

La manovra di Marañón e il segno di Pemberton nel gozzo

Roberto Toni^{1,2,3}

Publicato online: 27 aprile 2016
© Springer International Publishing AG 2016

La possibilità di distinguere tra masse mediastiniche di natura infettiva/neoplastica/vascolare (adenopatie, neoplasie bronchiali, dei tronchi nervosi, disembrigenetiche, timoma, aneurisma aorta/vena azygos) e un gozzo tiroideo retrosternale rappresentò un problema di notevole interesse clinico durante la prima metà del Novecento. In quel periodo l'unico approccio strumentale per visualizzare il mediastino era la radiografia diretta del torace, che non permetteva una distinzione agevole tra le diverse opacità mediastiniche. Questo favorì lo sviluppo di una semeiotica fisica specifica, che ancora oggi costituisce la base iniziale per la diagnosi differenziale.

Un contributo fondamentale in questo campo venne fornito nel 1926 da Gregorio Marañón y Posadillo (Fig. 1a), fondatore dell'Endocrinologia in Spagna e letterato, in occasione di una sua comunicazione scientifica all'Accademia Reale Nazionale di Medicina, a Madrid [1]. Marañón osservò che le adenopatie del mediastino superiore (Fig. 1b,c) potevano mimare aspetti di sintomatologia obiettiva dell'ipertiroidismo come tachicardia, tremore (linguo-palpebrale) ed esoftalmo, irritando per compressione/sfregamento i tronchi nervosi simpatici (destinati a cuore, orofaringe e bulbo oculare), le cui fibre provengono dai gangli cervicali superiore, medio e inferiore seguendo il decorso delle arterie coronarie, carotidi interna ed esterna, succlavia e dei

loro rami terminali a lingua, muscoli palpebrali, orbitari, pupillari.

Peraltro, un ruolo del simpatico cervicale nella regolazione oculare era stato dimostrato già nel XVIII sec. quando Francois Pourfour de Petit, chirurgo militare del Re Sole (Luigi XIV di Francia) descrisse gli effetti oculari della sezione del “nervo intercostale” (simpatico cervico-toracico) nel cane [2], un risultato confermato nel 1852 da Claude Bernard che, con la stimolazione elettrica, ottenne anche retrazione palpebrale superiore, esoftalmo, midriasi [3]. Se poi l'irritazione simpatica fosse anche grado di influenzare l'attività tiroidea non fu mai riportato. Curiosamente, però, nel 1908 venne pubblicato un caso di sindrome da irritazione del simpatico in associazione a improvvisa modificazione volumetrica di un gozzo eutiroideo, ritenuta causa di stimolazione meccanica delle fibre vegetative mediastiniche [4]. Tuttavia, si deve osservare che le fibre simpatiche raggiungono anche la tiroide, tramite le arterie tiroidee superiori (ATS) e inferiori (ATI), rendendo plausibile un loro effetto ghiandolare nella sindrome da irritazione.

Effettivamente, nel 1941 il clinico italiano Alberto Giannoni osservò che sia la vasodilatazione cutanea che l'iperestesia presenti nella regione del collo degli ipertiroidici erano rintracciabili anche in pazienti con gozzo eutiroideo, la loro estensione era sovrapponibile e correlava con il volume ghiandolare [5]. Nel caso della vasodilatazione si trattava di distonia vasomotoria simpatica, descritta per la prima volta, nel 1919, proprio da Marañón con il termine di “*mancha roja tiroidea*” o macchia rossa tiroidea, c.d. segno di Marañón ed equivalente, sul piano dell'eccitabilità vegetativa, al *tricrografismo descritto* nell'ipertiroidismo, in modo indipendente, nel 1922, da Nicola Pende. Nel caso dell'iperestesia, invece, si trattava di un segno descritto, per la prima volta, nel 1918 negli ipertiroidici dal cardiologo francese Camille Lian (c.d. segno di Lian). Giannoni suggerì che le modifica-

✉ R. Toni
roberto.toni@unipr.it; roberto.toni@unibo.it;
roberto.toni@tufts.edu

¹ Unità di Antropometria e Medicina delle Costituzioni, Centro Interdipartimentale di Medicina dello Sport e dell'Esercizio Fisico, Università degli Studi di Parma, Parma, Italia

² Accademia delle Scienze dell'Istituto di Bologna, Bologna, Italia

³ Department of Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Tufts Medical Center, Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA

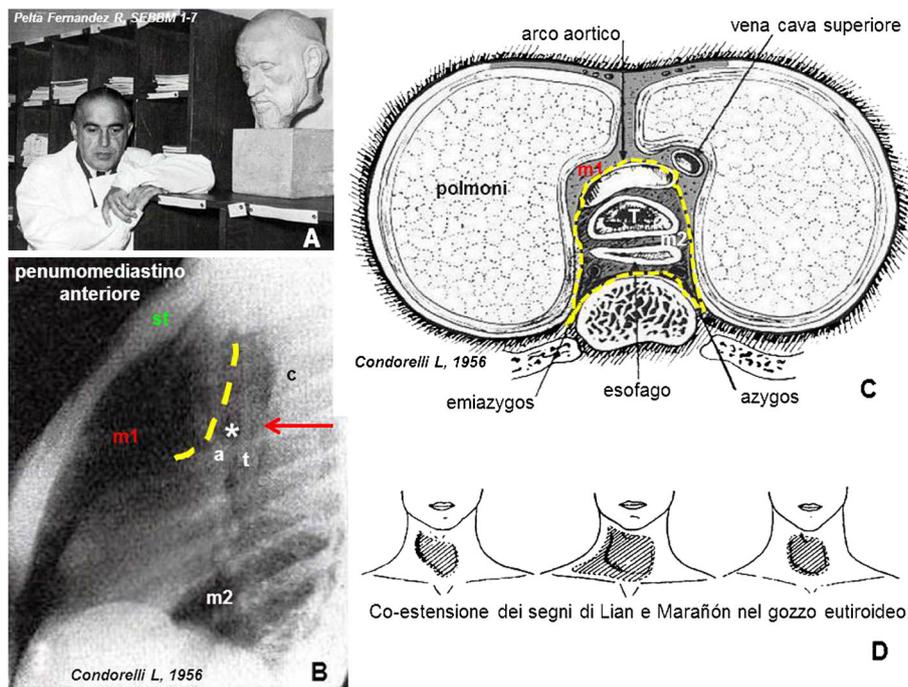


Fig. 1 (a) Gregorio Marañón (50 anni), accanto al busto di Ramon y Cajal. Si deve all'istologo Santiago Ramon y Cajal (Premio Nobel per la Medicina nel 1906, insieme a Camillo Golgi, per gli studi sul sistema nervoso centrale e la dottrina del neurone), suo primo Maestro, l'interesse di Marañón per la ricerca e la dottrina delle secrezioni interne. Sotto la guida di Cajal, all'età di 22 anni (1909), ottenne il premio Martinez Molina della Real Academia Nacional de Medicina, per uno studio sull'anatomia delle paratiroidi umane, divenendo accademico corrispondente (nel 1922 sarà membro effettivo). Marañón lavorò poi per un anno in Germania con l'immunologo Paul Erlich, noto per la terapia arsenicale della sifilide, l'immunizzazione passiva per il trattamento delle patologie infettive (base dell'immunità umorale da vaccinazione) e l'aforisma dei "4G" del successo nella ricerca: *Geduld, Geschick, Glück und Geld* ossia *Pazienza, Abilità, Fortuna e Denaro*. Nel 1931 Marañón ottenne la prima cattedra spagnola di Endocrinologia e, nel 1947, succedette a Cajal nella Real Academia de Ciencias

Exacta, Física y Naturales; (b) organizzazione del mediastino: le masse mediastiniche superiori sono collocate, tra lo sterno (*st*) e la colonna toracica (*c*), al di sopra di biforcazione tracheale (*t*), porzione trasversa dell'arco aortico (*a*) e sbocco cavale della vena azygos, anteriormente e posteriormente al prolungamento intratoracico frontale della fascia cervicale media (lamina mediastinica antero-superiore, tratteggio), che si fonde con il sacco pericardico, producendo le logge mediastiniche anteriore (*m1*), media (*asterisco*) e posteriore (*m2*). La freccia rossa indica il piano di sezione mostrato in (c), dove sono evidenti *m1* e *m2*, con i relativi visceri e la lamina mediastinica divisoria, in giallo; (d) disegno originale, da [5]: a sn, area di iperestesia cutanea (segno di Lian) coincidente con quella di vasodilatazione (segno di Marañón) nel gozzo eutiroideo. Un incremento nella dimensione ghiandolare (*al centro*) si accompagna ad ampliamento dell'area dei due segni che, a dx, torna a diminuire quando il volume tiroideo si riduce

zioni simultanee dei due segni erano dovute a una via anatomica comune tra afferenze interocettive (sensitive) a partenza dalla capsula tiroidea stirata ed efferenze vasomotorie sottocutanee (Fig. 1d). Poiché oggi sappiamo che le fibre capsulari interocettive decorrono negli stessi nervi simpatici vasomotori che seguono ATS e ATI e quando si trapianta un lembo cutaneo dalla regione del collo alla faccia si deve salvaguardare ATI per mantenere sensibilità e vasomotricità dell'innesto [6], è ragionevole supporre che nella sindrome da stimolazione simpatica mediastinica possa essere coinvolta anche la funzionalità tiroidea, in analogia agli effetti simpatici osservati nei modelli animali [7].

Marañón, inoltre, notò che l'aneurisma aortico e la mediastinite sifilitica (mediastino medio) potevano indurre succulenza edematosa del volto (per ipertensione venosa attiva sul distretto cavale superiore, da riduzione della pressione negativa endotoracica e bassa spremitura venosa o

"vis a fronte", per compromissione del connettivo intramediastinico) provocando una *facies* mixedematosa. Pertanto, in base all'evidenza che il torace ha un "anello" superiore (corrispondente all'apertura del mediastino anteriore, la cui forma è quella di una clessidra, con ampolla superiore più piccola dell'inferiore e restringimento sulla sincondrosi manubrio-corpo dello sterno), ipotizzò che sollevando le braccia sopra al capo lo spazio subito sotto l'anello (mediastino antero-superiore) si sarebbe ristretto, schiacciando al suo interno la tiroide retrosternale. In questo modo, si manifestavano dispnea e disfonia (per compressione di trachea e ricorrente) e inturgidimento tiroideo palpabile con pletora faciale, ascritti da Marañón a compressione delle vene locali (giugulare esterna, interna, succlavia), segni che scomparivano abbassando gli arti. All'opposto, poiché lo spazio mediastinico più in basso (mediastino antero-inferiore) si sarebbe allargato (come in inspi-

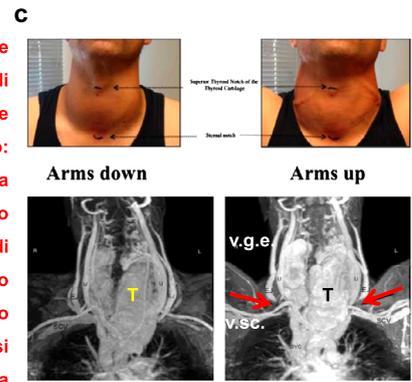
Fig. 2 (a) Frammento originale e traduzione della manovra di Marañón per il gozzo retrosternale, da [1]; (b) comunicazione originale di Pemberton, da [8]. Hugh Spear Pemberton fondò la clinica diabetologia del Northern Hospital di Liverpool (UK) nel 1922, da dove si ritirò nel 1955, morendo pochi mesi dopo; (c) effetto della sollevazione dell'arto superiore in presenza di gozzo retrosternale, da [9]: si noti, a dx in alto, l'inturgidimento vascolare del collo, che aumenta di circonferenza e, a dx in basso, la compressione bilaterale della vena giugulare esterna (v.g.e.), il cui profilo in angiografia a risonanza magnetica scompare (freccie rosse) in prossimità delle vene succlavia (v.sc.), a causa della compressione clavicolare. T, tiroide

a Pero hay un procedimiento bastante sencillo para distinguir los tumores retroesternales originados en el tiroides de los tumores retroesternales originados en el propio mediastino, y este procedimiento, que es una verdadera perogrullada, consiste en lo siguiente:

el enfermo eleve los dos brazos al máximo, con la cabeza ligeramente puesta en extensión; al hacer este movimiento, el estrecho superior del tórax se acorta, y entonces, los síntomas de compresión aumentan de una manera extraordinaria; el enfermo tiene disnea, la voz se hace más ronca, las venas se hinchan y la masa del tiroides, que muchas veces está disimulada, se inturgita, se pone dura, adquiere una consistencia elástica perfectamente característica.

Tuttavia esiste un metodo piuttosto semplice per distinguere gli ingrossamenti retrosternali originati nella tiroide da quelli retrosternali a partenza dal mediastino propriamente detto e questo procedimento, che è alquanto banale, consiste in ciò: il malato solleva le due braccia in alto, con la testa lievemente iperestesa: facendo questo movimento, lo stretto superiore del torace si riduce, e pertanto i sintomi di compressione aumentano in modo straordinario; il malato manifesta dispnea, la voce si fa più roca, le vene si gonfiano e la massa tiroidea, che spesso rimane nascosta, si inturgidisce, diventa dura, acquisisce una consistenza elastica molto tipica.

b **SIGN OF SUBMERGED GOITRE**
 Sir.—There is a useful sign given by a submerged or intrathoracic goitre which I have employed and taught for many years. It consists in getting the patient to elevate both arms until they touch the sides of the head; after a moment or so, congestion of the face, some cyanosis, and lastly distress become apparent—presumably from narrowing of the thoracic inlet and obstruction of the venous return. I have not seen it in superior mediastinal block.
 Doubtless the sign has been described before and even bears a name, but I am unaware of it.
 Liverpool.
 H. S. PEMBERTON.



Da [9], parzialmente modificata

razione), eventuali masse locali non avrebbero dato segno di sé (Fig. 2a).

Venticinque anni dopo l'internista britannico Hugh Spear Pemberton descrisse, in una breve nota (Fig. 2b) e senza mai citare Marañón, la medesima semeiotica pur senza dispnea e disfonia [8] e da allora ci si riferisce (impropriamente) al “segno” e talvolta anche alla “manovra” di Pemberton [9]. Oggi sappiamo che l'elevazione dell'omero si accompagna a innalzamento laterale dell'estremità acromiale della clavicola, con perno mediale sull'articolazione sterno-clavicolare, dove l'estremità sternale della clavicola comprime le vene giugulari esterne e interne prossimalmente al loro sbocco nella vena succlavia (effetto “schiaccianoci”), a causa del verosimile spostamento in avanti delle vene anonime per protrusione tiroidea entro il mediastino medio, risultandone ingorgo al drenaggio venoso facciale (Fig. 2c). Pertanto, dopo 88 anni dalla sua pubblicazione, la manovra di Marañón e la relativa semeiotica fisica, che dovrebbero portare il suo nome nel gozzo retrosternale, sono state dimostrate dipendere proprio da schiacciamento delle vene mediastiniche.

Conflitto di interesse L'autore Roberto Toni dichiara di non avere conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali L'autore di questo articolo non ha eseguito studi sugli animali.

Bibliografia

1. Marañón G (1926) El bocio retrosternal. Anales de la Real Academia Nacional de Medicina, vol. XLVI, pp 516–520. Cuaderno 2
2. Pourfour de Petit F (1727) Mémoire dans lequel il est démontré que les nerfs intercostaux portent des esprits dans les yeux. Mémoires de Mathématique et des Physique de l'Académie Royale des Sciences, pp 1–19
3. Bernard C (1852) Sur les effets de la section de la portion céphalique du grand sympathique. C R Séances Soc Biol 4:168–170
4. Widal F, Abrami P (1908) Syndrome oculaire unilatéral, dû à l'excitation du sympathique cervical, au cours d'un goitre simple. Bull Mem Soc Med Hop 360–361
5. Giannoni A (1941) Semeiotica e diagnostica speciale delle malattie delle ghiandole endocrine. In: Sisto P (ed) Semeiotica e diagnostica medica. Minerva Medica, Torino, pp 1284–1285
6. Hurwitz DJ, Rabson JA, Futrell JW (1983) The anatomic basis for platysma skin flap. Plast Reconstr Surg 72:302–315
7. Ahrén B (1986) Thyroid neuroendocrinology: neural regulation of thyroid hormone secretion. Endocr Rev 7:149–155
8. Pemberton HS (1946) Sign of submerged goiter. Lancet 248:509
9. De Filippis EA, Sabet A, Sun MR, Garber JR (2014) Pemberton sign: explained nearly 70 years later. J Clin Endocrinol Metab 99:1949–1954