

Caso clínico

Síndrome de Marine Lenhart: reportes de caso de una presentación inusual de hipertiroidismo

Adriana Álvarez ¹, Daniela Jaramillo ¹, Ana Isabel Valencia ¹,
Estefanía Orozco ¹, Adolfo Zuluaga ¹, Natalia Aristizabal ¹

¹Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

Cómo citar: Álvarez A, Jaramillo D, Valencia AI, Orozco E, Zuluaga A, Aristizabal N. Síndrome de Marine Lenhart: Reportes de caso de una presentación inusual de hipertiroidismo. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(1):e747. <https://doi.org/10.53853/encr.10.1.747>

Recibido: 01/Junio/2022

Aceptado: 27/Diciembre/2022

Publicado: 15/febrero/2023

Resumen

Introducción: el síndrome de Marine Lenhart es una forma presentación poco frecuente de la enfermedad de Graves o bocio hipercaptante difuso, que se asocia a nódulos tiroideos autónomamente funcionantes. Tiene una prevalencia de 0,8–2,7 % entre los pacientes con enfermedad de Graves, se sospecha en los pacientes que requieren dosis altas de fármacos antitiroideos y su diagnóstico se basa en el hallazgo de una glándula aumentada de tamaño hiperfuncionante, asociada a uno o más nódulos dependientes de tirotropina (TSH) e histológicamente benignos. El tratamiento consiste en dosis altas de antitiroideos o yodo radiactivo y en casos seleccionados, tiroidectomía.

Objetivo: esta serie de casos tienen como objetivo determinar el perfil sociodemográfico, clínico y terapéutico de las pacientes con el síndrome de Marine Lenhart atendidas en un centro de tercer nivel de la ciudad de Medellín.

Presentación del caso: a continuación se presentarán los casos de dos pacientes, quienes consultaron por un cuadro clínico compatible con tirotoxicosis, a las cuales se les realizó una gammagrafía asociada a la ecografía y cuyos resultados establecieron el diagnóstico. Se les realizó manejo con antitiroideos hasta lograr el eutiroidismo previo a la terapia definitiva con cirugía.

Discusión y conclusión: en este artículo se discute la definición, presentación clínica, diagnóstico, y tratamiento del síndrome de Marine Lenhart. Adicionalmente, se presentan dos casos clínicos de pacientes con la enfermedad, imágenes diagnósticas, paraclínicos y enfoque clínico.

Palabras clave: hipertiroidismo, enfermedad de Graves, tirotoxicosis, nódulo tiroideo.

Destacados

- El hipertiroidismo causado por enfermedad de Graves y nódulos tiroideos con función autónoma, es conocido como el Síndrome de Marine Lenhart.
- El síndrome de Marine Lenhart es un síndrome raro que tiene una prevalencia aproximada de entre el 0,8 % y el 2,7 % de los pacientes con enfermedad de Graves.
- Se describen dos casos clínicos de pacientes con diagnóstico de Síndrome de Marine Lenhart, realizado en un centro de tercer nivel en la ciudad de Medellín.
- Tras el control previo del hipertiroidismo con medicamentos, se ha propuesto la tiroidectomía como tratamiento de elección, ya que el elemento nodular de esta patología hace más difícil y aleatorio el uso de yodo radioactivo a dosis ablativas.

 **Correspondencia:** Natalia Aristizabal, Diagonal 75B # 2A-80/140, Clínica Las Américas, Medellín, Antioquia, Colombia.
Correo-e: naty_aristizabal@yahoo.com

Marine Lenhart syndrome: Case reports of an unusual hyperthyroidism presentation

Abstract

Introduction: Marine Lenhart syndrome is a rare form of presentation of Graves' disease or diffuse hypercaptating goiter, which is associated with autonomously functioning thyroid nodules. It has a prevalence between 0.8–2.7% among patients with Graves' disease. This pathology is suspected in patients who require high doses of antithyroid drugs, its diagnosis is based on the finding of an enlarged hyperfunctioning gland, associated with one or more thyrotropin (TSH) dependent and histologically benign nodules. Treatment consists of high doses of antithyroid or radioactive iodine, and in selected cases, thyroidectomy.

Objective: The objective of these clinical cases is to determine the sociodemographic, clinical, and therapeutic profile of patients with Marine Lenhart syndrome treated at a third level center in Medellín.

Case presentation: Therefore, we present the cases of two patients who consulted due to a clinical presentation compatible with thyrotoxicosis, who underwent a scintigraphy associated with ultrasound, and whose results established the diagnosis. Management with antithyroids was performed until euthyroidism was achieved prior to definitive therapy with surgery.

Discussion and conclusion: This article discusses the definition, clinical presentation, diagnosis and treatment of Marine Lenhart syndrome. In addition, this paper presents two clinical cases of patients with the disease, diagnostic imaging, paraclinical findings and clinical approach.

Keywords: hyperthyroidism, Graves' disease, thyrotoxicosis, thyroid nodules.

Highlights

- Hyperthyroidism caused by Graves' disease and thyroid nodules with autonomous function is known as Marine Lenhart Syndrome.
- Marine Lenhart syndrome is a rare syndrome that has an approximate prevalence of 0.8% and 2.7% in patients with Graves' disease.
- Two clinical cases of patients with a diagnosis of Marine Lenhart Syndrome, carried out in a third level center in the city of Medellín, are described.
- After prior control of hyperthyroidism with medication, thyroidectomy has been proposed as the treatment of choice, since the nodular element of this pathology makes the use of radioactive iodine at ablative doses more difficult and uncertain.

Introducción

La tirotoxicosis es el conjunto de manifestaciones clínicas que resulta del exceso de hormonas tiroideas circulantes, mientras que el hipertiroidismo es el estado clínico de tirotoxicosis inducido por un aumento anormal en la secreción de estas hormonas, debido a una hiperactividad de la glándula tiroidea; de esta manera, todo hipertiroidismo genera tirotoxicosis, sin embargo, este no es la única causa de la tirotoxicosis (1). La enfermedad de Graves es la causa más común de hipertiroidismo, con una incidencia de 20 a 50 casos por 100.000 habitantes y un pico de incidencia entre los 30 y 50 años (2). El síndrome de Marine Lenhart ocurre cuando en el contexto de una enfermedad de Graves o bocio hipercaptante difuso, se asocia la presencia de nódulos tiroideos autónomamente funcionantes (NTAF). Es una forma de presentación infrecuente del hipertiroidismo con

una prevalencia de 0.8–2.7% en los pacientes con enfermedad de Graves (3).

Presentación de casos

Caso clínico 1

Paciente femenina de 40 años de edad, residente en Urabá, con antecedente de cefalea de tipo migraña con aura. Consultó en el 2014 por un cuadro clínico de dos años de evolución consistente en cefalea, palpitaciones ocasionales, pérdida de peso y ansiedad. Las pruebas de laboratorio eran compatibles con tirotoxicosis, por lo que se le realiza una gammagrafía de glándula tiroidea, que reporta un bocio con tendencia a la hipercaptación con índice de atrapamiento (IA) del 7% (valor normal (VN) 3.5–5%), el cual presenta múltiples áreas de hipocaptación rodeadas de una hipercaptación difusa (figura 1A), que en contexto de sintomatología hipertiroidica, sugiere

como posibilidad diagnóstica el síndrome de Marine Lenhart. Posteriormente, se realizó una ecografía que evidenció una glándula tiroidea homogénea pero nodular, con presencia de una lesión dominante en el lóbulo tiroideo derecho. Al examen físico, se palpa una tiroides nodular bilateral y se descarta orbitopatía distiroidea.

Se inició manejo con metimazol en junio del 2014, posterior a la mejoría clínica y de laboratorio, se inicia desmonte del antitiroideo, logrando titular la dosis hasta 5 mg al día, asociado a propranolol de 20 mg al día. Sin embargo, al hacer la reducción de dosis del medicamento, la TSH (Hormona estimulante de la tiroides o Tirotropina) vuelve a suprimirse y la triyodotironina (T3) total vuelve al límite superior, asociado de nuevo a pérdida de peso, sin evidencia de otros signos y síntomas. El resultado de autoanticuerpos contra el receptor

de la hormona estimulante de la tiroides (TRAb) es negativo. Se realiza una nueva ecografía en la cual se evidencia crecimiento nodular bilateral, por lo cual, se indica estudio con ACAF (aspiración con aguja fina) que resulta no satisfactorio en dos oportunidades: (Bethesda 1) en nódulo del lóbulo tiroideo derecho y Bethesda 2 (lo que representa un nódulo benigno con una probabilidad de malignidad de menos del 3%) en el lóbulo tiroideo izquierdo (tabla 1) y con resultado de biopsia compatible con el síndrome de Marine Lenhart (figura 1B) por características adenomatosas. Se realizó ecografía de control en el 2016, dónde se evidenció estabilidad en el patrón de crecimiento nodular con tendencia a la disminución, se optó por manejo médico por consideración de la paciente asociado a observación ecográfica.

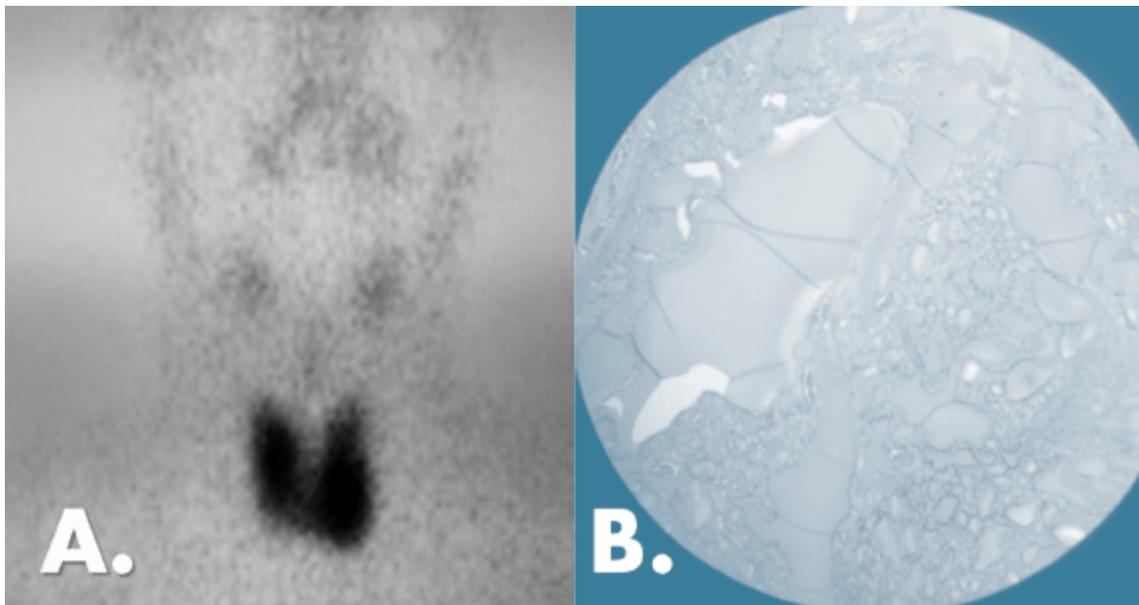


Figura 1A. Gammagrafía de tiroides compatible con síndrome de Marine Lenhart

Figura 1B. Patología compatible con síndrome de Marine Lenhart, caso 1 (tinción Hematoxilina-Eosina, 40X)

Fuente: elaboración propia.

Tabla 1. Resultados de ecografías de las dos (2) pacientes

Parámetros de la ecografía	Paciente caso 1	Paciente caso 2
Características de la tiroides	Glándula homogénea	
Tamaño y características del/ los nódulos del lóbulo tiroideo derecho	10 milímetros (mm)	Diámetro longitudinal de 7 mm
	Diámetro transverso de 12 mm	Diámetro transverso de 7 mm
	Diámetro oblicuo de 16 mm	
	Nódulo ovalado hipoecoico con microcalcificaciones, vascularización central y periférica	Lesión isoecoica con un halo hipoecoico, vascularización periférica, sin microcalcificaciones
Tamaño y características del/ los nódulos del lóbulo tiroideo izquierdo	Diámetro longitudinal de 10 mm	Diámetro longitudinal de 14 mm
	Diámetro transverso de 17 mm	Diámetro transverso de 8 mm
	Diámetro oblicuo de 27 mm.	
	Nódulo ovalado, hipoecoico con microcalcificaciones, vascularización central y periférica	Lesión isoecoica con un halo hipoecoico, vascularización periférica, sin microcalcificaciones
Otras lesiones	Lesión quística en lóbulo tiroideo derecho con septo en polo superior de 15 mm de alto por 10 mm de ancho por 17 mm de diámetro oblicuo	

Fuente: elaboración propia.

Caso clínico 2

Paciente femenina de 52 años, residente de Santa Fe de Antioquia, quien consultó en el 2017 por un cuadro clínico de un año de evolución consistente en ansiedad, pérdida de peso y palpitaciones. Al examen físico se encuentra la tiroides palpable asimétrica izquierda, el resto del examen y la anamnesis dentro los parámetros normales, sin orbitopatía distiroidea. Debido al cuadro clínico compatible con tirotoxicosis, se sospecha y confirma por laboratorio, se ordena estudio con gammagrafía de tiroides y se inicia tratamiento con metimazol a dosis de 20 mg al día

en junio de 2017, no se inicia betabloqueador al no hallarse indicación para el mismo en el momento.

En la gammagrafía de tiroides, se evidenció la presencia de un bocio heterogéneo hipercaptante, sugiriendo un posible diagnóstico de síndrome de Marine Lenhart, IA 9 % (figura 2A). La ecografía de tiroides reportó la presencia de un nódulo tiroideo dominante izquierdo hipervascularizado de 11 x 10 mm sin características sospechosas de malignidad. Tras el inicio del tratamiento, la paciente presenta mejoría clínica importante y normalización del perfil tiroideo, por lo cual se inicia el desmonte del antitiroideo con vigilancia

activa logrando suspenderlo, pero 6 meses después con nueva supresión de la TSH y T3T por encima del límite superior normal, con reaparición de los síntomas de tirotoxicosis. La ecografía de tiroides muestra cambios en las características del nódulo tiroideo izquierdo (tabla 1) y se indica estudio por ACAF que resulta no satisfactorio

(Bethesda 1) y con resultado de biopsia compatible con el síndrome de Marine Lenhart (figura 2B) por características adenomatosas; por lo cual, se reinicia metimazol a bajas dosis, asociado en este momento a betabloqueador y se remite a cirugía para considerar manejo definitivo.

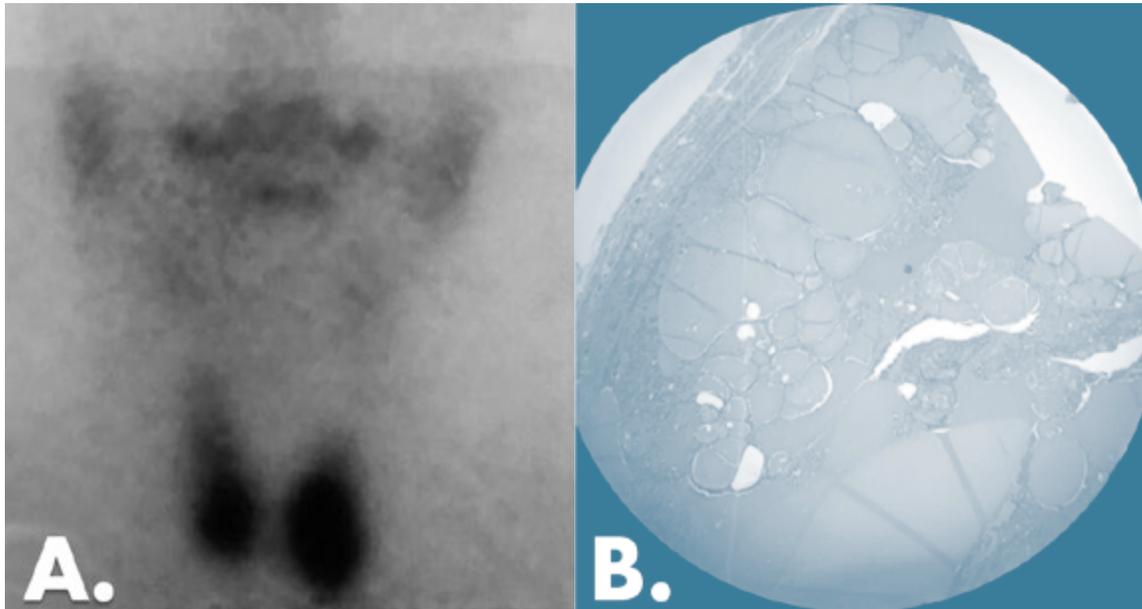


Figura 2A. Gammagrafía de tiroides compatible con síndrome de Marine Lenhart

Figura 2B. Patología compatible con síndrome de Marine Lenhart, caso 2 (tinción Hematoxilina-Eosina, 40X)

Fuente: elaboración propia.

Discusión

El síndrome de Marine Lenhart, Graves con bocio multinodular o simplemente Graves nodular, es una causa de tirotoxicosis por hipertiroidismo, fue acuñado en 1911 por Marine y Lenhart cuando describieron once casos de bocio exoftálmico con nódulos y con una alta concentración intranodular de yodo (4).

Este síndrome constituye una forma infrecuente de presentación de la enfermedad de Graves, esta última se caracteriza por ser la principal causa de tirotoxicosis en países con suficiencia de yodo (5) y al igual que la mayoría de enfermedades autoinmunes, es más común en

la población femenina (6). Tiene una incidencia anual de 20 a 50 casos por 100.000 personas, con un pico máximo de incidencia entre los 30 y 50 años de edad, siendo el riesgo de padecer esta enfermedad en la vida del 3% para las mujeres y del 0.5% para los hombres (2).

La enfermedad de Graves es una condición clínica caracterizada por la presencia de hipertiroidismo, que cursa con bocio y en menor medida con orbitopatía, entre 20 y 25 % (7) y mixedema localizado o pretibial entre 1 y 4 % (2). Es causada por la presencia de autoanticuerpos contra el receptor de TSH (TRAb) que cumplen una función estimulante y promueven el aumento de secreción de hormonas

tiroideas (hipertiroidismo) y el crecimiento de la glándula por hiperplasia folicular (8). Dichos autoanticuerpos, actúan también sobre otras células donde se encuentre su receptor, principalmente sobre adipocitos y fibroblastos del tejido graso periorbitario, pudiendo causar orbitopatía debido al aumento del tejido muscular, conectivo y adiposo en dicha zona, por la proliferación de los fibroblastos e inflamación inducida por estos anticuerpos (9). Se han asociado los autoanticuerpos de la enfermedad de Graves al desarrollo de los nódulos tiroideos autónomamente funcionantes (10), propios del síndrome de Marine Lenhart, sin embargo, en la literatura se encuentran 3 reportes de caso que describen la presencia del síndrome de Marine Lenhart con títulos (TRAb) negativos y hallazgos radiológicos compatibles con la patología (11–13).

En los exámenes de laboratorio se encuentra un aumento de la tiroxina (T4) y la triyodotironina (T3) con disminución de la TSH, lo que constituye un hipertiroidismo clínico o manifiesto (14).

La presencia de nódulos tiroideos ocurre en un 10–15 % de los pacientes con enfermedad de Graves y pueden estar presentes como pseudonódulos, nódulos hiperplásicos, cáncer diferenciado de tiroides o, como nódulos tiroideos autónomamente funcionantes (NTAF) (15). Los NTAF son de origen clonal y son dependientes de la TSH para el crecimiento y la función (12). La presencia de estos últimos en la enfermedad de Graves, constituye lo que se denomina síndrome de Marine Lenhart, el cual tiene una prevalencia de 0.8 – 2.7 % en los pacientes con enfermedad de Graves, aunque otros estudios han evidenciado una prevalencia de hasta el 4.1 % (12).

En un paciente con enfermedad de Graves tratado con antitiroideos y que requiere altas dosis, en quien haya recurrencia del hipertiroidismo al iniciar el desmonte del medicamento o que no respondan al uso de tionamidas, se debe sospechar un síndrome de Marine Lenhart (13). Sin embargo, se deben tener en cuenta diagnósticos diferenciales como el bocio multinodular tóxico, en el que hay aumento de captación en las áreas nodulares pero el resto de la glándula es hipocaptante (13), o la enfermedad

de Plummer, que se caracteriza por la presencia de un nódulo con autonomía tiroidea (12).

Los criterios diagnósticos de este síndrome no están establecidos, sin embargo, en un artículo publicado en 1972 respecto a enfermedad de Graves con nódulos funcionantes (4), en una evaluación SPECT/CT híbrida (16) y en un reporte de caso del 2018 (3), se propusieron las siguientes pautas:

1. A la estimulación de los nódulos con TSH, estos incrementan la absorción global de yodo radioactivo.
2. En la gammagrafía los nódulos son “fríos” y muestran menor acumulación de yodo radioactivo en comparación con el tejido extranodular.
3. Los nódulos son más resistentes a la terapia de yodo radioactivo y por lo tanto, se requiere mayor dosis terapéutica en el síndrome de Marine Lenhart que en la enfermedad de Graves.
4. Tras el tratamiento exitoso con yodo radioactivo, los nódulos muestran un aumento relativo en la captación de yodo, que no sucede en la enfermedad de Plummer.
5. Histológicamente los nódulos son adenomas.

El tratamiento de esta patología se basa en el uso de yodo radiactivo ¹³¹I a dosis más altas que las usadas en enfermedad de Graves, como se mencionó previamente; se ha determinado que la dosis de 25 mCi se ha asociado al 75 % de erradicación nodular y generalmente requiere una segunda dosis de yodo y finalmente, la tiroidectomía como segunda línea de tratamiento, previa a la estabilización de la función tiroidea con los antitiroideos (13).

Conclusión

El síndrome de Marine Lenhart es una variante de la enfermedad de Graves, con una frecuencia de presentación baja, que responde poco a antitiroideos a dosis usuales y requiere terapia definitiva con yodo radiactivo o cirugía; presentamos aquí dos casos de pacientes con este

síndrome, en donde la gammagrafía asociada a la ecografía fueron diagnósticas y se realizó manejo con antitiroideos hasta lograr el eutiroidismo previo a la terapia definitiva con cirugía.

Declaración de fuentes de financiación

El estudio es autofinanciado. Ningún autor ha recibido de parte de alguna compañía farmacéutica o algún otro patrocinador becas, honorarios o apoyo de cualquier tipo, relacionado con la investigación o diferente a ella.

Conflicto de interés

Los autores no presentan ningún conflicto de interés en la realización del artículo.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Clínica Universitaria Bolivariana, a la Universidad Pontificia Bolivariana y a las pacientes que aceptaron hacer parte de este proyecto.

Referencias

- [1] 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. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association.* 2011;21(6):593–646. <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0417>
- [2] Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. *N Engl J Med.* 2016;375(16):1552–65. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1510030>
- [3] Neuman D, Kuker R, Vendrame F. Marine–Lenhart Syndrome: Case report, diagnosis, and Management. *Case Reports in Endocrinology.* 2018:1–4. <https://doi.org/10.1155/2018/3268010>
- [4] ND C. Graves' disease with functioning nodules (Marine–Lenhart syndrome). *J Nucl Med.* 1972;13(12):885–92.
- [5] Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H, Sigurdsson G. High incidence of multinodular toxic goiter in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of graves' disease in the young in a high iodine intake area: Comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in east–Jutland Denmark and Iceland. *J. Intern. Med.* 1991;229(5):415–20. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1991.tb00368.x>
- [6] Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NMH. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *J. Clin. Immunol.* 1997;84(3):223–43. <https://doi.org/10.1006/clin.1997.4412>
- [7] Tanda ML, Piantanida E, Liparulo L, Veronesi G, Lai A, Sassi L, *et al.* Prevalence and natural history of graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed Graves' hyperthyroidism seen at a single center. *J. Clin. Endocr.* 2013;98(4):1443–9. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3873>
- [8] Wémeau J–louis, Klein M, Sadoul J–L, Briet C, Vélayoudom–Céphise F–L. Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors. *Ann. Endocrinol.* 2018;79(6):599–607. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.09.002>
- [9] Eckstein AK, Plicht M, Lax H, Neuhäuser M, Mann K, Lederbogen S, *et al.* Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. *J. Clin. Endocr.* 2006;91(9):3464–70. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2813>
- [10] Cantalamessa L, Baldini M, Orsatti A, Meroni L, Amodei V, Castagnone D. Thyroid nodules in graves' disease and the risk of thyroid carcinoma. *Arch. Intern. Med.* 1999;159(15):1705. <https://doi.org/10.1001/archinte.159.15.1705>
- [11] Takei M, Ishii H, Sato Y, Komatsu M. A case of marine–lenhart syndrome with a negative <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

- TSH receptor antibody titer successfully treated with a fixed, low dose of I (131.). *Case Rep. Endocrinol.* 2014;2014:1–4. <https://doi.org/10.1155/2014/423563>
- [12] El-Kaissi S, Kotowicz MA, Goodear M, Wall JR. An unusual case of Marine–Lenhart syndrome. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2003;13(10):993–4. <https://doi.org/10.1089/105072503322511427>
- [13] Chatzopoulos D, Iakovou I, Moravidis E. Marine–Lenhart syndrome and radioiodine–131 treatment. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2007;17(4):373–4. <https://doi.org/10.1089/thy.2006.0150>
- [14] Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser AL, Longo DL, Loscalzo. *Harrison Principios de Medicina Interna.* 20th ed. AccessMedicina: McGraw Hill Medical
- [15] Carnell NE, Valente WA. Thyroid nodules in Graves’ disease: classification, characterization, and response to treatment. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 1998;8(8):647–52. <https://doi.org/10.1089/thy.1998.8.647>
- [16] Harisankar CNB, Preethi GR, Chungath BB. Hybrid SPECT/CT evaluation of Marine–Lenhart syndrome. *Clin Nucl Med.* 2013;38(2):e89–90. <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e31825ae860>