

SINDROMUL MARINE-LENHART ÎN PRACTICA MEDICULUI ENDOCRINOLOG

**Nadejda Cazac – medic rezident, Specialitatea Medicină Internă,
Facultatea Rezidențiat și Secundariat Clinic, IP USMF „Nicolae Testemițanu”,
Zinaida Alexa – dr. în șt. med., asist. univ., Catedra Endocrinologie,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”, șef secție Endocrinologie Spitalul Clinic Republican**

Rezumat

Sindromul Marine-Lenhart reprezintă o condiție rară de manifestare concomitentă a bolii Graves și adenomului tireotoxic, cu o incidență estimată de 2.7 – 4.1%. Prezentăm cazul unei paciente de 38 de ani cu boala Graves, oftalmopatie unilaterală și adenom tireotoxic. Boala Graves a fost confirmată prin prezența anticorpilor către TSH. Scintigrafia glandei tiroide a arătat prezența unui nodul fierbinte în lobul drept. Ultrasonografic, s-a constatat creșterea semnificativă a nodulului în interval de 12 luni, ce a determinat efectuarea intervenției chirurgicale cu depistarea unui carcinom papilar. Literatura de specialitate menționează un risc sporit de cancer tiroidian în boala Graves cu noduli comparativ cu absența acestora, estimându-se o incidență de 1.1 – 7.1%.

Cuvinte-cheie: boala Graves, sindromul Marine-Lenhart, nodul tiroidian hiperfuncțional, cancer tiroidian

Summary. Marine-Lenhart syndrome in endocrinology practice

Marine-Lenhart syndrome is a rare condition of concomitant Graves' disease and thyrotoxic adenoma, having an estimated incidence of 2.7 – 4.1%. We present the clinical case of a 38-year-old patient with Graves' disease, unilateral endocrine ophthalmopathy and thyrotoxic adenoma. Graves' disease was confirmed by elevated TSH receptor antibodies. Thyroid scan revealed a "hot nodule" in the right lobe. Significant thyroid nodule growth on ultrasound over a period of one year determined a surgical approach in this case, revealing papillary carcinoma. According to literature, patients with Graves' disease and concomitant thyroid nodules have a greater risk of thyroid cancer than patients without nodules, the incidence reaching 1.1 – 7.1%.

Key words: Graves' disease, Marine-Lenhart syndrome, hyperfunctional thyroid nodule, thyroid cancer

Резюме. Синдром Марин-Ленхарта в практике эндокринолога

Синдром Марин-Ленхарт является редким проявлением болезни Грейвса и тиреотоксической аденомы, с заболеваемостью 2.7 – 4.1%. Мы представляем клинический случай 38 летней пациентки с болезнью Грейвса, односторонней офтальмопатией и тиреотоксической аденомой. Болезнь Грейвса была подтверждена наличием антител к ТТГ. Сцинтиграфия щитовидной железы выявила горячий узел в правой доле. Значительное увеличение узла на УЗИ в течение 12 месяцев привело к хирургическому вмешательству, при котором было выявлена папиллярная карцинома. В литературе отмечается повышенный риск развития рака щитовидной железы у пациентов с болезнью Грейвса и щитовидными узлами по сравнению с их отсутствием, с предполагаемой частотой 1.1 – 7.1%.

Ключевые слова: болезнь Грейвса, синдром Марин-Ленхарт, гиперфункциональный узел щитовидной железы, рак щитовидной железы

Introducere

Sindromul Marine-Lenhart reprezintă o condiție rară de manifestare concomitentă a bolii Graves și Plummer (autonomiei tiroidiene) [11]. Maladia a fost descrisă și publicată pentru prima dată de către Marine și Lenhart în 1911. Aceștia din urmă au depistat 3 noduli funcționali (4.3%) la 69 pacienți cu boala Graves incluși în studiul lor original [12].

Boala Graves este cauzată de un proces autoimun ce implică glanda tiroidă integral fiind caracterizat prin prezența anticorpilor stimulatori către receptorul TSH. Nodulii tiroidieni autonomi funcționali sau boala Plummer, sunt de origine clonală fiind independenți de TSH în creștere și funcție [9]. Mecanismele implicate în dezvoltarea acestora sunt primordial mutațiile punctiforme somatice, cu prezența a mai mult

de 30 oncogene ce influențează apariția și dezvoltarea nodulilor tiroidieni [3]. În timp ce nodulii tiroidieni se întâlnesc frecvent la 25-30% pacienți cu boala Graves, marea lor majoritate (mai mult de 95%) sunt nefuncționali și benigni, cu o prevalență estimată de malignitate de cca 3.1%, însă variind în intervalul 1.3 – 31.7% [7,10,12].

Sindromul Marine-Lenhart este deja considerat o subentitate distinctă a bolii Graves, având o incidență de 2.7 – 4.1% [4,7,10]. Acesta poate fi definit prin respectarea următoarelor criterii: (1) scanarea tiroidiană demonstrează o glandă mărită și unul sau mulți noduli puțin funcționali, (2) nodulul este TSH-dependent iar țesutul perinodular este TSH-independent, (3) după stimularea TSH exogenă sau endogenă nodulul devine complet funcțional, (4) nodulul este histologic benign [9].

Fiziopatologia sindromului Marine-Lenhart rămâne incomplet elucidată. Mutații dobândite ce rezultă în receptori TSH activați în mod constitutiv precum și prezența localizată preferențial celei generalizate a autoanticorpilor către TSH ar putea fi responsabili de dezvoltarea sindromului respectiv [10]. Dezvoltarea preferențială a hiperplaziei difuze sau nodulare folliculare precum și activitatea funcțională poate depinde de funcția intrinsecă și concentrația anticorpilor către receptorul TSH, boala Graves promovând formarea *de novo* a nodulilor tiroidieni [8,9,11].

Prezentare de caz

În noiembrie 2013, o pacientă în vârstă de 38 de ani a fost admisă în Clinica de Endocrinologie cu acuze la senzație de presiune în regiunea gâtului, disconfort la deglutiție, miastenii preponderent în musculatura proximală, nervozitate, irascibilitate, labilitate emoțională, insomnie, anxietate, palpitații, hipertranspirație și senzație de prurit pretibial bilateral. Maladia debutase cu un an în urmă cu simptome de afectare oculară unilaterală pe dreapta cu apariția ulterioară a acuzelor menționate. Analiza hormonilor tiroidieni la debut a revelat hipertiroidism subclinic cu $fT_3 = 6.1$ pmol/L (3.4-6.8), $fT_4 = 18.9$ pmol/L (10.6-22.7), TSH = 0.015 μ IU/L (0.27-4.2), precum și prezența autoimunității specifice cu TrAB = 1.97 UI/L (≤ 1.75), antiTPO și antiTG fiind în limitele normei. Ultrasonografia glandei tiroide la debut a depistat un nodul hipoecogen în lobul drept de 8 x 9 mm care în decurs de 9 luni s-a mărit în dimensiuni până la 17 x 10 mm, iar la 12 luni de la debut, ultrasonografic volumul lobului drept era de 6.75 cm³ cu prezența în segmentul mediu, suprafața anterioară a unui nodul hipoecogen, nevascularizat cu dimensiuni de 5.72 x 5.70 x 5.90 mm, volum de 0.10 cm³, înconjurat de o zonă hipoecogenă, neomogenă, intens vascularizată, cu dimensiuni de 9.13 x 16.30 x 24.96 mm și volum de 1.94 cm³, volum al lobului stâng de 4.2 cm³, istm de 3 mm, fără limfadenopatii regionale. Captarea preparatului radiofarmaceutic la scintigrafia glandei tiroide era crescută la 3.17% (0.8-2.0) din contul lobului drept cu prezența în el a unui nodul fierbinte. Radiografia orbitelor și a canalelor nervului optic nu a decelat dereglări structurale. Pacienta a urmat tratament antitiroidian cu tiamazol precum și corticosteroizi pentru oftalmopatie cu restabilirea eutiroidiei în scurt timp. Examenul fizic la admitere a scos în evidență o pacientă normostenică (IMC 19.05 kg/m²) cu exoftalm unilateral ușor pe dreapta, tegumente calde cu umiditate crescută, hiperemia tegumentelor pe suprafața pretibială bilateral, frecvența contracțiilor cardiace 100 bătăi/minut, tensiunea arterială 110/70 mmHg, frecvența respirației 18/minut. Palpator, s-a determinat glanda tiroidă mărită în dimensiuni de

gradul II cu suprafață omogenă și consistență moale-elastică, indoloră, cu prezența unei formațiuni în lobul drept, mobilă la deglutiție, indoloră, elastică, cu contur regulat. Statutul hormonal la momentul spitalizării a arătat eutiroidie iar analizele biologice și hematologice nu au scos în evidență modificări. Pacientei i s-a stabilit diagnosticul de boala Graves în asocieră cu adenom tireotoxic și s-a continuat tratamentul cu antitiroidiene de sinteză (tiamazol) concomitent cu terapia simptomatică, cu recomandarea intervenției chirurgicale ulterioare. Peste 2 luni de la spitalizare, în cadrul consultației chirurgicale pacientei i s-a recomandat lob-istmectomie pe dreapta cu examen intraoperator *extempore*. Analiza histologică intraoperatorie a scos în evidență o tumoră de 5 mm, cu suspjecție de carcinom papilar, ceea ce a determinat efectuarea tiroidectomiei totale. Examenul histologic postoperator a confirmat prezența carcinomului papilar. Pacienta a urmat tratament cu I¹³¹ în perioada postoperatorie și tratament de substituție hormonală cu levotiroxină.

Discuții

Riscul malignității tiroidiene la pacienții cu noduli tiroidieni autonomi concomitent bolii Graves continuă a fi subestimat în practica clinică datorită incidenței rare și concepției greșite conform căreia coexistența nodulului fierbinte și carcinomului tiroidian este foarte rară, probabilitatea fiind mai mică de 1% [1]. Este cunoscut faptul că microcarcinomul papilar rar colocalizează în interiorul adenoamelor tiroidiene cu un risc de 0.34 – 5%. Se estimează că pacienții cu boala Graves au o șansă înzecită de dezvoltare a cancerului tiroidian. Prevalența carcinomului tiroidian concomitent cu boala Graves variază între 1.1 și 7.1% [1]. Totuși incidența cancerului în boala Graves cu noduli este mai mare decât în absența acestora [12]. Într-un studiu retrospectiv multicentric cu peste 500 pacienți cu boala Graves, carcinoame tiroidiene au fost depistate în 3.8%. Există dovezi că carcinomul tiroidian în cadrul bolii Graves crește mai invaziv și dezvoltă metastaze în ganglionii limfatici și la distanță mai frecvent decât în cadrul eutiroidiei [11].

Asocierea nodulului tiroidian hiperfuncțional și a carcinomului a fost clasificată astfel: coexistența carcinomului și țesutului focal hiperfuncțional în aceeași glandă dar localizate diferit; prezența unei mase tumorale mari care poate concura cu țesut normal pentru captarea radiopreparatului deși este inefectivă hormonogenetic desinestătător; carcinom localizat într-un adenom hiperfuncțional; carcinom hiperfuncțional adevărat [1].

În sindromul Marine-Lenhart, la scintigrafie există o captare difuz sporită a glandei tiroide cu focare de intensificare în ariile ultrasonografic definite ca

noduli [1,2,7]. De notat că tipul scintigrafiei utilizate este foarte important. Scanarea tiroidiană poate fi efectuată cu iod-123, iod-131, tehneciu-99-pertehnat. Ambii izotopi de iod fiind captați și legați organic la nivelul tiroidei, sunt de preferință deoarece cca 3 – 8% din nodulii ce apar funcționali la scanarea cu pertehnat, pot apărea nefuncționali la scanarea cu iod radioactiv, unii dintre care pot fi maligni [1].

Depistarea palpatorie a unui nodul tiroidian este înalt sugestivă dar poate fi insuficientă *per se* pentru diagnosticarea precisă a existenței acestuia la nivelul glandei tiroide [6]. Caracterizarea exactă a nodulilor poate necesita biopsie cu ac fin sau chirurgicală sau monitorizarea răspunsului la tratament. Orice nodul în cadrul bolii Graves ar trebui examinat cu atenție pentru excluderea carcinomului tiroidian [10]. Statutul hiperfuncțional al unui nodul tiroidian în mod cert nu exclude posibilitatea malignității, astfel încât biopsia prin aspirare cu ac fin nu ar trebui limitată doar la noduli reci. De aceea, examinarea fizică și evaluarea ultrasonografică minuțioasă ar trebui efectuate la toți pacienții, iar la prezența nodulilor suspecti clinic și ultrasonografic, ar trebui efectuată biopsia prin aspirație cu ac fin chiar și în prezența hiperfuncționalității. De asemenea, în caz de rezultat pozitiv, metastaze ale ganglionilor limfatici ar trebui căutate [12].

Tratamentul sindromului Marine-Lenhart poate fi efectuat cu preparate antitiroidiene, iod radioactiv sau intervenție chirurgicală. Totuși intervenția chirurgicală poate fi mai binevenită întrucât pacienții de obicei necesită doze mai mari de iod radioactiv pentru un tratament de succes iar terapia cu antitiroidiene orale aduce des eșec terapeutic datorită rezistenței medicamentoase inițiale și recurențelor frecvente [2,7].

Bibliografie

1. Atmaca H., Colak R. et al. *Marine-Lenhart syndrome with papillary thyroid carcinoma*. J. Res. Med. Sci., 2015, 20: 412-5.
2. Avei E., Narci H. *Coexistence of Graves' disease and toxic adenoma: a rare presentation of Marine-Lenhart syndrome*. J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad, 2015, 27(1): 248-50.
3. Balmes E., Burcea A. et al. *Marine-Lenhart syndrome. Case report and literature review*. Acta Endocrinologica, 2007, 3(2): 201-8.
4. Braga-Basaria M., Basaria S. *Marine-Lenhart syndrome*. Thyroid, 2003, 13(10): 991.
5. Brahma A., Beadsmoore C. et al. *The oldest case of Marine-Lenhart syndrome*. J. R. Soc. Med. Sh. Rep. 2012, 3(4): 21.
6. Cakir M. *Diagnosis of Marine-Lenhart Syndrome*. Thyroid, 2004, 14(7): 555.
7. Cakir M. *Marine-Lenhart syndrome*. J. Natl. Med. Assoc. 2005, 97(7):1036-8.
8. Chatzopoulos D., Iakovou I. et al. *Marine-Lenhart syndrome and radioiodine-131 treatment*. Thyroid, 2007, 17(4):373-4.
9. Giuffrida G., Giovinazzo S. et al. *An uncommon case of Marine-Lenhart syndrome*. Arq Bras Endocrinol Metabol., 2014, 58(4):398-401.
10. Prajapati R. Shrestha P. et al. *Rare presentation of Marine-Lenhart syndrome*. Journal of Autoimmune Diseases and Rheumatology. 2013, 1: 1-4.
11. Scherer T., Wohlschlaeger-Krenn E. et al. *A case of simultaneous occurrence of Marine-Lenhart syndrome and a papillary thyroid microcarcinoma*. BMC Endocr. Disord. 2013, 13(16): 1-6.
12. Uludag M., Aygun N. et al. *A rare presentation of autonomously functioning papillary thyroid cancer: malignancy in Marine-Lenhart syndrome nodule*. Case Rep. Surg., 2016, ID 8740405: 1-5.