

**Case Report / Olgu Sunusu**

**Olgu Sunumu: Marine-Lenhart Sendromu Olan Bir Erkek Hasta  
Case Report: Marine-Lenhart Syndrome in a Male Patient**

Mustafa Altay<sup>1</sup>, Zekeriya Aksöz<sup>2</sup>, Tolga Akkan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Ankara

<sup>2</sup>Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara

**Corresponding Author:**

Dr. Mustafa Altay

**Address:**

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları,  
Ankara

Tel: 0312 356 90 00

**E-mail:**

altay\_mustafa@hotmail.com

**Başvuru Tarihi/Received :**

21-07-2014

**Kabul Tarihi/Accepted:**

07-08-2014

**ÖZET**

Graves hastalığı ve fonksiyonel nodül veya nodüllerin birlikteliği Marine-Lenhart sendromu olarak adlandırılır. Oldukça nadir görülen bu sendromda bahsedilen iki ayrı durum aynı zamanda olabileceği gibi toksik adenom yıllar içerisinde tabloya eklenebilir. Hastalar genelde bayandır ve yapılan biyopsi sonuçlarına göre nodüller büyük çoğunlukla benign karakterdedir. Bu yazıda, egzoftalmus ve kilo kaybı şikayetleri nedeni ile Graves Hastalığı düşünülen ve yapılan tetkikler sonucunda aynı zamanda toksik adenom saptanan 28 yaşında bir erkek hasta sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Graves hastalığı, Marine-Lenhart sendromu, toksik nodül

**ABSTRACT**

Marine-Lenhart syndrome is defined as Graves' disease accompanied with a functioning thyroid nodule(s). In this rare syndrome, two of the clinical situations may coexist or functioning nodules may be added to Graves' disease in subsequent years. This syndrome is generally seen in females and thyroid nodules shows generally benign characteristics in biopsy results. In this paper, we present a 28 year-old man who admitted to our clinic with the complaint of exophthalmos and weight loss and diagnosed as Marine-Lenhart syndrome based on a toxic thyroid adenoma detected with imaging studies and, clinical and laboratory findings consistent with Graves' disease.

**Key words:** Graves disease, Marine-Lenhart syndrome, toxic nodüle

## GİRİŞ

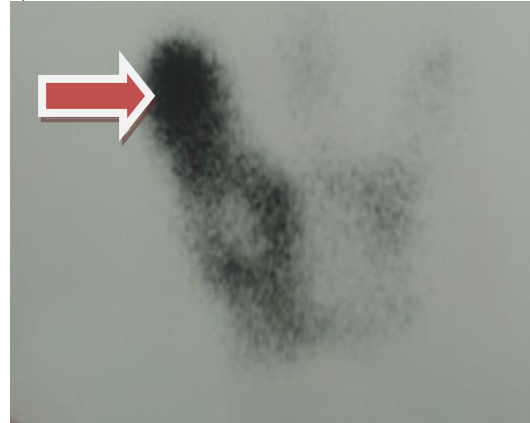
Graves hastalığı; TSH reseptörlerine sitümülan olarak bağlanan antikörlerin sebep olduğu tiroid bezinin aktivitesinin arttığı otoimmün bir hastalıktır. Toksik nodüler hastalık ise otonomi kazanmış tiroid hormonlarını sekrete eden nodül veya nodüllerin tiroid bezinde bulunmasıyla karakterize bir hastalıktır. Hiperaktif nodül veya nodüller ve Graves hastalığı birlikteliği oldukça nadirdir ve Marine-Lenhart sendromu olarak adlandırılmaktadır (1-2). Bu yazıda Marine Lenhart Sendromu olan bir erkek hasta sunulmuştur.

## OLGU

Yirmi sekiz yaşında erkek hasta 6 ay önce çarpıntı, terleme, iştah artmasına rağmen kilo kaybı şikâyetleri ile başvurdu. Yapılan muayenesinde kan basıncı: 135/80 mmHg, nabız 95/dk ritmik ve dolgun idi. Cilt nemli idi. Tiroid bezi muayenesinde sağ üstte yaklaşık 2 cm nodül palpe edildi. Ellerde tremoru olan hastanın diğer fizik muayene bulguları normaldi. Hastanın Hertel egzoftalmometri ölçümleri sağda 21 solda 19 mm olarak değerlendirildi. Hasta detaylı sorgulandığında aslında 6 yıldır egzoftalmus olmasına rağmen bu amaçla hiç doktora başvurmadığını belirtti. Hastanın ölçülen serum TSH: 0.04 mIU/L (0,5-4), sT3: 4,7(2,2-4,2) pg/mL, sT4: 1,9(0,65-1,7) ng/dL idi. Serum biyokimyasında bir özellik saptanmadı. Tiroid ultrasonografisinde tiroid boyutları artmıştı, sağ üst pol anteriorda 23x17x10 mm boyutlarında hipoekoik, düzgün sınırlı, periferik ve kısmen internal kanlanan, sol üst pol anteriorda 6x5x4 mmlik hipoekoik düzgün sınırlı nodüller saptandı. Tiroid sintigrafisinde; sağ lob üstte hiperaktif nodül diğer tiroid dokusu suprese ama bezde genel hiperplazi mevcuttu (Resim 1.), uptake ise 4.saatte %29.8(15-25) 24.saatte %51.3(25- 50) olarak artmış bulundu. Tiroid reseptör antikoru

(TRAb) 44 U/L (0-9) olarak pozitif saptandı. Graves Hastalığı ve toksik adenom birlikteliği düşünülen hastaya metimazol 10 mg ve propranolol 40 mg tb başlandı. Hastanın takiplerinde 3 hafta içerisinde semptomları geriledi; ötiroid oldu. Metimazol tb 5 mg.'a düşüldü ve propranolol tb kesildi. Hastanın TRAb titresi 2. Ayın sonunda 20 (0-9)'ye, 4. Ayın sonunda ise 3,9'a geriledi. Hastanın kontrol laboratuvar tetkiklerinde sT3: 2,96(2,2-4,2) pg/mL, st4: 0,84(0,65-1,7) ng/dL, TSH: 1,33(0,4-4,2)mIU/l idi. Klinik ve laboratuvar olarak ötiroid olan hasta düşük doz metimazol ile takibe alındı. Hastaya 2 cm olan nodülünden iğne biyopsisi yapılması önerildi. Ancak hasta biyopsiyi reddetti.

**Resim 1:** Hastaya ait tiroid sintigrafisinde, beze ait bilateral heterojen tutulum ve sağ üstte aktif nodül görünmektedir (ok).



## TARTIŞMA

Hipertiroidinin en sık iki sebebi Graves hastalığı ve otonomik (fonksiyone) tiroid nodülüdür. Bu iki hastalığın patofizyolojisi birbirinden farklıdır. Otoimmün bir süreçle yakın ilişkili olan Graves hastalığında; TSH otoantikörünün TSH reseptörüne sitümülan olarak bağlanması sonucu tüm bezde aktivite artışı saptanır (3). Oysaki toksik nodül, klonal orjinden köken alır(4). Otonomi kazanmış nodülün sekrete ettiği tiroid hormonları; TSH'yi

baskılayarak bezin kalanında aktivite azalmasına neden olur (3).

Graves hastalarında palpabl nodüllerin prevalansı daha fazladır (5). Genel populasyonda %5 olan tiroid nodülü oranı Graves hastalarında %25-30 olarak değişen şekilde rapor edilmiştir(6-8). Bu nodüllerin %95'inden fazlası hipoaktif ve bunların çok az bir kısmı hiperaktif nodül şeklindedir (4). Ayrıca hastaların yarısından fazlasında Graves tanısı aldıktan iki yıl sonra denovo tiroid nodülü tespit edilmiştir(9).

Yapılan çalışmalarda Graves hastalığı varlığında saptanan nodülün malign olma ihtimalinin olduğu bildirilmiştir (10). Beşyüzden fazla Graves hastasında yapılan bir retrospektif çalışmada tiroid kanseri insidansı %3,8 olarak saptanmıştır (21 hastanın 20'si papiller karsinom şeklinde rapor edilmiştir) (11). İkiyüz kırk beş hastanın katıldığı başka bir çalışmada bu oran %3,3 olarak bulunmuştur (6). Başka bir çalışmada da toksik diffüz guatrdeki bir nodülün malignite ihtimali %22 saptanmıştır (12).

Kolloid kökenli bir toksik nodülden karsinom çıkması nadirdir fakat literatürde birkaç vaka bildirilmiştir (13,14). Bir retrospektif çalışmada karsinomun toksik nodülden köken alması %0,34 olarak bulunmuştur (15).

Graves hastalığı ve fonksiyonel nodül veya nodüllerin birlikteliği Marine-Lenhart sendromu olarak bilinir (1-2). Bu sendrom nadirdir ve toplumda %2,7-4.1 oranında görülür (16,17). Marine-Lenhart Sendromu:

- *Tiroid sintigrafisinde büyümüş bez ve bir veya iki tane zayıf fonksiyone nodül varlığı*
- *Nodüllerin TSH bağımlı olması fakat diğer tiroid dokusunun TSH bağımlı olmaması(T3 tedavisi ile aktif-sıcak nodülün suprese olması nodülün TSH bağımlı olduğunu gösterir.)*
- *Endojen veya eksojen TSH sitümlasyonu nodülün fonksiyonunu yeniden kazandırabilmesi.*
- *Nodülün benign karakterde olması, şeklinde tanımlanmıştır (18).*

Vakaları iyi anlayabilmek için tiroid sintigrafisi ve uptake şarttır. Literatür incelendiğinde 1997'ye kadar toksik nodül ve Graves hastalığının birlikte olduğu bir hipertiroidi vakasına (Marine – Lenhart sendromu'na) rastlanmamıştır (3).

Nishikawa ve arkadaşlarının bildirdiği bir vakada başlangıçta bez ve nodül iyot tutarken antitiroid tedavi sonrasında nodülün uptaki azalmış olup bunun TSH bağımlı olduğunu göstermiştir (3). Sıcak nodülün etiopatogenezinde TSH reseptöründe raporlanan mutasyonların aktive olmasının önemli olduğu bildirilmiştir (19). Bu mutasyonların onkojenik TSH mutasyonlarından daha çok toksik nodül ile ilgili olduğu düşünülmüştür (20).

Şimdiye kadar yayınlanan birkaç vaka ile vakamız karşılaştırıldığında(2,3,10); bir vakanın Kafkas, bir vakanın Japon ve bizim vakamızla birlikte iki vakanın Türk olması Marine Lenhart sendromunun Asya kökeninde daha sık olabileceğini düşündürmüştür. Vakaların hepsinde laboratuvar olarak st3 ve t4 hormonlarının artmış, TSH'nin baskılanmış olduğu ve TRAB'ın pozitif olduğu görülmektedir. Bildirilen vakaların bir kısmında antitiroid tedavi başlanıp hastalar ötiroid olduktan sonra hastalara tiroidektomi yapılmıştır, vakamız ise tiroid biyopsisini dahi reddetmiştir. Tiroidektomi sonrası bir vakada nodül, foliküler adenom; diğer vakada ise tiroid papiller karsinomu şeklinde raporlanmıştır. Karsinom çıkan vakada BRAFV600E mutasyonu saptanmıştır, bu mutasyona sahip bireylerde yüksek ve agresif malign tiroid papiller ca görülme ihtimalinin arttığı saptanmıştır (21). Özellikle genç yaşta tiroid nodülü olan bütün hastalar yakın takip edilmelidir. Sadece toksik nodülü olan orta-ileri yaş hastalarda nodülün malign transformasyon ihtimali çok azdır, oysaki yapılan çalışmalarda Graves hastalarında nodüllerin malign potansiyeli ihtimali arttığı için (10), nodül toksik olsa bile nodülden biyopsi önerilmekte ve yakın takip önerilmektedir.

Graves hastalarında optimal tedavinin başarısı için toksik nodül varlığı iyi araştırılmalıdır. Eğer Graves hastalığında oral antitiroid ilaç doz ihtiyacı çok fazla ise veya uzun dönem (1-2 yıl) antitiroid tedavi başlanan hastaların tedavisi tamamlandıktan sonra tekrar antitiroid tedaviye ihtiyaç duyuluyorsa bu hastalarda Marine-Lenhart sendromu düşünülmelidir.

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## REFERANSLAR

1. Broga-Basaria M, Basaria S. Marine-Lenhart syndrome. *Thyroid* 2003;13:991.
2. Cakir M. Diagnosis of Marine-Lenhart syndrome. *Thyroid* 2004;14:555.
3. Nishikawa M, Yoshimura M, Yoshikawa N, Toyoda N, Yonemoto T, Ogawa Y, et al. Coexistence of an autonomously functioning thyroid nodule in a patient with graves' disease: An unusual presentation of Marine-Lenhart syndrome. *Endocrine Journal* 1997; 44(4): 571-4.
4. Cakir M. Marine-Lenhart syndrome. *Journal of the national medical association* 2005; 97: 1036-8.
5. Dobyms BM, Sheline GE, Workman JB, Tompkins EA, McConahey WM, Becker DV. Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: a report of the cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38:976-8.
6. Kim WB, Han SM, Kim TY, Nam-Goong IS, Gong G, Lee HK, et al. Ultrasonographic screening for detection of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol(Oxf)* 2004;60:719-5.
7. Gerenova J, Buyschaert M, de Burbure CY, Daumerie C. Prevalence of thyroid cancer in Graves' disease: a retrospective study of a cohort of 103 patients treated surgically. *Eur J intern Med* 2003;14:321-5.
8. Mishra A, Mishra SK. Thyroid nodules in Graves' disease implications in an endemically iodine deficient area. *J Postgrad Med* 2001;47:244-7.
9. 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;159:1705-8.
10. Scherer T, Wohlschlaeger-Krenn E, Bayerle-Eder M, Passler C, Reiner-Concin A, Krebs M, et al. A Case of simultaneous occurrence of Marine - Lenhart syndrome and a papillary thyroid microcarcinoma. *BMC Endocrine Disorders* 2013;13:16.
11. Krainps JL, Bouin-Pineau MH, Mathonnet M, De Calan L, Ronceray J, Visset J, et al. Multicentre study of thyroid nodules in patients with Graves' disease. *Br J Surg* 2000; 87:1111-3.
12. Pacini F, Elisei R, Di Coscio GC, Anelli S, Macchia E, Concetti R, et al. Thyroid carcinoma in thyrotoxic patients treated by surgery. *J Endocrinol Invest* 1988;11:107-12.
13. De Rosa G, Testa A, Maurizi M, Satta MA, Aimoni C, Artuso A, et al. Thyroid carcinoma mimicking a toxic adenoma. *Eur J Nucl Med* 1990;17:179-84.
14. Kim TS, Asato R, Akamizu T, Harada D, Nakashima Y, Higashi T, et al. A rare case of hyperfunctioning papillary carcinoma of the thyroid gland. *Acta Otolaryngol Suppl* 2007; 557:55-7.
15. Erdogan MF, Anil C, Ozer D, Kamel N, Erdogan G. Is it useful to routinely biopsy hot nodules in iodine deficient areas *J Endocrinol Invest* 2003;26:128-31.
16. Charke ND. Graves' disease with functioning nodules (Marine Lenhart syndrome). *J Nucl Med* 1972;13:885-92.
17. Carnell NE, Valente WA. Thyroid nodules in Graves' disease: classification, characterization and response to treatment. *Thyroid* 1998;8:647-52.
18. Chandramouly B, Mann D, Cunningham RP, Giegerich E. Marine-Lenhart syndrome. Graves' disease with poorly functioning nodules. *Clin Nucl Med* 1992;17:905-6.
19. Parma J, Duprez L, Van Sande J, Cochaux P, Gervy C, Mockel J, et al. Somatic mutations in the thyrotropin receptor gene cause hyperfunctioning thyroid adenomas. *Nature* 1993;365:649-51.
20. Takeshita A, Nagayama Y, Yokoyama N, Ishikawa N, Ito K, Yamashita T, et al. Rarity of oncogenic mutations in the thyrotropin receptor of autonomously functioning thyroid nodules in Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2607-11.
21. Frasca F, Nucera C, Pellegriti G, Gangemi P, Attard M, Stella M, et al. BRAF(V600E) mutation and the biology of papillary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2008;15:191-05.