Lee HH, Lee YS, et al. A case of Riedel's thyroiditis associated with benign nodule: mimic of anaplastic transformation 2008. *Int J Surg*; 6: 24-7.
 73. Slman R, Monpeyssen H, Desarnaud S, et al. Ultrasound, elastography, and fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography imaging in Riedel's thyroiditis: Report of two cases. *Thyroid* 2011; 21: 799-804.
 74. Kotilainen P, Airas L, Kojo T, et al. Positron emission tomography as an aid in the diagnosis and follow-up of Riedel's thyroiditis. *Eur J Intern Med* 2004; 15: 186-9.
 75. Vaidya B, Coulthard A, Goonetilleke A, Burn DJ, James RA, Kendall-Taylor P. Cerebral venous sinus thrombosis: a late sequel of invasive fibrous thyroiditis. *Thyroid* 1998; 8: 787-90.
 76. Few J, Thompson NW, Angelos P, Simeone D, Giordano T, Reeve T. Riedel's thyroiditis: treatment with tamoxifen. *Surgery* 1996; 120: 993-8.
 77. Erdoğan MF, Anil C, Türkçapar N, Ozkaramanli D, Sak SD, Erdoğan G. A case of Riedel's thyroiditis with pleural and pericardial effusions. *Endocrine* 2009; 35: 297-301.
 78. Levy JM, Hasney CP, Friedlander PL, Kandil E, Occhipinti EA, Kahn MJ. Combined mycophenolate mofetil

- and prednisone therapy in tamoxifen- and prednisone-resistant Riedel's thyroiditis. *Thyroid* 2010; 20: 105-7.
79. Soh SB, Pham A, O'Hehir RE, Cherk M, Topliss DJ. Novel use of rituximab in a case of Riedel's thyroiditis refractory to glucocorticoids and tamoxifen. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3543-9.
 80. Lanari A. Effect of progesterone on desmoids tumors (aggressive fibromatosis). *N Eng J Med* 1983; 309: 1523.
 81. Lanari A, Molinas FC, Castro Rios M, Paz RA. Surprising effect of the treatment with progesterone of desmoid tumors (aggressive fibromatosis). *Medicina (B Aires)* 1985; 45: 105-9.
 82. Hohman MH, Harsha WJ, Peterson KL. Migration of ingested foreign bodies into the thyroid gland: literature review and case report. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2010; 119: 93-8.
 83. Rizzo LF, Bruno OD. Amiodarona y disfunción tiroidea. *Medicina (B Aires)* 2012; 72: 63-74.
 84. Brennan MD, Erickson DZ, Carney JA, Bahn RS. Nongoitrous amiodarone-associated thyrotoxicosis: evidence of follicular disruption *in vitro* and *in vivo*. *Thyroid* 1995; 5: 177-83.
 85. Stan MN, Sathananthan M, Warnes CA, Brennan MD, Thapa P, Bahn RS. Amiodarone-induced thyrotoxicosis in adults with congenital heart disease-clinical presentation and response to therapy. *Endocr Pract* 2014; 20: 33-40.
 86. Ahmed S, Van Gelder IC, Wiesfeld ACP, Van Veldhuisen DJ, Links TP. Determinants and outcome of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75: 388-94.
 87. Bogazzi F, Tomisti L, Rossi G, et al. Glucocorticoids are preferable to thionamides as first-line treatment for amiodarone-induced thyrotoxicosis due to destructive thyroiditis: a matched retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3757-62.
 88. Tomer Y, Menconi F. Interferon induced thyroiditis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 703-12.
 89. Tomer Y, Blackard JT, Akeno N. Interferon alpha treatment and thyroid dysfunction. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007; 36: 1051-66.
 90. Ghori F, Poldes KD, Pinter-Brown LC, et al. Thyrotoxicosis after denileukin diftitox therapy in patients with mycosis fungoides. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2205-8.
 91. Torino F, Corsello SM, Longo R, Barnabei A, Gasparini G. Hypothyroidism related to tyrosine kinase inhibitors: an emerging toxic effect of targeted therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6: 219-28.
 92. Alexandrescu DT, Popoveniuc G, Farzanmehr H, Dasanu CA, Dawson N, Wartofsky L. Sunitinib-associated lymphocytic thyroiditis without circulating antithyroid antibodies. *Thyroid* 2008; 18: 809-12.
 93. Faris JE, Moore AF, Daniels GH. Sunitinib (sutent)-induced thyrotoxicosis due to destructive thyroiditis: a case report. *Thyroid* 2007; 17: 1147-9.
 94. Miller KK, Daniels GH. Association between lithium use and thyrotoxicosis caused by silent thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55: 501-8.
 95. Brownlie B, Turner J. Lithium associated thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75: 402-7.

La pregunta por el sentido de la vida

[...] Tenemos que dejar de hacernos preguntas sobre el significado de la vida y, en vez de ello, pensar en nosotros como en seres a quienes la vida les inquiriera continua e incesantemente. Nuestra contestación tiene que estar hecha no de palabras ni tampoco de meditación, sino de una conducta y una actuación rectas. En última instancia, vivir significa asumir la responsabilidad de encontrar la respuesta correcta a los problemas que ello plantea y cumplir las tareas que la vida asigna continuamente a cada individuo.

Viktor Frankl (1905-1997)

El hombre en busca de sentido. Barcelona: Editorial Herder, 1991, p 46