

SÍNDROME DE MARINE-LENHART.

Angela Valencia-West¹, Peter Gericke-Brumm², Eduardo Reyna-Villasmi³.

¹Servicio de Endocrinología. Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España. ²Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España. ³Departamento de Investigación y Desarrollo, Hospital Central “Dr. Urquinaona”, Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2022;20(2): 120-125

RESUMEN

Objetivo: Presentar un caso de síndrome de Marine-Lenhart.

Caso clínico: Paciente femenina de 21 años con aumento progresivo de volumen, no doloroso, de la región anterior del cuello acompañado de alteraciones de la movilidad de los ojos. Refería intolerancia al calor, irritabilidad, palpitaciones y pérdida de peso a pesar de aumento del apetito. Al examen físico, frecuencia cardíaca de 109 latidos x minuto y presión arterial de 125/74 mm de Hg. El cuello presentaba aumento de volumen en la región anterior con tumoración firme, solitaria, no dolorosa, de aproximadamente 3 centímetros de diámetro en la zona correspondiente al lóbulo tiroideo izquierdo. Además, retracción bilateral de los párpados y presencia de exoftalmos bilateral. Los resultados de las pruebas hormonales fueron: T3 libre 6,4 pg/mL, T4 libre 2,8 ng/mL y TSH 0,01 UI/L, con anticuerpos antitiroideos positivos. La ecografía tiroidea mostró en el lóbulo izquierdo nódulo heterogéneo de 35 milímetros de diámetro. Los resultados de la gammagrafía mostraron captación acentuada, difusa y homogénea en toda la glándula tiroidea con nódulo con aumento de la captación en el lóbulo izquierdo. En vista de los hallazgos se realizó el diagnóstico de síndrome de Marine-Lenhart.

Conclusión: La coexistencia de nódulos funcionales tiroideos y de la enfermedad de Graves es denominada síndrome de Marine-Lenhart, la cual es una causa rara de hipertiroidismo. La patogénesis es desconocida. Los criterios para el diagnóstico no están bien definidos, pero puede sospecharse cuando existe evidencia de hipertiroidismo, autoanticuerpos tiroideos positivos y nódulos tiroideos. No tiene tratamiento específico.

Palabras clave: Síndrome de Marine-Lenhart; enfermedad de Graves; nódulo tiroideo autónomo; gammagrafía tiroidea.

MARINE-LENHART SYNDROME.

ABSTRACT

Objective: To present a case of Marine-Lenhart syndrome.

Clinical case: A 21-year-old female patient with progressive, non-painful enlargement of anterior neck region accompanied by alterations in eye mobility. She reported heat intolerance, irritability, palpitations and weight loss despite increased appetite. On physical examination, heart rate was 109 beats per minute and blood pressure was 125/74 mm of Hg. Neck showed enlargement in the anterior region with a firm, solitary, non-painful tumor of approximately 3 centimeters in diameter in the area corresponding to the left thyroid lobe. In addition, bilateral retraction of the eyelids and presence of bilateral exophthalmos. Results of hormonal tests were: free T3 6.4 pg/mL, free T4 2.8 ng/mL and TSH 0.01 IU/L with positive antithyroid antibodies. Thyroid ultrasound

Artículo recibido en: julio 2021. Aceptado para publicación en: febrero 2022.

Dirigir correspondencia a: Eduardo Reyna-Villasmi. Email: sippenbauch@gmail.com

showed a heterogeneous nodule of 35 millimeters in diameter in the left lobe. Scintigraphy results showed accentuated, diffuse and homogeneous uptake in the whole thyroid gland and a nodule with increased uptake in the left lobe. In view of the findings a diagnosis of Marine-Lenhart syndrome was made.

Conclusions: Coexistence of functional thyroid nodules and Graves' disease is called Marine-Lenhart syndrome, which is a rare cause of hyperthyroidism. Pathogenesis is unknown. The criteria for diagnosis are not well defined, but it may be suspected when there is evidence of hyperthyroidism, positive thyroid autoantibodies and thyroid nodules. There is no specific treatment.

Key words: Marine-Lenhart syndrome; Graves' disease; autonomous thyroid nodule; thyroid scintigraphy.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Graves es un trastorno autoinmune causado por anticuerpos que activan los receptores de la hormona tiroestimulante (TSH) de las células tiroideas, llevando a hipertiroidismo¹. Los nódulos tiroideos están presentes en 10%-35% de los pacientes con enfermedad de Graves y la mayoría son hipofuncionantes. No obstante, la frecuencia de nódulos tiroideos autónomos funcionales es de 2,7%-4,1% de todos los casos². El síndrome de Marine-Lenhart (SML) es una condición clínica rara en la cual los nódulos funcionales están presentes en un paciente con enfermedad de Graves¹.

Hasta la fecha, la patogénesis del SML es desconocida, pero algunos investigadores han propuesto que puede ser una forma localizada de la enfermedad de Graves o una mutación adquirida y localizada del gen del receptor de TSH que conduce a alteraciones constitutivas y nódulos funcionales³. Esta condición no tiene un tratamiento estándar hasta la fecha². Se presenta un caso de síndrome de Marine-Lenhart.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenina de 21 años quien fue referida a la consulta de Endocrinología por presentar aumento progresivo de volumen, no doloroso, de la región anterior del cuello de aproximadamente 6 meses de evolución, acompañado de alteraciones de la movilidad de los ojos de 2 meses de evolución. Refería intolerancia al calor, irritabilidad, palpitaciones y pérdida de peso (aproximadamente 6 kilogramos) a pesar de aumento del apetito. Negaba disfagia, cambios

en el tono de voz, polidipsia, poliuria, coloración amarillenta de piel - mucosas y traumatismos o exposición a radiaciones en la región afectada. También negaba antecedentes personales o familiares de enfermedades endocrinas y neoplásicas.

Al examen físico, la paciente estaba alerta pero intranquila con talla de 1,60 m, peso de 61 kilogramos e índice de masa corporal 23,8 Kg/m², con frecuencia cardiaca de 109 latidos x minuto y presión arterial de 125/74 mm de Hg. El cuello presentaba aumento de volumen en la región anterior con tumoración firme, solitaria, no dolorosa de aproximadamente 3 centímetros de diámetro en la zona correspondiente al lóbulo tiroideo izquierdo. La tumoración no estaba adherida a estructuras adyacentes y se movilizaba con la deglución, pero no con la protrusión de la lengua. No había evidencia de extensión retroesternal ni linfadenopatías cervicales. Fue evidente la retracción bilateral de los párpados y presencia de exoftalmos bilateral (ojo derecho 13 milímetros y ojo izquierdo 11 milímetros según método de Hertel). En la exploración general las manos estaban húmedas y había temblor de los dedos en extensión. La auscultación del tórax y del corazón era normal.

Las pruebas de laboratorio mostraron cuenta blanca de 5100 x mm³, neutrófilos 59%, linfocitos 41%, velocidad de sedimentación globular 100 mm/h con pruebas de función hepática, renal, examen de orina, electrolitos y pruebas de coagulación dentro de límites normales. Los resultados de las pruebas hormonales fueron: T3 libre 6,4 pg/mL (valor normal [VN] 2,0-4,4 pg/mL), T4 libre 2,8 ng/mL (VN 0,9-1,7 ng/mL) y TSH 0,01 UI/L (VN 0,2-4,2

UI/L). Los anticuerpos antitiroideos fueron anti-TPO 743 UI/mL (VN 0-35 UI/ml), anti-Tg 351 UI/mL (VN hasta 40 UI/mL) y anti-TSH 25 UI/L (VN menor de 1,75 UI/L).

La ecografía tiroidea mostró agrandamiento global de la glándula, el lóbulo derecho medía 38 x 23 x 16 milímetros y el lóbulo izquierdo 51 x 26 x 22 milímetros. En el lóbulo izquierdo aumentado moderadamente de tamaño se encontró nódulo único, ligeramente hipocogénico, heterogéneo, de aproximadamente 28 x 25 x 17 milímetros con aumento del flujo sanguíneo periférico, sin calcificaciones. No se observaron cambios del lóbulo derecho (figura 1). Los resultados de la gammagrafía con ^{99m}Tecnecio mostraron captación acentuada, difusa y homogénea en toda la glándula tiroidea. El nódulo mostró captación central, elevada y focalizada correspondiente a nódulo hipercaptante (figura 2). Dadas las características del nódulo, la posibilidad de biopsia por aspiración con aguja fina fue descartada. En vista de los hallazgos clínicos, bioquímicos y de imágenes compatibles con una enfermedad de Graves asociada a un nódulo tiroideo izquierdo autónomo, la paciente fue diagnosticada con SML.

La paciente fue tratada con metimazol (15 mg/día) y propranolol (80 mg/día). La paciente refirió mejoría de los síntomas por tres meses, consiguiendo estado eutiroideo. Sin embargo, durante el seguimiento clínico posterior, la paciente presentó reaparición de los síntomas a pesar del cumplimiento del tratamiento. En vista de lo anterior se decidió realizar la extirpación quirúrgica de la lesión. Durante la intervención quirúrgica se realizó resección total del lóbulo izquierdo y subtotal de lóbulo derecho. El lóbulo izquierdo tenía un nódulo solitario, consistente con los hallazgos preoperatorios.

La evaluación histopatológica de la lesión mostró adenoma folicular con cápsula fibrosa. No se observó tejido hiperplásico aparte del tumor, los folículos alrededor del tumor eran pequeños, y los hallazgos histopatológicos fueron positivos para las características de la enfermedad de Graves. No se observó invasión capsular o linfovascular.

Se inició inmediatamente suplementación con 75 µg de levotiroxina. La exploración postoperatoria no mostró captación significativa de yodo 131 en el lecho tiroideo ni en otras partes del cuerpo. La paciente se ha mantenido sin sintomatología durante 12 meses de seguimiento y las concentraciones de tiroglobulina han permanecido por debajo de 0,2 ng/mL.

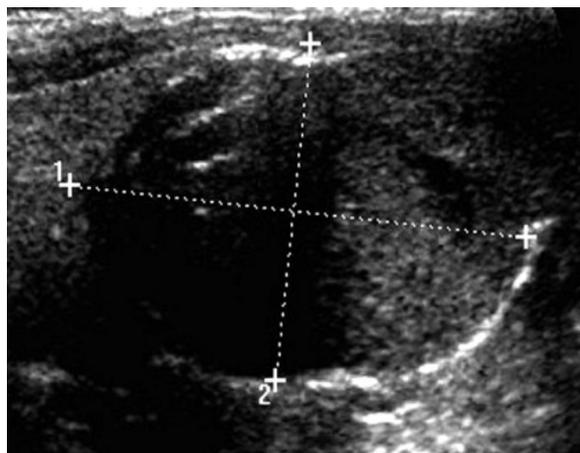


Fig. 1. Imagen ecográfica del nódulo tiroideo heterogéneo de 35 milímetros de diámetro en el lóbulo izquierdo.

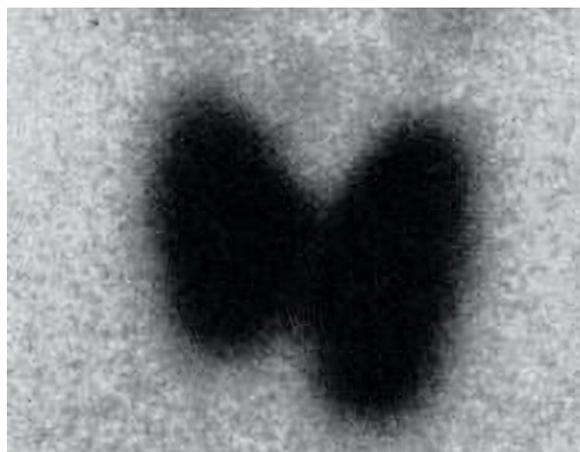


Fig. 2. Gammagrafía con ^{99m}Tecnecio de glándula tiroidea que muestra incremento difuso de la captación en ambos lóbulos tiroideos con un aumento de la captación focal en el lóbulo izquierdo, correspondiente al nódulo tiroideo detectado por ecografía.

DISCUSIÓN

El SML es una condición benigna, definida por la coexistencia de nódulos tiroideos funcionales benignos en un paciente con enfermedad de Graves^{4,5}. Desde el punto de vista fisiopatológico, estos nódulos tiroideos son de origen clonal. Algunas teorías sugieren que son causados por mutaciones activadoras del receptor de la TSH en los adenomas tóxicos y en los nódulos calientes dentro del bocio multinodular tóxico. Esta actividad excesiva puede verse reforzada por estimuladores externos, tanto por anticuerpos contra la TSH como contra su receptor. Por lo tanto, la existencia de autoanticuerpos estimulantes en los pacientes con enfermedad de Graves puede tener un papel en el desarrollo del SML⁶.

Los criterios para su diagnóstico no están bien establecidos. En los pacientes con SML con hallazgos característicos de la enfermedad de Graves en el estudio anatomopatológico, algunos investigadores han propuesto los siguientes criterios diagnósticos: 1) Pruebas de funcionalismo tiroideo compatible con hipertiroidismo, incluida pruebas serológicas con anticuerpos positivos para enfermedad de Graves; 2) Aumento de la captación de yodo radiactivo con presencia de nódulos "fríos" o "calientes" y/o nodularidad tiroidea en la ecografía⁷. La paciente de este caso presentaba ambas características diagnósticas.

La biopsia de los nódulos tiroideos con características hiperplásicas puede ser necesaria para descartar la posibilidad de carcinoma folicular, pero algunos autores sugieren que la evaluación citológica no es necesaria en nódulos hiperfuncionantes, ya que rara vez son malignos⁸. Sin embargo, en los nódulos de apariencia "caliente" sin hiperfunción demostrada, la biopsia del nódulo tiroideo puede excluir la presencia de nódulos discordantes⁹.

El SML se presenta como un aumento difuso de la captación en la glándula con focos de realce en las zonas de nódulos definidas por la ecografía. En los pacientes con bocio multinodular tóxico, el aumento de la captación en las zonas de nódulos

ocurre en las definidas por ecografía, y el resto de la glándula tiene supresión de la captación⁷. Los hallazgos de la gammagrafía en el SML incluyen captación intensa y homogénea del tejido tiroideo extra-nodular con intensa captación focal por los nódulos, como se pudo observar en este caso. Sin embargo, en algunos casos también se ha observado hiperactividad en el parénquima con hipoactividad relativa de los nódulos, lo que puede sugerir que la hiperactividad del tejido dentro del nódulo suprime el tejido glandular no afectada y, por lo tanto, no capta suficientemente el radiomarcador^{10,11}.

El tipo de radiofármaco empleado en la gammagrafía también es importante. Esta puede realizarse con yodo-123, yodo-131 o pertechnetato marcado con tecnecio-99. Los marcadores con isótopos de yodo son más útiles, ya que se unen al tejido tiroideo y quedan atrapados. El 3% - 8% de los nódulos que parecen funcionales en la exploración con pertechnetato pueden aparecer como no funcionales en la exploración con isótopos de yodo, que en algunos puede ser malignos¹².

El diagnóstico diferencial del SML está basado en los hallazgos de la gammagrafía tiroidea. En el síndrome existe captación difusa, aumentada y general de la glándula con focos de captación aún más elevada en los nódulos⁷. En los casos de bocio multinodular tóxico, se observa aumento de la captación en las zonas de nódulos definidas por la ecografía y supresión de la actividad del resto del tejido tiroideo¹¹. Por otra parte, los nódulos funcionales estimulados por TSH muestran mayor captación de radiomarcador, lo cual es infrecuente en los nódulos hiperfuncionantes y autónomos de la enfermedad de Plummer¹³.

En la actualidad no existe tratamiento específico para el SML. El tratamiento está basado en yodo radiactivo o cirugía. Esta última es útil en casos de orbitopatía moderada o grave, bocios compresivos grandes y/o sintomáticos. La cirugía es la primera opción en caso de sospecha de carcinoma tiroideo, ya que puede ser más agresivo, invasivo y producir más metástasis locales y a distancia⁶. Además, cuando existen múltiples nódulos, la intervención

quirúrgica puede ser más apropiada, ya que la posibilidad de desaparición de la sintomatología con la terapia antitiroidea oral es poco probable. El yodo radiactivo puede ser útil en algunos casos³. No obstante, los nódulos funcionales en pacientes con SML son aparentemente más resistentes al tratamiento con yodo 131, por lo que requieren dosis más altas comparadas con los pacientes con enfermedad de Graves cuando existe evidencia de ausencia de malignidad¹⁴.

En la mayoría de los pacientes se puede intentar controlar los síntomas y la función tiroidea con fármacos antitiroideos. Algunos pacientes pueden permanecer eutiroides solo con tratamiento médico, pero generalmente presentan recidivas, especialmente después del tratamiento con propiltiuracilo^{1-3,10}. En el presente de caso la paciente mostró mejoría después del inicio del tratamiento, pero los efectos solo fueron temporales, con recaída a los 4 meses y finalmente fue sometida a cirugía.

Los pacientes con enfermedad de Graves deben ser evaluados para determinar la existencia de nódulos y su estado funcional para lograr un tratamiento óptimo, ya que los nódulos funcionales pueden impedir alcanzar el estado eutiroides. Si el tratamiento de elección es el yodo radioactivo, especialmente en los centros en los que no se puede medir la captación tiroidea, las dosis administradas pueden no ser suficientes debido a la elevada actividad de los nódulos tóxicos¹⁵.

CONCLUSIÓN

El SML es una causa rara de hipertiroidismo que se asocia a la presencia simultánea o secuencial de características relacionadas con la enfermedad de Graves y nódulos funcionantes autónomos. La patogénesis es desconocida. Los criterios para el diagnóstico no están bien definidos, pero puede sospecharse cuando existe evidencia de hipertiroidismo, autoanticuerpos tiroideos positivos y nódulos tiroideos tanto en la ecografía y como en la gammagrafía. El tratamiento específico aún no ha sido determinado.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Şen Y, Cimbek EA, Yuca SA, Gedik GK, Sarı O. Marine-Lenhart syndrome in a young girl. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014;27:189-191.
2. Uludag M, Aygun N, Ozel A, Yener Ozturk F, Karasu R, Ozguven BY, Citgez B, Mihmanli M, Isgor A. A rare presentation of autonomously functioning papillary thyroid cancer: malignancy in Marine-Lenhart Syndrome nodule. *Case Rep Surg* 2016;2016:8740405.
3. Neuman D, Kuker R, Vendrame F. Marine-Lenhart syndrome: Case report, diagnosis, and management. *Case Rep Endocrinol* 2018;2018:3268010.
4. Biersack HJ, Biermann K. The Marine-Lenhart syndrome revisited. *Wien Klin Wochenschr* 2011;123:459-462.
5. Hu L, Wu Y. Papillary thyroid carcinoma presenting as a functioning thyroid nodule: report of 2 rare cases. *Int J Clin Exp Pathol* 2020;13:2895-2906.
6. Oka K, Yasuda M, Shien T, Otsuka F. A marked goiter involved in Marine-Lenhart syndrome. *J Gen Fam Med* 2018;20:37-38.
7. Atmaca H, Çolak R, Yazici ZA, Kefeli M, Tosun FC. Marine-Lenhart syndrome with papillary thyroid carcinoma. *J Res Med Sci* 2015;20:412-415.
8. Haugen BR, Sawka AM, Alexander EK, Bible KC, Caturegli P, Doherty GM, Mandel SJ, Morris JC, Nassar A, Pacini F, et al. American Thyroid Association guidelines on the management of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer task force review and recommendation on the proposed renaming of encapsulated follicular variant papillary thyroid carcinoma without invasion to noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *Thyroid* 2017;27:481-483.
9. Noto B, Eveslage M, Pixberg M, Gonzalez Carvalho JM, Schäfers M, Riemann B, Kies P. Prevalence of hyperfunctioning thyroid nodules among those in need of fine needle aspiration cytology according to ATA 2015, EU-TIRADS, and ACR-TIRADS. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47:1518-1526.
10. Giuffrida G, Giovinazzo S, Certo R, Vicchio TM, Baldari S, Campenni A, Ruggeri RM. An uncommon case of Marine-Lenhart syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014;58:398-401.
11. Scherer T, Wohlschlaeger-Krenn E, Bayerle-Eder M, Passler C, Reiner-Concin A, Krebs M, Gessl A. A Case of simultaneous occurrence of Marine - Lenhart syndrome and a papillary thyroid microcarcinoma. *BMC Endocr Disord* 2013;13:16.

12. Allelein S, Feldkamp J, Schott M. Current diagnostics and treatment of thyroid nodules. *Dtsch Med Wochenschr* 2017;142:1097-1100.
13. Tam AA, Kaya C, Kılıç FB, Ersoy R, Çakır B. Thyroid nodules and thyroid cancer in Graves' disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014;58:933-938.
14. Sharma A. Marine-Lenhart syndrome in two adolescents, including one with thyroid cancer: a case series and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017;30:1237-1243.
15. Castro N, Ganci A, Scafidi V. Relapses of hyperthyroidism in patients treated with radioiodine for nodular toxic goiter: relation to thyroid autoimmunity. *J Endocrinol Invest* 2003;26:106-110.