

Síndrome de Marine-Lenhart: Etiopatogenia, Clasificación, Clínica y Diagnóstico

JESÚS SÁNCHEZ¹, FÉLIX LAMATA¹, MIGUEL BIELSA¹, ALFREDO JIMÉNEZ¹, ANTONIO VAL-CARRERES¹,
ESTEBAN GRAU¹, MANUEL GONZÁLEZ² y MARIANO MARTÍNEZ³

¹Especialista en Cirugía General y Digestiva, Hospital Comarcal de Jaca. ²Profesor Emérito de la Facultad de Medicina de Zaragoza. ³Cátedra de Patología y Clínica Quirúrgicas "B" (Prof. M. Martínez), Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" de Zaragoza - España.

RESUMEN

OBJETIVOS: Determinar la incidencia del síndrome de Marine-Lenhart (SML) en una serie homogénea de tiroidectomías, estudiar su epidemiología, clínica y los medios diagnósticos adecuados, comparándolos con los pacientes afectados de síndrome de Plummer (SP), para establecer diferencias etiopatogénicas y clínicas entre ambas entidades. **MATERIALES Y MÉTODOS:** De la serie previamente reportada de hipertiroidismos, estudiamos a los pacientes con SML (definido como hipertiroidismo difuso con 1 ó más nódulos captantes, con o sin uno o más nódulos fríos), describiéndose características epidemiológicas, clínicas y morbilidad postoperatoria, comparándolas con las de un grupo de pacientes con SP. **RESULTADOS:** El SML representó el 1,2% de todas las tiropatías y 4,3% de los hipertiroidismos estudiados. La edad de los pacientes, el tiempo de evolución y el peso de la glándula fueron significativamente diferentes entre SML y SP. Las manifestaciones clínicas del SML se expresaron en 66% de los pacientes, por síntomas compresivos y, en casi todos ellos, por signos y síntomas funcionales asociados. En cuatro pacientes se detectó exoftalmos, y en un caso un carcinoma. La Tiroidectomía Total presentó una morbilidad paratiroidea y recurrencial similar a la Subtotal. **CONCLUSIONES:** El SML tiene un tiempo de evolución más prolongado, se manifiesta principalmente en la forma de síndrome compresivo, tiene más posibilidades de producir exoftalmos y su manejo con tiroidectomía subtotal es el ideal.

Palabras claves: Hipertiroidismo; Enfermedad de Graves; Tiroidectomía; Síndrome de Plummer-Vinson; Exoftalmia.

MARINE - LENHART: PATHOGENESIS, CLINICAL CLASSIFICATION AND DIAGNOSIS SUMMARY

OBJETIVE: To determine the incidence of Marine-Lenhart syndrome (MLS) in the previously thyroidectomies reported and describe its epidemiology, symptoms, diagnosis methods and compare with Plummer syndrome (PS). **MATERIALS AND METHODS:** Medical records of 694 hyperthyroid patients were reviewed and ANOVA was perform to compare age of patients, time of disease and thyroid's weight between MLS (diffuse hyperthyroidism with at least 1 node with increased uptake and with or without cold nodes) and PS. **RESULTS:** The MLS was reported in 4,3% of hyperthyroidisms and 1,2% of the total. Patients age, time of disease and thyroids weight were significantly different between MLS and PS. MLS produced pressure symptoms in two thirds of the patients and functional sings and symptoms in the most of them. In four of our patients we found exophthalmos and only one developed thyroid carcinoma. Total thyroidectomy rendered similar parathyroid morbidity rates to those observed with subtotal thyroidectomy. **CONCLUSIONS:** MLS patients had more time of disease, functional and pressure symptoms were more frequently, were prone to develop exophthalmos and total thyroidectomy was the treatment of choice.

Key words: Hyperthyroidism; Graves' Disease; Thyroidectomy; Plummer-Vinson Syndrome; Exophthalmos.

Correspondencia:

Dr. Jesús Sánchez Beorlegui
Calle Miguel Servet 19 6º G
50002 Zaragoza, España
E-mail: hospitaljaca@jazzfree.com

INTRODUCCIÓN

Entre 1911 y 1913, Marine y Lenhart^(1,2) publicaron una serie de casos con bocio exoftálmico (Graves-Basedow), en 11 de los cuales se detectó la presencia de nódulos hiperproductores, estableciendo una distinción neta entre estos pacientes y los que padecían enfermedad de Plummer (captación nodular única con parénquima tiroideo frenado).

El síndrome de Marine-Lenhart, así denominado en honor de los autores que realizaron la primera observación, se define como una variedad de bocio difuso hipertiroideo en la que se asocian uno o varios nódulos tiroideos de función autónoma (NTFA), cuyo comportamiento gammagráfico los muestra ligeramente hipocaptantes o isocaptantes con respecto al tejido tiroideo que los circunda⁽³⁻⁸⁾. Clínicamente cursa con un síndrome hipertiroideo, pudiendo acompañarse de oftalmopatía⁽⁹⁻¹¹⁾ y dermopatía infiltrativa⁽¹²⁾.

Tras el control previo del hipertiroidismo, se ha propuesto la tiroidectomía como tratamiento de elección, ya que el elemento nodular hace difícil y aleatorio el uso de yodo radiactivo a dosis ablativas^(3,13,14).

Los objetivos de este estudio fueron: determinar la incidencia del síndrome de Marine-Lenhart en una serie homogénea de tiroidectomías; así como estudiar su epidemiología, clínica, medios diagnósticos adecuados y morbilidad postquirúrgica, realizando una comparación con los pacientes afectados de Plummer (Bocio Multinodular Tóxico), intentando establecer diferencias etiopatogénicas y clínicas entre ambas entidades.

MATERIAL Y MÉTODOS

1.- Material

Se incluyó en el estudio aquellos pacientes de una serie homogénea de tiroidectomías por hipertiroidismo, practicadas entre los años 1967 y enero de 1997, que cumplieran nuestros criterios de clasificación gammagráfica como síndrome de Marine-Lenhart (Figura Nº 1):

- Hipertiroidismo difuso con un nódulo captante.
- Hipertiroidismo difuso con dos o más nódulos captantes.
- Hipertiroidismo difuso con uno o más nódulos captantes y uno o varios nódulos fríos.

Igualmente, se seleccionó un grupo de pacientes afectados de enfermedad de Plummer o Bocio Multinodular Tóxico (BMT) para realizar las comparaciones con los pacientes con síndrome de Marine-Lenhart. Dentro de esta tiroidopatía (BMT), se clasificó a los pacientes cuyas imágenes gammagráficas mostraban un tejido tiroideo frenado o isocaptante sin hiperfunción, sembrado de nódulos hiperfuncionales, con o sin nódulos fríos añadidos (Figura Nº 1).

2.- Métodos

• Protocolo de la serie tiroidea.

Todos los pacientes cumplieron estrictamente nuestro protocolo diagnóstico de tiroidopatías (incluyendo datos clínicos, epidemiológicos, pruebas de función tiroidea, determinación de anticuerpos antitiroideos, gammagrafía con pruebas de estimulación y frenación, ecografía, calcemia y laringoscopia preoperatorias), y controles postoperatorios y posthospitalarios. Los apartados de nuestro "Protocolo General de la Serie Tiroidea" han sido publicados con anterioridad⁽¹⁵⁾. Los datos obtenidos se registraron en nuestra "ficha informática de bocio".

• Estudio de la morbilidad post-quirúrgica.

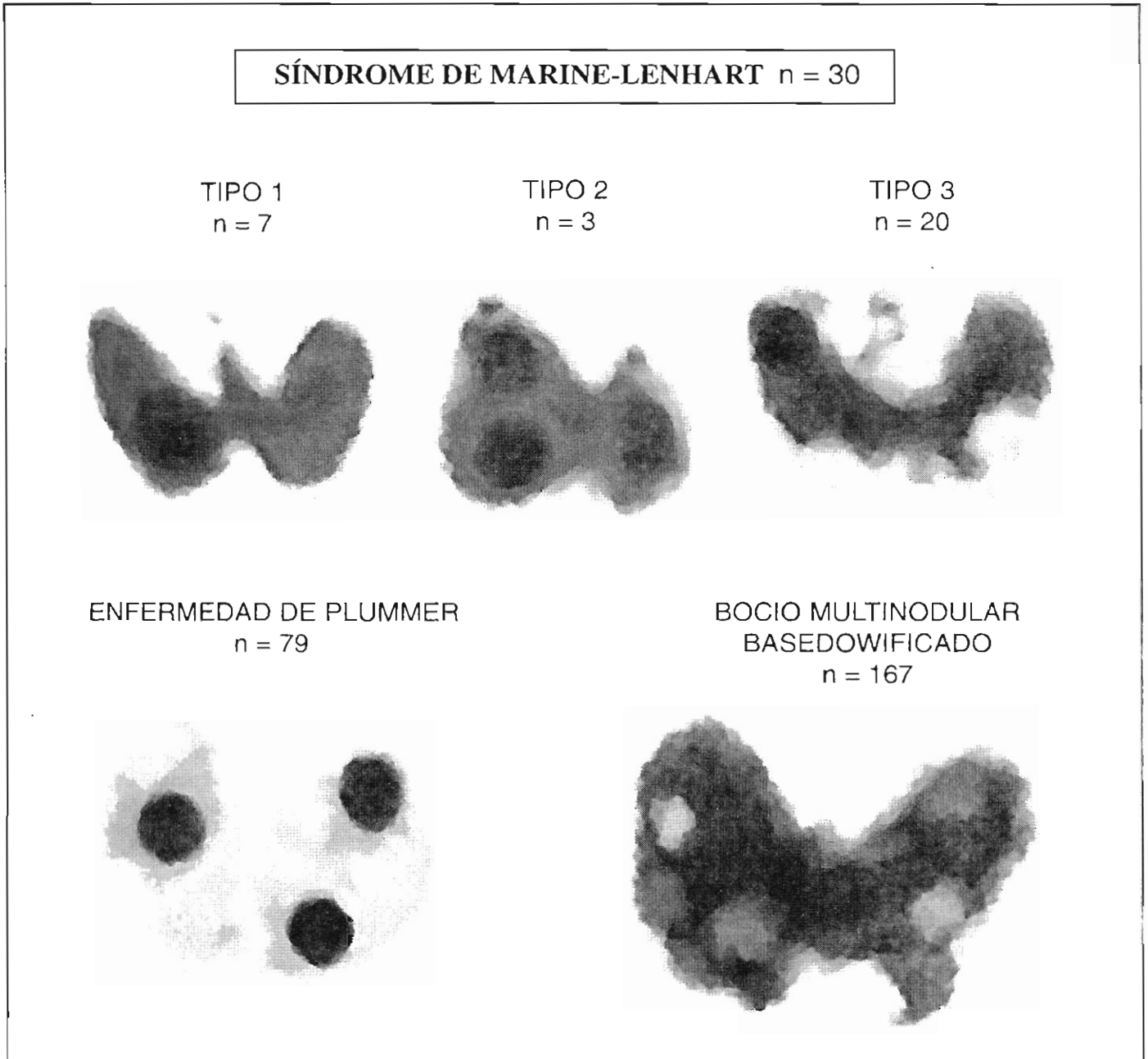
Se realizó controles clínicos y analíticos diarios (calcio iónico y magnesio) y, tras el alta, a los 6 meses y al año, con el fin de detectar tanto los hipoparatiroidismos precoces como los definitivos. Todos los pacientes de la serie fueron sometidos a una laringoscopia indirecta antes de la intervención, con el fin de descartar para el estudio de morbilidad recurrencial a los que presentaban parálisis preoperatoria. Los controles laringoscópicos se repitieron sistemáticamente alrededor del 5º día de la intervención. Cuando la laringoscopia postoperatoria del 5º día fue patológica, se repitió al mes, 6 meses y al año.

• Análisis estadístico.

Se utilizó el ANOVA para la comparación de la edad, los años de evolución y el peso de la pieza quirúrgica entre el Marine-Lenhart y otros hipertiroidismos nodulares (Plummer).

Para comparar las diversas variables clínicas y los resultados de morbilidad postquirúrgica [Tiroidectomía Total (TT) vs. Tiroidectomía Subtotal (TST)] hemos utilizado el test Chi cuadrado -test exacto de Fisher-

Figura N° 1.- Imágenes Gammagráficas de diversos tipos de Hipertiroidismo.



En el Síndrome de Marine-Lenhart, tras frenación del parénquima con tiroxina (T4). Se observan los tres subtipos gammagráficos principales: un único nódulo de función autónoma (Tipo 1), varios (Tipo 2) y cualquiera de los anteriores con nódulos fríos añadidos (Tipo 3). La Enfermedad de Plummer muestra un parénquima frenado o normocaptante sin hiperfunción con varios nódulos de función autónoma (pueden sumarse también nódulos fríos o templados). El bocio multinodular basedowificado se muestra como una hipercaptación difusa tipo Graves, sembrada de áreas frías en "tablero de ajedrez".

con la corrección de continuidad de Yates para muestras pequeñas.

En todos los tests, el nivel de significación de p que asumimos para los valores de probabilidad fue $< 0,05$.

RESULTADOS

Dentro de una serie total de 2559 tiroidectomías (bajo todas las indicaciones) realizadas entre 1967-1997 se detectó 694 hipertirodismos, de los que 30 correspondieron al síndrome de Marine-Lenhart, representando el 1,2% del todas las tiroidopatías y 4,3% de los hipertirodismos.

En cuanto a las características de los pacientes con síndrome de Marine Lenhart ($n = 30$), 2 eran hombres (6,6%) y 28 mujeres (93,4%), mientras que entre los pacientes afectados de Plummer ($n=79$) se registraron 5 hombres (6,3%) y 74 mujeres (93,7%). El tiempo promedio de evolución del bocio hasta el inicio del hipertirodismo fue de $15,5 \pm 10,4$ años y $13,5 \pm 12$ años para los casos de Marine Lenhart y Plummer, respectivamente.

La clínica del síndrome de Marine-Lenhart estuvo condicionada por la sintomatología compresiva que afectó a un 66,6% de los pacientes, principalmente disnea (46,6%), disfonía (26,6%) y disfagia (16,6%), mientras que entre los pacientes con síndrome de Plummer sólo un 29% de los casos presentó clínica compresiva.

En ambas patologías tiroideas, casi un 100% de los pacientes presentaron algún tipo de sintomatología funcional (digestiva, metabólica, osteomuscular, neuropsíquica o formas de cardioparatiroidismo*). Un total de 4 pacientes con síndrome de Marine-Lenhart presentaron exoftalmos (13,3%), mientras que ninguno en el BMT. En un caso se detectó un carcinoma asociado (3,3%).

Las indicaciones formales de cirugía fueron: por un síndrome compresivo (11 casos, 36,6%), por un síndrome hiperfuncional (16 casos, 53,3%), por la asociación de síntomas compresivos y funcionales graves, con cardioparatiroidismo (2 casos, 6,6%) y por sospecha de maligni-

dad en la punción-aspiración con aguja fina, que luego no se confirmó (1 caso, 3,3%).

La exploración clínica permitió detectar nódulos en 27 pacientes y la ecografía en un 100% de los casos. Se constató por laringoscopia preoperatoria una parálisis recurrential.

La Tabla N° 1 presenta un esquema comparativo de las características de los pacientes con síndrome de Marine Lenhart y síndrome de Plummer, incluyendo el peso de las piezas de resección quirúrgica.

Tabla N° 1.- Esquema Comparativo: Síndrome Marine-Lenhart vs. Síndrome de Plummer.

	Marine-Lenhart (n = 30)	Plummer (n = 79)	p
Edad (años)	58 ± 11	$54 \pm 11,6$	
T. de evolución (años)	$15,5 \pm 10,4$	$13,5 \pm 12$	
Síndrome compresivo (%)	66,6	29	
Exoftalmos (%)	13,3	0	
Peso de la glándula (g)	191 ± 129	124 ± 83	$<0,001$

La morbilidad recurrential y paratiroidea se recoge en las Tablas N° 2 y 3. No hubo diferencias significativas al comparar los datos de hipoparatiroidismo ($\chi^2, p = 0,731$) y afectación recurrential ($\chi^2, p = 0,503$), postoperatorios tempranos y tardíos (al año de la inter-

Tabla N° 2.- Morbilidad paratiroidea en los grupos de tiroidectomía total y subtotal.

	Hipoparatiroidismo			
	T. Subtotal (n=6)		T. Total (n=24)	
	n	%	n	%
Transitorio	2	(33,3)	7	(29,2)
Permanente	0	(0,0)	1	(4,2)
Ausente	4	(66,6)	16	(66,6)
Total	6	(100,0)	24	(100,0)

* Nombre propuesto por Bernard para designar las formas de bocio que determinan accidentes cardíacos de origen tóxico (cardiotirotoxicosis).

Tabla N° 3.- Morbilidad recurrential en los grupos de tiroidectomía total y subtotal.

	Afectación Recurrential (Laringoscopia)			
	T. Subtotal (n=5)*		T. Total (n=24)	
	5° Día	Año	5° Día	Año
Paresia	0	0	2 (8.3)	0
Parálisis	0	0	0	0
Normal	5 (100%)	5 (100%)	22 (91.7%)	24 (100%)

* Excluido 1 caso con parálisis recurrential preoperatoria.

vención), obtenidos en los grupos de tiroidectomía total y subtotal. La principal complicación fue un hematoma sofocante (3.2%), cuyo origen fueron pequeños vasos perforantes traqueales. No hubo infección de herida ni mortalidad.

Más del 90% de los pacientes mejoraron de los síntomas cardiovasculares y del exoftalmos tras la intervención, independientemente de la técnica empleada ($p > 0,05$). No se produjo ninguna recidiva, aunque en dos casos, tras tiroidectomía total, algún resto tiroideo se desarrolló lo suficiente para observarse una franca captación en los controles gammagráficos tardíos.

DISCUSIÓN

Nosotros incluimos al síndrome de Marine-Lenhart dentro de las "variedades nodulares" de la enfermedad de Graves-Basedow (¹⁴), junto con el bocio multinodular frío basedowificado (hiperplasia difusa sembrada de nódulos fríos), intentando establecer una diferenciación etiopatogénica y funcional con el grupo de los nódulos de función autónoma (adenoma tóxico y enfermedad de Plummer), en los que el parénquima no capta en el estudio gammagráfico, ya que la identificación y clasificación del Marine-Lenhart dentro de las tiroidopatías que cursan con hipertiroidismo (^{16,17}) son los principales motivos de controversia en este síndrome.

En este sentido, nuestro estudio muestra que el paciente con Marine-Lenhart presenta diferencias significativas con respecto a uno afecto de Plummer en

múltiples aspectos: edad, años de evolución del bocio, clínica compresiva, presencia de exoftalmos y peso de las piezas quirúrgicas.

El porcentaje hallado para síndromes de Marine-Lenhart dentro de la serie total de hipertiroidismos (4.3%), concuerda plenamente con la cifra ofrecida por la Asociación Americana del Tiroides (¹⁶), que considera que hasta un 4% de los hipertiroidismos resultan de difícil clasificación, tanto dentro de la enfermedad de Basedow como en la enfermedad de Plummer. Charkes (⁵) por su parte, considera que sería tentador pensar que estos hipertiroidismos de difícil clasificación podrían tratarse de síndromes de Marine-Lenhart, afirmación con la que estamos de acuerdo.

La comparación de la edad media de los pacientes con enfermedad de Graves-Basedow en nuestra serie (36 años) con la del Marine-Lenhart (58 años), confirma que pertenecen a poblaciones distintas, por lo que posiblemente la formación de los nódulos en el Marine-Lenhart precede en el tiempo a la hiperplasia "Graves-like" del parénquima internodular, cuya autonomía funcional (en grado variable) se desarrolla tras muchos años de evolución del bocio, en pacientes añosos (³).

Esta superposición de formas atípicas, leves o incompletas de la enfermedad de Graves (basedowificación) sobre un bocio nodular previo, ha sido observada por múltiples autores. Si la basedowificación del estroma tiroideo se produce en el contexto de un bocio multinodular frío, observaremos un bocio multinodular basedowificado (^{3,18}), y si tiene lugar sobre nódulos de función autónoma, el resultado será un síndrome de Marine-Lenhart (¹⁹).

Dentro de nuestro protocolo diagnóstico, no se realizaba de forma sistemática la determinación de anticuerpos antitiroideos, aunque en los últimos años se practica de rutina. Esta conducta nos ha permitido constatar evidentes fenómenos de naturaleza autoinmune en el Marine-Lenhart. Así, fueron frecuentes los infiltrados linfoplasmocitarios del estroma tiroideo, en 4 pacientes de la serie se aislaron inmunoglobulinas estimuladoras del tiroides (anticuerpos antitiroglobulina y antireceptor de la TSH) y en 9 casos se detectaron anticuerpos antimicrosomales positivos, que aunque no son específicos, sí se encuentran habitualmente en el Basedow. Estos pocos datos no nos permiten sospechar de una etiología puramente autoinmune del hipertiroidismo parenquimatoso en el

Marine-Lenhart, a semejanza del Graves, aunque concuerdan con los hallazgos de otros autores (^{5-7,20-26}).

La gammagrafía es la prueba básica que permite el diagnóstico, la clasificación y, junto a unas pruebas de función tiroidea que demuestren la tirototoxicosis, sentar la indicación quirúrgica. Resulta útil la frenación del tiroides con tiroxina (test de Werner) ya que nos permite disminuir levemente la captación del parénquima circundante, haciendo más visibles el/los nódulo/s de función autónoma (^{5-7,11}). La estimulación con TSH (test de Querido), aunque de gran utilidad en el Plummer, resulta de un valor más dudoso en el Marine-Lenhart. Algunos autores han observado un incremento de la captación nodular en el test de la TSH (⁵).

En nuestra experiencia, otra prueba de la asociación del hipertiroidismo parenquimatoso tipo Graves y los nódulos tiroideos de función autónoma (^{6,7,19,27,28}), es que tras dos hemitiroidectomías por adenoma tóxico, hemos tenido sendas recidivas difusas tipo Graves, una a los 18 meses y otra a los 8 años y también, al contrario, tras dos hemitiroidectomías ampliadas por Bocio Multinodular Basedowificado (Figura Nº 1) se constataron otras tantas recidivas de adenoma tóxico, a los 8 y 24 años.

Con referencia al peso de las glándulas (tras la resección quirúrgica), las diferencias estadísticas fueron altamente significativas respecto al Plummer, en el que el peso medio fue de 124 ± 83 gramos ($p < 0,001$ en el ANOVA).

La ecografía tiroidea debe ser incluida dentro del protocolo diagnóstico, ya que junto con su bajo costo e inocuidad para el paciente, tiene una alta sensibilidad en la detección de nódulos asociados al Basedow.

Para Chandramouly (¹¹) la benignidad histológica es un criterio diagnóstico del síndrome; sin embargo, el hallazgo de un carcinoma diferenciado de tipo folicular en uno de nuestros pacientes contradice esta afirmación y demuestra que, como en cualquier tiroidopatía, el Marine-Lenhart no está exento de asociarse a un tumor. La paciente se sigue controlando tras 8 años de la intervención.

En cuanto a la clínica, los síntomas compresivos sobresalieron por su importancia y gravedad en estos pacientes, en tanto que la exploración cardiovascular mostró una alta frecuencia de cardiopatía, a diferencia del Graves, en el que predominaron las taquicardias sin cardiopatía.

La presencia de exoftalmos, aunque no constante, parece apoyar la hipótesis de la relación del Marine-Lenhart con el Graves. En nuestra serie de bocios multinodulares tóxicos (79 casos), no se detectó ningún exoftalmos, demostrando la comparación diferencias significativas, lo que habla a favor de una etiología diferente para ambos cuadros. La comprobación de exoftalmos en un paciente diagnosticado de adenoma tóxico o Plummer podría indicar, por tanto, la presencia de un síndrome de Marine-Lenhart "larvado", en el que el parénquima no hubiera desarrollado todavía la hiperfunción y justificar la determinación de la batería de anticuerpos antitiroideos.

La Cirugía es el tratamiento de elección tras el control del hipertiroidismo mediante antitiroideos de síntesis, ya que alivia los síntomas compresivos y suele solucionar el exoftalmos y la cardiopatía, previniendo las posibles recidivas. Somos partidarios, al igual que Blondeau, Kraimps o Wahl (^{3,14,29}), de realizar resecciones amplias y, por tanto, la técnica a practicar en el síndrome de Marine-Lenhart es la Tiroidectomía Total (TT), ya que sin causar mayor morbilidad paratiroidea y recurrente que la subtotal (TST), previene las recidivas nodulares e hiperfuncionales en el remanente tal como lo reportásemos con anterioridad (³⁰).

BIBLIOGRAFÍA

- 1) **Marine L.** Pathological anatomy of exophthalmic goiter. Arch Intern Med 1911; 8: 265.
- 2) **Marine L.** Benign epithelial tumors of the thyroid gland. J Med Res 1913; 27: 229.
- 3) **Blondeau P, Daou RG, René L.** Nosologie des hyperthyroïdies nodulaires. Place du syndrome de Marine-Lenhart. Nouv Presse Méd 1976; 5: 411-4.
- 4) **Blondeau P.** Traitement chirurgical de l'hyperthyroïdie. Introduction. Chirurgie 1978; 104(4): 707-8.
- 5) **Charkes ND.** Graves' disease with functioning nodules (Marine-Lenhart syndrome). J Nucl Med 1972; 13(12): 885-92.
- 6) **Konno N, Hirikawa J, Abe S.** A case of Graves' disease associated with an autonomously functioning thyroid nodule (AFTN) (Marine-Lenhart syndrome) which spontaneously became a cold nodule. Endocr Jpn 1988; 35(5): 753-8.
- 7) **Nishikawa M, Yoshimura M, Yoshikawa N, Toyoda N, Yonemoto T, Ogawa Y y col.** Coexistence of an autonomously functioning thyroid nodule in a patient with Graves' disease: an unusual presentation of Marine-Lenhart syndrome. Endocr J 1997; 44(4): 571-4.
- 8) **Carnell NE, Valente WA.** Thyroid nodules in Graves' disease: classification, characterization and response to treatment (1). Thyroid 1998; 8: 571.

- 9) **Daou RG, Daou RG, Tabbara WS.** A propòs du syndrome de Marine-Lenhart. Présentation d'une observation anatomo-clinique et scintigraphique. *Chirurgie* 1975; 101: 415.
- 10) **Daou RG, Daou RG, Tabbara WS.** A propòs du syndrome de Marine-Lenhart. Présentation d'une observation anatomo-clinique et scintigraphique. *J Med Liban* 1974; 27: 195.
- 11) **Chandramouly B, Mann D, Cunningham RP, Giegerich E.** Marine-Lenhart syndrome. Graves' disease with poorly functioning nodules. *Clin Nucl Med* 1972; 17: 905.
- 12) **Nmadu PT.** Thyrotoxicosis in northern Nigeria: a rare disease. *East Afr Med J* 1989; 66: 585.
- 13) **Carnell NE, Valente WA.** Thyroid nodules in Graves' disease: classification, characterization and response to treatment (2). *Thyroid* 1998; 8: 647.
- 14) **Kraimps JL, Bouin-Pineau MH, Maréchaud R, Barbier J.** Nodules thyroïdiens associés: un argument de plus en faveur du traitement chirurgical de la maladie de Basedow. *Chirurgie* 1997; 122: 488.
- 15) **Sanchez J, Lamata F, Cerdan R, Aguilera V, Gastaminza R, Abusada R y col.** Una Nueva Clasificación Gammagráfico-Funcional de los Hipertiroidismos. *An Fac Med* 2000; 61(1): 15-20.
- 16) **Werner SC.** Classification of thyroid disease. Report of the committee on nomenclature the american thyroid association - Part I. *J Clin Endoc Metab* 1969; 29: 860.
- 17) **Reinwein D, Benker G, König Mp, Pinchera A, Schatz H, Schleusener A.** The different types of hyperthyroidism in Europe. Results of a prospective survey of 924 patients. *J Endoc Invest* 1988; 11: 193.
- 18) **Ozaki O, Ito K, Manabe Y, Mimura T.** Adenomatous goiter with hyperthyroidism. *Jpn J Surg* 1988; 18: 146.
- 19) **Vergely N, Rachidi-koussa H, Clavier A, Caillot A, Decousus M, Estour B.** Succession d'un adénome toxique et d'une maladie de Basedow. *Presse Méd* 1995; 24: 371.
- 20) **Puppel ID, Leblond CP, Curtis GM.** The surgical therapeutic significance of the functional behavior (radioiodine) of the thyroid nodules. *Ann Surg* 1947; 125: 257.
- 21) **Lamberg BA, Gordin A, Viherkoski M, Kvist G.** Long acting thyroid stimulator (LATS) in toxic nodular goitre, toxic adenoma and Graves' disease. *Acta Endoc* 1969; 62: 199.
- 22) **Nygaard B, Knudsen JH, Hegedüs L, Cand AV, Molholm JE.** Thyrotropin receptor antibodies and Graves' disease, a side-effect of ¹³¹I treatment in patients with nontoxic goiter. *J Clin Endoc Metab* 1997; 82: 2926.
- 23) **Grubeck-Loebenstien B, Derfler K, Kassal H, Knapp W, Krisch K, Liszka K et al.** Immunological features of nonimmunogenic hyperthyroidism. *J Clin Endoc Metab* 1985; 60: 150.
- 24) **Kiy Y, Rezkallah-Iwasso MT, Peraçoli MTS, Mota NGS.** Immunological disturbances in toxic multinodular goiter and active Graves' disease. *Clin Endocr* 1981; 16: 11.
- 25) **Poertl S, Kirner J, Saller B, Mann K, Hoermann R.** T3-release from autonomously functioning thyroid nodules in vitro. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106: 489.
- 26) **Nygaard B, Faber J, Veje A, Hegedüs L, Hansen JM.** Transition of nodular toxic goiter to autoimmune hyperthyroidism triggered by ¹³¹I therapy. *Thyroid* 1999; 9: 477-81.
- 27) **Orsolon P, Lupi A, De Antoni Migliorati G, Vianello Dri A.** Appearance of Graves' - like disease following regression of autonomously functioning thyroid nodules. Two case reports. *Minerva Endocrinol* 1998; 23: 53.
- 28) **Kasuga Y, Kobayashi S, Fujimori M, Shingu K, Hama Y, Ito K, Amano J.** Development of Graves' disease after surgical treatment for thyroid nodules: report of four cases. *Endocr J* 1997; 44: 567.
- 29) **Wahl Ra, Rimpl I, Saalabian S, Schbram J.** Differentiated operative therapy of autonomy (Plummer's disease). *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106(Suppl 4): 78.
- 30) **Sanchez J, Lamata F, Cerdan R, Aguilera V, Gastaminza R, Abusada R y col.** La Tiroidectomía Total en el Manejo Quirúrgico del Hipertiroidismo. Indicaciones, Resultados y Complicaciones. *An Fac Med* 1999; 60(3): 178-85.