



Nadir Bir Hipertiroidi Sebebi: TSH'oma

A Rare Cause of Hypothyroidism: TSH'oma

Okan Bakiner¹, Emre Bozkırlı¹, A. Kürşad Özşahin², Aydan Aksöyek²

¹Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Endokrinoloji ve ²Aile Hekimliği Anabilim Dalları, Yüreğir, ADANA

Cukurova Medical Journal 2013; 38 (3): 499-502.

ABSTRACT

TSH (tyrotropin) secreting pituitary adenomas account for <1% of all hypophyseal adenomas with a prevalence of 1/1.000.000 and is a very rare reason of hyperthyroidism (TSH'oma). In these cases free t4 and free t3 levels are elevated whereas TSH levels are normal or elevated.

A 26 year old woman referred to our outpatient clinic with complaints of palpitation, tremors, weight loss and dyspnea for three months. Laboratory analysis showed that plasma free T3 levels (8,2 mIU/ml-normal 3,2-5,4) and TSH levels were high(5,7 mIU/ml, normal 0,3-4,9 mIU/ml), and free T4 level was on the upper limit (14,7 mIU/ml- normal 9-15 mIU/ml). Considering TSH dependent hyperthyroidism the patient went under a magnetic resonance imaging scan (MRI) which confirmed an 11 mm lesion on hypophysis which was compatible with adenoma. The patient was diagnosed with TSH'oma and went under transnasal, transsphenoidal hypophysis surgery.

Although TSH secreting pituitary adenomas are rare causes of hyperthyroidism, advanced laboratory methods allow them to be diagnosed early and avoid unnecessary tests and time loss.

Key Words: TSH'oma, Pituitary Adenoma, Hyperthyroidism,

ÖZET

Hipertiroidizmin en nadir görülen sebeplerinden biri prevalansı milyonda bir olan ve tüm hipofizer adenomların <%1 'ini oluşturan TSH (tirotropin) salgılayan pituitier adenomlardır (TSH'oma), Bu olgularda serbest T4 ve serbest T3 yüksek iken TSH normal veya yüksek bulunur.

Bizim olgumuz, 26 yaşında kadın hasta üç aydır olan çarpıntı, terleme, ellerde tremor, kilo kaybı ve nefes darlığı yakınmalarıyla kliniğimize başvurdu. Laboratuvar analizlerinde serum serbest T3 (8,2 mIU/ml- normali 3,2-5,4) ve TSH hormon düzeyleri yüksek (5,7 mIU/ml, normali 0,3-4,9 mIU/ml) , serbest T4 düzeyi normalin üst sınırında (14,7 mIU/ml- normali 9-15 mIU/ml) bulunan hastaya TSH bağımlı hipertiroidi düşünülerek uygulanan manyetik rezonans görüntüleme (MRI) sonucu hipofiz orta hatta 11 mm çaplı, adenomla uyumlu lezyon saptandı. TSH'oma tanısı alan hastaya nöroşirurji kliniğince transnazal-transsfenoidal hipofiz cerrahisi uygulandı.

TSH salgılayan pituitier adenomlar, hipertiroidizmin nadir sebepleri olarak karşımıza çıksalar bile, gelişmiş laboratuvar yöntemleri sayesinde erken tanınabilir ve hastaları gereksiz girişimlerden ve zaman kaybından koruyabilir.

Anahtar Kelimeler: TSH'oma, Pituitier Adenom, Hipertroidizm

GİRİŞ

Prevalansı milyonda bir olan ve tüm hipofizer adenomların <%1 'ini oluşturan TSH (tirotropin) salgılayan pituitier adenomlar (TSH'oma), hipertiroidizmin nadir sebeplerindedir¹. İlk kez

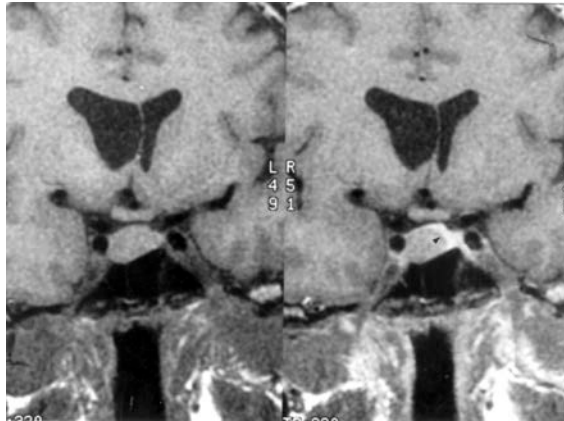
Jailer ve Holub tarafından 1960'ta tanımlanan² bu tümörler önceleri literatürde nadir olgu sunumları olarak karşımıza çıkarken, son 20 yıl içerisinde ultrasensitif TSH ölçüm yöntemleri ve gelişmiş görüntüleme yöntemleri sayesinde giderek artan

sayıda olguya tanı konmaktadır⁽³⁾. Ancak, karmaşık klinik tablolarından dolayı bu hastalar sıklıkla geç tanınırlar.

OLGU

26 yaşında kadın hasta üç aydır olan çarpıntı, terleme, ellerde tremor, kilo kaybı ve nefes darlığı yakınmalarıyla kliniğimize başvurdu. Sorgusunda bilinen ek hastalığı ve aile öyküsünde özellik bulunmayan hastanın, iki aydır dış merkezde tirotoksikoz tanısıyla başlanan antitiroid ajanı (propiltiourasil 300 mg/g) düzenli kullanmasına rağmen semptomlarının düzelmediği öğrenildi. Fizik muayenesinde tiroid evre 2 diffüz büyümüş, arteryel kan basıncı 160/85 mm/Hg ve nabız ritmik taşikardik (127 v/dk) olarak bulundu. Orbital semptom ve bulgu yoktu. Laboratuvar analizlerinde serum serbest T3 (8,2 mIU/ml- normali 3,2-5,4) ve TSH hormon düzeyleri yüksek (5,7 mIU/ml, normali 0,3-4,9 mIU/ml) , serbest T4 düzeyi normalin üst sınırında (14,7 mIU/ml- normali 9-15 mIU/ml) ve serum antitiroglobulin ile antitiroid peroksidaz antikor titreleri yüksek olarak saptandı. Tiroid fonksiyon testleri tekrarlanarak doğrulandı. Tiroid doppler-ultrasonografisinde lob boyutlarında ve tiroid kanlanmasında artış ile yaygın diffüz heterojenite bulundu. Antitiroid ajan kesildikten bir ay sonra yenilenen testlerde benzer olarak yüksek TSH ve serbest T3 düzeyleri saptandı (sırasıyla 5,9 ve 9,1 mIU/ml) . Sintigrafide diffüz artmış aktivite tutulumu gösteren hiperplazik tiroid bezi

olan hastanın RAI-131 tutulumu belirgin olarak artmış (24.saatte %56) bulundu. TSH bağımlı hipertiroidi düşünülen hastaya uygulanan TRH (tirotropin serbestleştirici hormon) stimulyasyon testi ve sonrasında T3 baskılama testinde TSH yanıtının değişmediği gözlemlendi. Serum alfa subunit pituiter glikoprotein düzeyi(3,9 ng/ml ;normali <1 ng/ml) yüksek saptandı. Sonrasında yapılan hipofizer manyetik rezonans görüntüleme(MRG) hipofiz orta hatta 11 mm çaplı ,optik kiazma ilişkisiz, adenomla uyumlu lezyon saptandı (şekil 1). Görme alanı normal olan hastanın diğer ön hipofiz hormonlarında patoloji saptanmadı. TSH'oma tanısı alan hastaya nöroşirurji kliniğince transnazal-transsfenoidal hipofiz cerrahisi uygulandı. Patolojisi hipofiz adenomu olarak raporlanan hastada postoperatif santral hipotiroidi ve santral diyabetes insipidus'un da eşlik ettiği panhipopituitarizm gelişti. Uygun hormon replasmanına başlanan hastanın operasyon sonrası üçüncü ayında hipofiz MRG empty sella ile uyumlu idi. Operasyonun sekizinci ayında tiroid otoantikoları halen yüksek olan hastanın tiroid ultrasonografisinde tiroid loblarında önceye göre küçülme ve kronik tiroidit bulguları saptandı.Tiroid hormon replasmanı ile ötiroidizm sağlanmış durumdaydı. Hastamızda operasyon sonrası birinci yılda nüks gözlenmemiş olup halen hipofizer yetmezlik nedeniyle hormon replasman tedavisine devam edilmektedir.



Şekil 1. Hastanın gadolinium manyetik rezonans görüntüleri

TARTIŞMA

TSH salgılayan tümörlere sahip hastalar, salgılanan hormonların miktarlarına ve biyoyarlanımına göre hafiften ağıra değişen hipertiroidizm tablosu veya growth hormon yada prolaktin gibi eşlik edebilen farklı hormonların sekresyonuna bağlı farklı klinik özelliklerle karşımıza çıkabilirler⁴. TSH'omalar gecikmiş tanı periyotlarından dolayı sıklıkla karşımıza makroadenomlar olarak çıkarlar⁵. Nadir tümörler olan TSH'omaların geç tanı alması birincil tedavi olan cerrahide gecikmelere sebep olabilir. Tümör, gecikmiş tanı nedeniyle büyüyebilir. Yine TSH'omaların yanlışlıkla primer hipertiroidi gibi algılanıp bu hastalara ablatif tiroid tedavisi verilmesi sıklıkla tümörün büyüyerek kompresyon yolu ile endokrin disfonksiyona yada vizüel defektlere yol açan invaziv makroadenom haline gelmesini kolaylaştırabilir¹. Fibrotik aktiviteye sahip bu tümörlerin büyüüp invaziv hale gelmesi cerrahi çıkarılma şansını azaltabilir ya da cerrahi komplikasyon riskini arttırabilir. Bu nedenle, bu hastalarda erken tanı tedavi başarısı için önemlidir. Olgumuza dış merkezde primer hipertiroidi gibi tedaviye başlanmış olmasına rağmen yine de nispeten erken sayılabilecek bir dönemde doğru tanı aldığı için cerrahi sonrası kür gözlenmiştir. Buna rağmen tümörün makroadenom boyutlarına gelmesi ve muhtemel tümör içi fibrotik aktiviteden dolayı fibrozis ve mikroinvazyon göstermesi postoperatif hipofizer yetmezlikle sonuçlanmıştır. Brucker-Davis ve arkadaşlarının yayınladıkları 25 hastalı geniş bir TSH'oma hasta serisinde bizim hastamızda da olduğu gibi TSH salgılayan adenomlara otoimmün tiroiditin eşlik edebileceği, ancak bu durumun koinsidental olduğu belirtilmiştir⁶. Aynı araştırmacılara görehastalığın ortaya çıkması ile tanı arasında ortalama dokuz yıl bir süre geçtiği bu arada hastaların büyük bir kısmının graves tedavisi aldığı yada tiroidektomi uygulandığı belirtilmiş, bu durumun adenomun tedavisini zorlaştıran bir vakit kaybı yarattığı gibi bazen de tanısız süreci içinden

çıkılmaz bir duruma sokabileceği vurgulanmıştır. Tanısız süreçte artmış tiroid hormonlarına karşın suprese olamayan serum TSH düzeylerinin klinik şüphe oluşturacağı belirtilmelidir. TRH uyarı testine yeterli TSH yanıtının olmaması ve glikoprotein alfa subunitinin yüksek saptanması birlikteliğinin tanısız değerinin yüksek sensitivite ve spesifitede olduğu bildirilmiştir⁷. Kısa süreli T3 süpresyon testinin kolay uygulanabilir ve iyi tolere edilebilir olduğu⁸, alfa subunit / TSH molar oranının mükemmel sensitiviteye fakat daha düşük spesifiteye sahip olduğu vurgulanmıştır⁹. Pitüiter görüntüleme de tümörün varlığı kıymetli olmakla beraber asla tek başına tanı koydurucu değildir. Normal popülasyonda %10 kadar sıklıkta hipofizer insidentalomların görülebildiği bilinmektedir¹⁰. Tanı konulmuş hastalarda transsfenoidal cerrahi ilk tedavi seçeneğidir ve tümör çapının artmasıyla beraber komplikasyon riski de artar⁶. Brucker-Davis ve arkadaşları cerrahi kür şansını %35 olarak bildirmişlerdir⁶. Cerrahi tedavi ile tam kür sağlanamayan hastalarda somatostatin reseptör agonistleri alternatif tedavi olarak verilebilir¹¹.

SONUÇ

TSH salgılayan pitüiter adenomlar, hipertiroidizmin nadir sebepleri olarak karşımıza çıksalar bile, gelişmiş laboratuvar yöntemleri sayesinde erken tanınmaları gereksiz tedavi uygulamaları ve zaman kaybından hastaları koruyarak, daha büyük tümör çapına henüz ulaşılmadan cerrahi başarı şansını arttırabilir ve postoperatif komplikasyon riskini azaltabilir.

KAYNAKLAR

1. Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, Smallridge RC, Weintraub BD: Thyrotropin –secreting pituitary tumors. *Endocr Rev.* 1996; 17: 610-38.
2. Jailer JW & Holub DA. Remission of Grave's disease following radiotherapy of a pituitary neoplasm. *American Journal of Medicine.* 1960; 28: 497-500.

3. Brucker Davis F, Oldfield E, Skarulis M, Doppman JL & Weintraub BD. Thyrotropin-secreting pituitary tumours: diagnostic criteria, thyroid hormone sensitivity, and treatment outcome in 25 patients followed at the National Institutes of Health. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1999; 84: 476–86.
4. Socin HV, Chanson P, Delemer B, Tabarin A, Rohmer V, Mockel J, et al. The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients. *Eur J Endocrinol*. 2003;148:433-42
5. Kienitz T, Quinkler M, Strasburger CJ, Ventz M Long-term management in five cases of TSHsecreting pituitary adenomas: a single center study and review of the literature. *Eur J Endocrinol*. 2007; 157: 39-46.
6. Françoise Brucker-Davis, Edward H. Oldfield, Monica C. Skarulis, John L. Doppman, and Bruce D.Weintraub. Thyrotropin-Secreting Pituitary Tumors: Diagnostic Criteria, Thyroid Hormone Sensitivity, and Treatment Outcome in 25 Patients Followed at the National Institutes of Health. *JCEM*.1999; 84:476-86
7. Chanson P, Li JY, LeDafniet M, et al. Absence of receptors for thyrotropin (TSH)-releasing hormone in human TSH-secreting pituitary adenomas associated with hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;.66:447–50
8. Saad B, Liu A, Brucker-Davis F, Spencer C, LoPresti J, Nicoloff J. Simplified screening test for resistance to thyroid hormone (RTH)—the T3 challenge test (T3CT) [Abstract P1–396]. *Proc of the 77th Annual Meet of The Endocrine Soc*. 1995; 211: 207-12
9. Beck-Peccoz P, Persani L, Faglia G. Glycoprotein hormone α -subunit in pituitary adenomas.*Trends Endocrinol Metab*. 1992; 3:41–5.
10. Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patronas NJ, Oldfield EH. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med*.1994;120:817–20.
11. Colao A, Pivonello R, Di Somma C, Savastano S, Grasso LF, Lombardi G. Medical therapy of pituitary adenomas: effects on tumor shrinkage. *Rev Endocr Metab Disord*. 2009 ;10:111-23. Review.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Dr. Okan Bakiner
Başkent Üniversitesi
Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi
Endokrinoloji Anabilim Dalı
Yüreğir-ADANA
e-mail: okanbakiner@mynet.com

geliş tarihi/received :27.12.2012

kabul tarihi/accepted:04.01.2013