

Тиреотропин-секретиращи аденоми

Увод

Тиреотропин (TSH)-секретиращите хипофизни аденоми са рядка причина за хипертиреоидизъм. Те представляват <1% от всички функциониращи тумори на хипофизната жлеза^{1,2} и много по-малко от 1% от всички причини за хипертиреоидизъм. Въпреки това, диагнозата трябва да се подозира при всички пациенти с хипертиреоидизъм, особено при тези с дифузна гуша и без екстратиреоидни изяви на базедовата болест.

Патофизиология

Аденомите секретират биологично активен тиреотропин (TSH) по автономен механизъм. Следователно, секретцията на TSH обикновено не нараства много в отговор на тиреотропин-освобождаващия хормон (TRH) и не се понижава в отговор на екзогенното приложение на тиреоиден хормон. Биологичната активност на секретцията на TSH варира значително; в резултат на това серумната концентрация на имуноактивния TSH варира от норма (макар и неадекватно висока при наличие на хипертиреоидизъм) до значимо повишена (>500 mU/L).³

Около 25% от аденомите секретират един или повече хипофизни хормони; около 15% от тях секретират растежен хормон, 10% – пролактин и рядко туморите секретират гонадотропини.³ Няма съобщения за секретция на кортикотропин (ACTH).

Аденомите, секретират TSH и растежен хормон, са еднакво чести при мъже и жени, докато комбинацията от TSH и пролактин е 5 пъти по-честа при женския пол;

причина за това при някои пациенти е компресията на хипофизата и прекъсването на тоничната инхибиция на пролактиновата секретция от хипоталамуса.

Молекулната основа на TSH-секретиращите аденоми не е известна, но вероятно е резултат от соматични мутации или абнормна експресия на онкогени, както при другите хипофизни тумори. Едно проучване при 14 пациенти с аденоми, секретират TSH, установява свързана експресия на специфичен хипофизен транскрипционен фактор 1 (Pit-1).⁴⁻⁶ Два доклада съобщават за соматични мутации на TR β -гена при всеки 2 от 6 секретират аденоми.^{7,8} И в двата случая мутантият TR не се свързва с тиреоидния хормон и повлиява функцията на нормалния TR, което обяснява невъзможността за супресия при някои от аденомите. Друго проучване не установява данни за активирани мутации на TRH-рецепторния ген при 9 пациенти.⁹

Клинична картина

Преглед от 1997 г. систематизира резултатите от 255 пациенти с TSH-секретиращи аденоми.³ Средната възраст на поява на аденомите е 41 години, 55% от пациентите са жени. Повечето пациенти се представят с типични симптоми и признаци на хипертиреоидизъм, но при някои от тях симптомите са леко изразени или липсват.¹⁰ Времето от изявата на симптомите до поставянето на диагнозата хипофизен тумор варира от 1 до 27 години. При повечето от хроничните случаи е била назначена аблативна тиреоидна терапия един или повече пъти преди аденомът да бъде диагностициран.

Други клинични белези:³

- Дифузна гуша – 95%.
- Дефекти на зрителните полета – 40%.
- Менструални нарушения – 30%.
- Галакторея с/без секретция на пролактин – 30%.

Лабораторни и рентгенологични изследвания

Характерната биохимична находка при пациенти с хипертиреоидизъм поради наличието на TSH-секретиращ аденом включва нормална или висока серумна концентрация на TSH и висока серумна концентрация свободния и общия тироксин (T4) и трийодотиронин (T3).

При 255 пациенти³ са установени следните стойности за хормоналните нива:

- Серумна концентрация на TSH – <1.0 до 568 mU/L.
- Серумна концентрация на общия T4 – 11.6 до 53 μ g/dL (150 до 678 pmol/L).
- Серумна концентрация на свободния T4 – 1.6 до 7.7 ng/dL (20 до 100 pmol/L).
- Серумна концентрация на общия T3 – 195 до 1300 ng/dL (3.0 до 20 pmol/L).
- Серумна концентрация на свободния T3 – 0.5 до 2.6 ng/dL (8.0 до 40.2 pmol/L).

Около 30% от пациентите, при които не е провеждана тиреоидна аблативна терапия в миналото, са имали нормална серумна концентрация на TSH; „нормалната“ концентрация на хормона не е адекватна на повишените серумни концентрации на T4 и T3. Честото проследяване на серумната концентрация на TSH при 4 паци-

енти показва загуба на нормалния нощен пик в секрецията на TSH,¹¹ което е характерно за автономната секреция на TSH.

Образни изследвания – Компютърна томография (КТ) и магнитно резонансна томография на хипофизата трябва да бъдат извършени при всеки пациент с хипертиреозидизъм и нормална или висока концентрация на TSH. ЯМР е за предпочитане, тъй като е почувствителен тест за детекция на хипофизните тумори. В редки случаи може да има индикации за вземане на проби от sinus petrosus inferior, когато ЯМР на хипофизата не показва промени.

Използването на цветна доплерова ехография на тиреоидната жлеза може да диференцира пациентите с TSH-секретиращи тумори от пациентите с резистентност към тиреоидните хормони (RTH).¹² След стандартен T3-супресионен тест, използван за диагностика на RTH (50 µg дневно от 1 до 3 ден, последван от 100 µg дневно от 4 до 6 ден и след това по 200 µg дневно от 7 до 9 ден),¹³ повишеният кръвоток при цветна доплерова ехография и пикувата систолна скорост се нормализира при 8 от 10 пациенти с RTH, но не и при пациентите с TSH-секретиращ аденوم.

Други биохимични отклонения – Около 85% от пациентите с TSH-секретиращи хипофизни тумори имат повишени серумни нива на алфа-субединицата. Относителното повишение на серумното ниво на алфа-субединицата е по-високо от повишението на серумното ниво на TSH, което води до високо моларно отношение на алфа-субединицата спрямо TSH (средно 3.2).^{3, 13}

Нито един от тези тестове обаче не замества образното изследване при тези пациенти.

Диференциална диагноза

Наличието на висока серумна концентрация на T4 и T3 и нормална или висока серумна концентрация на TSH при наличие на

анатомични данни за хипофизен тумор при ЯМР или КТ говори за TSH-секретиращ хипофизен аденوم. Туморът обаче може да бъде и инциденталом, който се установява с ЯМР при около 10% от здравите хора.¹⁴ Малките хипофизни тумори могат да бъдат пропуснати при образното изследване. При някои пациенти радиоактивен пентетреотид е успешно използван за детекция на аденоми.¹⁵ Има съобщение за два случая на ектопичен TSH-секретиращ аденом – един в назофарингеалната област¹⁶ и друг във вемеросфеноидалната област.¹⁷

Пациентите с TSH-секретиращи аденоми и хипертиреозидизъм трябва да бъдат диференцирани от пациентите със синдром на резистентност към тиреоидния хормон (RTH). Пациентите с RTH имат вариращ тъканен отговор към тиреоидния хормон поради дефект на гена за тиреоидния рецептор.¹³ Въпреки резистентността им към тиреоидния хормон в много тъкани (включително хипофизата), някои пациенти с RTH имат симптоми на хипертиреозидизъм – тахикардия, хиперреактивност и хиперрефлексия, а много от тях имат и гуша.

Следните белези помагат за разграничаването на TSH-секретиращи аденоми от RTH:

- Серумното ниво на глобулина, свързващ половите хормони (SHBG), е високо при пациенти с TSH-секретиращ аденом, но нормално при RTH. Тази разлика отразява очаквания ефект на излишъка на T4 и T3 върху чернодробната продукция на SHBG при хипертиреозидизъм и резистентността към хормоналното действие при RTH.

- Нормална концентрация на алфа-субединицата при RTH, но често повишена при TSH-секретиращ аденом.

- Серумната концентрация на TSH се повишава в отговор към TRH при пациенти с RTH, но не и при повечето пациенти с TSH-секретиращ аденом.

- По-голяма вероятност за

повишение на серумната концентрация на TSH в отговор на T3 при пациенти с RTH (90% спрямо 12–25%).³

Други състояния, които трябва да бъдат разграничени от TSH-секретиращ аденом, са тези, при които има повишени концентрации на общия T4 и T3 поради повишено протешно свързване на хормоните в серума – повишение на серумната концентрация на тироксин-свързващия глобулин, фамилен дисалбуминемична хипертироксинемия (наличие на абнормен албумин с повишен афинитет към T4) и наличие на анти-T4 антитела. Пациентите с тези състояния имат еутиреоидна функция, нормални серумни нива на TSH и обикновено нормални концентрации на T4 и T3 при измерване със стандартните методи.

Пациентът с хроничен първичен хипертиреозидизъм има хиперплазия на тиреоидните клетки, което може да доведе до уголемяване на хипофизата. Хиперплазията може да бъде объркана с хипофизен тумор, но тези пациенти имат клинични белези за хипотиреоидизъм, ниски серумни нива на T4 и T3 и много висока серумна концентрация на TSH. Тези пациенти трябва да бъдат разграничени от пациентите с TSH-секретиращ аденом. Уголемената хипофиза възстановява размера си при терапия с T4.

Терапия

Хирургична интервенция – Най-целесъобразният терапевтичен подход при пациентите с TSH-секретиращ аденом е трансфеноидалната резекция на тумора. Този подход води до оздравяване при 1/3 от пациентите, до подобрение при 1/3 и до липса на промяна при 1/3.³ Тези неоптимални резултати отразяват поне отчасти факта, че по-голямата част от туморите са микроаденоми. Облъчването на хипофизата, самостоятелно или в комбинация с хирургична интервенция, не е ефективно.³

Терапия с допаминови агонисти. Поради неоптималните резултати от хирургичната интервенция, много пациенти се нуждаят от допълнителна терапия. Бромокриптин (10–20 mg дневно пер ос) е ефективен при пациенти със съпътстваща хиперпролактинемия, както и каберголин, който е по-добре поносим и се приема 1–2 пъти седмично в доза 0.25–0.5 mg пер ос.¹⁸ Отделни пациенти отговарят само на терапията с бромокриптин.¹⁹ При 3 такива пациенти не е наблюдаван растеж на хипофизния тумор след 8-годишна терапия.²⁰

Октреотид. Соматостатиновият аналог октреотид е ефективен в терапията на почти всички пациенти. При серия от 73 пациенти, при повечето от които е проведена и хирургична интервенция, терапията с октреотид (50–750 µg подкожно, 2–3 пъти дневно) е довела до следните резултати:

- Серумната концентрация на TSH се понижава с >50% при 92% от пациентите и се нормализира при 79% от пациентите.
- Серумните концентрации на T4 и T3 се понижават до норма при 95% от пациентите след 1 година.
- Туморът понижава размера си при 52% от пациентите след 1 година.
- Резистентност към действието на октреотид развиват <10% от пациентите.

Тези резултати показват, че освен приложението му след неуспешна хирургична интервенция, октреотид трябва да бъде предписван и при пациенти с големи тумори 6–12 месеца преди хирургична намеса в начална доза 50 µg подкожно, 2 пъти дневно, повишаваща се до 3 пъти дневно и след това до 100 µg 3 пъти дневно, с допълнително повишение от 50 µg при инжектиране в случай на необходимост; серумните концентрации на TSH и T4 трябва да бъдат проследявани на 2–3-седмични интервали.

Страничните ефекти на октреотид включват загене, абдоминален дискомфорт, флатуленция, диария, глюкозна непоносимост и холелитиаза.

Формула с бавно освобождаване на соматостатинов аналог – ланреотид, има доказана ефективност при пациенти с TSH-секретиращи хипофизни аденоми.²¹ При 16 пациенти терапията с ланреотид в доза 30 µg с интрамускулно приложение 2–3 пъти месечно в продължение на 6 месеца води до подобрение на хипертиреоидните симптоми при всички пациенти и нормализиране на серумното ниво на TSH и нивата на тиреоидните хормони при 13 от пациентите, без повлияване на размера на тумора.

При пациент с тумор, секретирал TSH и растежен хормон, приложението на комбинация от октреотид и рецепторен антагонист на растежния хормон (пегвизомант) води до нормализиране на IGF-1 и нивата на тиреоидния хормон.²² Не е известно дали пегвизомант е ефективен при тумори, секретирал само TSH.

Някои тумори отговарят на терапията с октреотид, а други не; това вероятно е дължи на различна експресия на субтипозите на соматостатиновите рецептори (SSTR).²³ Октреотид може да инхи-

бира ескрецията на TSH във всички тумори, които експресират SSTR2, а експресията на рецепторите тип 5 може да подобри инхибиторните ефекти на октреотид.²⁴

Антитиреоидна терапия. Антитиреоидната терапия, аблативна или медикаментозна (тионамид) не е индицирана при пациенти с TSH-секретиращи аденоми, тъй като редуцията на секрецията на тиреоидни хормони се очаква да повиши секрецията на TSH и да стимулира туморния растеж. Бета-блокери, като пропранолол (80–160 mg дневно) или атенолол (25–50 mg дневно), могат да подобрят някои от симптомите на хипертиреоидизма. Хирургичната интервенция върху щитовидната жлеза има индикации само при пациенти със симптоматична гуша, които не отговарят на медикаментозната терапия.

Прогноза. Повечето пациенти понасят добре терапията. В серия от 25 пациенти са наблюдавани 3 смъртни случая, включително един поради местастатичен тиреоидропен карцином.¹⁰ Има съобщение и за метастатичен TSH-секретиращ аденом, секретирал допълнително и пролактин.²⁵

По материали от
www.uptodate.com
Реферирал: д-р Мая Живкова

Литература

1. Gesundheit, N, Petrick, P, Nissim, et al. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: Clinical and biochemical heterogeneity. Case reports and follow-up of nine patients. *Ann Intern Med* 1989; 111:827.
2. Socin, HV, Chanson, P, Delemer, B, et al. The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients. *Eur J Endocrinol* 2003; 148:433.
3. Beck-Peccoz, P, Brucker-Davis, F, Persani, L, et al. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocr Rev* 1996; 17:610.
4. Delhase, M, Vergani, P, Malur, A, et al. Pit-1/GHF-1 expression in pituitary adenomas. Further analogy between human adenomas and rat smttw tumours. *J Mol Endocrinol* 1993; 11:129.
5. Sanno, N, Teramoto, A, Matsuno, A, et al. Clinical and immunohistochemical studies on TSH-secreting pituitary adenoma: Its multihormonality and expression of Pit-1. *Mod Pathol* 1994; 7:893.
6. Pellegrini, I, Barlier, A, Gunz, G, et al. Pit-1 gene expression in the human pituitary and pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:189.
7. Ando, S, Sarlis, NJ, Krishnan, J, et al. Aberrant alternative splicing of thyroid hormone receptor in a TSH-secreting pituitary tumor is a mechanism for hormone resistance. *Mol Endocrinol* 2001; 15:1529.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.