

OLGU BİLDİRİMİ

## Tirotoksikozun Nadir Bir Nedeni: TSH Salgılayan Hipofiz Adenomu\*

Murat ÇALAPKULU<sup>1</sup>, Muhammed Erkam SENCAR<sup>2</sup>, İlknur ÖZTÜRK ÜNSAL<sup>3</sup>,  
Serdar KAYIHAN<sup>3</sup>, Muhammed KIZILGÜL<sup>3</sup>, Mustafa ÖZBEK<sup>3</sup>,  
Hüseyin Hayri KERTMEN<sup>4</sup>, Erman ÇAKAL<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Iğdır Devlet Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, Iğdır.

<sup>2</sup> Medicana International Ankara Hospital, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, Ankara.

<sup>3</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, Ankara.

<sup>4</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Ankara.

### ÖZET

Tiroid stimüle edici hormon (TSH) salgılayan hipofiz adenomu (TSHoma) tirotoksikozun nadir görülen sebeplerinden biridir. Tanı genellikle uygunsuz TSH yüksekliğinin araştırılması ya da hipofizer insidentalomanın tetkiki sırasında konulmaktadır. Olgumuz bilinen polistik over sendromu olan 26 yaşında kadın hasta olup altı aydır olan titreme, terleme ve baş ağrısı yakınmalarıyla kliniğimize başvurdu. Laboratuvar analizlerinde serum serbest T3 ve T4 düzeyi yüksek iken TSH düzeyi normal sınırlarda saptandı. *Seks hormonu bağlayıcı globülin* (SHBG) düzeyi normal sınırlardaydı Manyetik rezonans görüntüleme sonucunda hipofiz bezinde makradenom izlendi. TRH uyarı testine TSH yanıtı saptanmadı. TSHoma tanısı alan hastada preoperatif oktreotid ve metimazol tedavisi ile ötiroidizm sağlandıktan sonra hipofiz cerrahisi uygulandı. Cerrahi materyalin histopatolojik incelemesinde fibrotik değişikliklerle birlikte prolaktin ile pozitif, TSH ile negatif boyanma izlendi. Bu olgu sunumunda SHBG düzeyi normal ve TSH boyaması negatif olmasına rağmen uygunsuz TSH salınımı nedeniyle TSHoma tanısı alan bir hastayı sunmayı amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** Tiroid stimulan hormon salgılayan hipofizer adenom. Tirotoksikoz. Hipertiroidi. Oktreotid.

### A Rare Cause of Thyrotoxicosis: TSH-Secreting Pituitary Adenoma

### ABSTRACT

Thyroid-stimulating hormone (TSH) secreting pituitary adenoma (TSHoma) is one of the rare causes of thyrotoxicosis. The diagnosis is usually made during investigating inappropriate TSH elevation or pituitary incidentaloma. Our patient, a 26-year-old female patient, known to have polycystic ovary syndrome, was admitted to our clinic with complaints of tremor, sweating, and headache for six months. Laboratory analysis showed serum free T3 and T4 levels were elevated, while TSH levels were within normal limits. Sex hormone binding globulin (SHBG) level was within normal limits. Macroadenoma was observed in the pituitary gland at magnetic resonance imaging. TSH secretion did not increase much in response to the thyrotropin-releasing hormone. The patient was diagnosed with TSHoma, and pituitary surgery was performed after euthyroidism was achieved with preoperative octreotide and methimazole treatment. Positive staining with prolactin and negative staining with TSH were observed along with fibrotic changes in the histopathological examination of the surgical material. We aimed to present a patient diagnosed with TSHoma due to inappropriate TSH secretion, although her SHBG level was normal and TSH staining was negative in the current case report.

**Keywords:** Thyroid stimulating hormone secreting pituitary adenoma. Thyrotoxicosis. Hyperthyroidism. Octreotide.

**Geliş Tarihi:** 11.Ağustos.2022

**Kabul Tarihi:** 25.Ekim.2022

\* 43. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi'nde (18-22 Mayıs 2022, Antalya) poster bildiri olarak sunulmuştur.

Dr. Murat ÇALAPKULU,  
Iğdır Devlet Hastanesi  
Tel.: 0506 611 01 16  
E-posta: calapkulumurat89@gmail.com

### Yazarların ORCID Bilgileri:

Murat ÇALAPKULU: 0000-0002-7445-2275  
Muhammed Erkam SENCAR: 0000-0003-1480-888X  
İlknur ÖZTÜRK ÜNSAL: 0000-0003-3999-6426  
Serdar KAYIHAN: 0000-0001-6296-2588  
Muhammed KIZILGÜL: 0000-0002-8468-9196  
Mustafa ÖZBEK: 0000-0003-1125-3823  
Hayri KERTMEN: 0000-0002-7113-9830  
Erman ÇAKAL: 0000-0003-1480-888X

Tiroid stimulan hormon (TSH) salgılayan hipofizer adenomlar (TSHoma) tirotoksikozun nadir görülen nedenlerinden biridir. Prevalansı milyonda birin altında olup tüm fonksiyonel hipofiz adenomlarının %0,5 ile %3'ünü oluşturur<sup>1</sup>. TSHoma tanısı genellikle uygunsuz TSH yüksekliğinin araştırılması ya da hipofizer insidentalomanın tetkiki sırasında konulabilir. Biyokimyasal olarak yüksek tiroid hormon (sT3 ve sT4) seviyelerine eşlik eden baskılanmamış TSH seviyesi ile karakterizedir<sup>2</sup>. Son yıllarda ultrasensitif TSH ölçüm yöntemlerinin kullanılması ve görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşması nedeniyle daha çok olguya tanı konmaya başlanmıştır. Burada uygunsuz TSH salınımı olup TSHoma tanısı alan ve preoperatif somatostatin analogu tedavisinden sonra endoskopik transsfenoidal cerrahi ile başarılı şekilde tedavi edilen bir TSHoma vakasını sunmayı amaçladık.

### Olgu

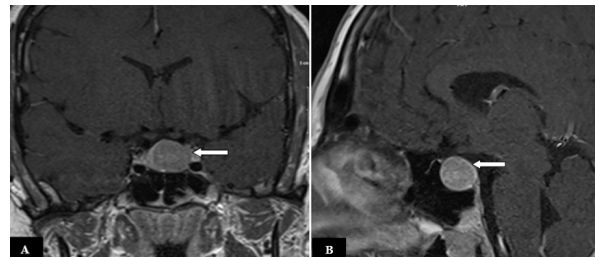
Bilinen polikistik over sendromu (PKOS) olan 25 yaşında kadın hasta altı aydır olan titreme, terleme ve baş ağrısı şikayetleri ile merkezimize başvurdu. Soygeçmiş öyküsünde ailesinde herhangi bir tiroid hastalığı olmadığı öğrenildi. Hastanın fizik muayenesinde ellerde tremoru olduğu saptandı. Tirotoksikoz semptom ve bulguları ile araştırılan hastanın TSH düzeyi 2,12 mIU/L, sT4 düzeyi 2,85 ng/dL ve sT3 düzeyi 10 pg/ml olarak saptandı. Başvuru anındaki laboratuvar bulguları Tablo-I'de gösterildi. Tiroid otoantikoları normal sınırlarda saptandı. Serbest tiroid hormonları ile uyumsuz TSH sonucu olması üzerine ileri tetkikler yapıldı. Ultrasonografik incelemede tiroid bezi normalden büyük olarak saptandı. Ön hipofiz paneli çalışılan hastada sekonder adrenal yetmezlik ve büyüme hormon eksikliği saptandı. *Seks hormonu bağlayıcı globülin* (SHBG) düzeyi referans aralıkta saptandı. Hipofiz manyetik rezonans görüntülemesinde 16x13x17 mm boyutlarında düzgün sınırlı makroadenom ile uyumlu lezyon saptandı (Şekil-1). Hastanın görme alanında defekt saptanmadı. Hastaya tirotropin salgılatıcı hormon uyarı testi yapıldı ve TSH yanıtı saptanmadı (Tablo-II). Hastanın sekonder adrenal yetmezliği olduğu için T3 supresyon testi yapılmadı. Hastaya mevcut klinik, biyokimyasal ve radyolojik bulgularla TSHoma tanısı konuldu. Hastaya sekonder adrenal yetmezlik nedeniyle 7.5 mg/gün prednizolon tedavisi başlandı. TSHoma için operasyon planı yapılan hastaya preoperatif serbest tiroid hormon düzeylerini normale getirebilmek için 20mg/gün metimazol ve 20mg/ay oktreotid tedavisi başlandı. Tedavi başladıktan iki ay sonra hastanın tiroid fonksiyon testleri normalleşti ve transnazal-transsfenoidal yolla adenom çıkarıldı. Cerrahi materyalin histopatolojik incelemesinde fibrotik

değişikliklerle birlikte prolaktin ile pozitif, TSH ile negatif boyanma izlendi. Operasyon sonrasında hastanın metimazol ve oktreotid tedavileri kesildi. Vakamızda operasyon sonrası altıncı ayda nüks gözlenmemiş olup halen sekonder adrenal yetmezlik nedeniyle steroid tedavisine devam edilmektedir.

**Tablo I.** Hastanın başvuru sırasında değerlendirilen hormon profili

Parametreler	Preoperatif	Postoperatif 6. ay	Referans Değerleri
TSH (mIU/L)	2,24	0,52	0.27-4.2
sT4 (ng/dL)	2,83	1,14	0.93-1.7
sT3 (pg/ml)	9,98	2,37	2-4.4
FSH (IU/L)	4,95	4,21	4.7-21.5
LH (IU/L)	15,2	14,5	14-96
Estradiol (ng/L)	49,8	69,6	12.5-166
Prolaktin (µg/L)	29,9	7,5	6-29.9
ACTH (pg/ml)	7,76		0-46
Kortizol (µg/dL)	1,01		6.2-19.4
Büyüme hormonu (ng/ml)	0,07		<8
IGF-1 (ng/ml)	71,1		117-329
SHBG (nmol/L)	46,3		19.8-155.2
Anti TPO (IU/ml)	10,5		0-34
Anti TG (IU/ml)	40,2		0-115
TRAb (IU/L)	0,25		<1,5

TSH: Tiroid stimulan hormon, sT4: serbest T4, sT3: serbest T3, ACTH: Adrenokortikotropik hormon, LH: Lüteinizan hormon, FSH: Follikül stimulan hormon, IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, SHBG: *Seks hormonu bağlayıcı globülin*, TPO:Tiroid peroksidaz, TG: Tiroglobülin TRAb: TSH reseptörü otoantikor



**Şekil 1:**

*Manyetik rezonans görüntülemesinde hipofiz bezinde gözlenen adenom (A: Postkontrast T1 ağırlıklı görüntüde koronal planda gözlenen hipofiz adenomu, B: Postkontrast T1 ağırlıklı görüntüde sagittal planda gözlenen hipofiz adenomu)*

**Tablo II.** TRH uyarı testi sonuçları

Dakika	TSH düzeyi (mIU/L)
0	2.17
20	2.49
40	2.4
60	2.33

TSH: Tiroid stimulan hormon

### Tartışma

TSHomalar her yaşta ortaya çıkabilir fakat 3-6. dekatta daha yaygın tanı alır. Her iki cinsiyette eşit oranda gözlenir<sup>3</sup>. TSH salgılayan adenomların moleküler temeli bilinmemektedir. Hastalık gelişiminde hipofize özgü transkripsiyon faktör-1 ve tiroid hormon reseptör  $\beta$  genlerindeki somatik mutasyonlar suçlanmaktadır<sup>4,5</sup>. TSHoma'lar biyolojik olarak aktif TSH'ı otonom bir şekilde salgırlar. Bu nedenle, TSH salgısı genellikle tirotropin salgılatıcı hormona (TRH) yanıt olarak fazla artmaz ve ekzojen tiroid hormonu uygulamasına yanıt olarak fazla azalmaz<sup>2,6</sup>. Salgılanan TSH'nin biyolojik aktivitesi oldukça değişkendir. Serum immünreaktif TSH konsantrasyonları normal aralıkta olabileceği gibi çok yüksek düzeylerde de saptanabilir<sup>6</sup>. Büyük bir kısmı makroadenom olan TSHoma'ların yaklaşık %70'i sadece TSH üretirken kalan %30'u mikst adenomlardır<sup>2</sup>. Bunların arasında GH (%18) ve prolaktin (%10) ile birliktelik daha yaygındır<sup>7</sup>. Hiperprolaktinemi her zaman tümörün prolaktin salgılamasına bağlı olmayabilir. Bazı hastalarda adenomun hipofiz sapına basısı nedeniyle prolaktin salgısının hipotalamik inhibisyonunun kesintiye uğraması hiperprolaktinemiye yol açabilir. Bizim olgumuzda literatüre benzer şekilde makroadenom saptanmış olup izole olarak TSH salgılamaktadır. Günümüzde ultrasensitif TSH ölçüm metodlarının kullanılması literatüre göre vakamızın daha genç yaşta tanı almasına zemin hazırlamış olabilir.

Hipertiroidi kliniği ile başvurup diffüz guatr saptanan ve Graves hastalığının ekstratiroidal belirtileri olmayan hastalarda ayırıcı tanıda TSHoma akla gelmelidir. Vakaların çoğunda tiroid hormonlarının yüksekliği nedeniyle hafif veya orta düzeyde çarpıntı titreme gibi hipertiroidin tipik belirti ve bulguları izlenir. Vakaların %93'ünde TSH uyarısına bağlı diffüz ya da nodüler guatr gelişebilir<sup>8</sup>. Bu olgularda nadiren tiroid kanseri geliştiği de bildirilmiştir<sup>9</sup>. Hastaların bir kısmı ayırıcı tanıdaki hatalar nedeniyle Graves hastalığı tanısı konarak tiroidektomi ya da radyoaktif iyot tedavisi ile uygun olmayan şekilde tedavi edilmiş olabilir<sup>3</sup>. Adenomun bası etkisine bağlı olarak nörolojik semptomlar, görme bozuklukları ve hipofizer hormon eksiklikleri ortaya çıkabilir<sup>2</sup>. Bizim olgumuzda ise tipik hipertiroidi semptom ve bulguları mevcuttu. Ultrason incelemesinde literatür ile uyumlu olarak tiroid bezi normalden büyük saptandı. Makroadenom olan hastada görme alanında patoloji olmamasına rağmen bası bulgusuna bağlı olarak adrenal yetmezlik ve büyüme hormon eksikliği saptandı.

Serumda tiroid hormonlarının yüksekliğine rağmen TSH düzeyinin baskılanmaması ya da uygunsuz normal olması durumunda uygunsuz TSH salınımı akla gelmelidir. Bu tablo, tiroid hormon rezistansında

görülebileceği gibi TSHoma'da da görülebilir. Uygunsuz TSH salınımı varlığında iki hastalığın ayırıcı tanısı çok iyi yapılmalıdır. TSHoma hastalarında serum glikoprotein hormon alfa-subuniti ( $\alpha$ -GSU) yüksektir ve tanı koymada faydalıdır<sup>10</sup>. Seks hormonu bağlayıcı globulin düzeyleri genellikle yüksektir<sup>2,11</sup>. TRH uyarı testine TSH cevabının olmaması TSHoma lehinedir<sup>10</sup>. Serbest tiroid hormonlarının yüksekliği ile birlikte normal/yüksek TSH düzeyi, hipofizde adenom mevcudiyeti ve anormal TRH testi varlığında, hasta T3 supresyon testi olmadan operasyon için yönlendirilebilir<sup>2</sup>. T3 supresyon testi tanıda şüphe olması durumunda uygulanır ve test ile TSH düzeyinde baskılanma olmaması TSHoma ile uyumludur<sup>2</sup>. Olgumuzun yatışı esnasında ülkemizde  $\alpha$ -GSU çalışılmadığı için bu testi değerlendiremedik. Ancak tiroid fonksiyon testleri, hipofizde adenom saptanması ve TRH uyarı testine cevap alınmaması nedeniyle TSHoma tanımızı doğruladık. Literatürün aksine olgumuzda SHBG düzeyi normal sınırlarda saptandı. Yapılan çalışmalarda PKOS hastalarında SHBG konsantrasyonu düşük bulunmuştur<sup>12,13</sup>. PKOS hastalarındaki yüksek androjen seviyeleri ve insülin rezistansı, karaciğerde SHBG sentezini ve salgılanması inhibe ederek serum SHBG düzeylerini etkilemektedir<sup>13</sup>. Bizim olgumuzda da hiperandrojenemi ve insülin rezistansının karaciğerdeki etkisine bağlı olarak SHBG düzeyleri yüksek saptanmamış olabilir.

TSHomalarda primer tedavi yöntemi transnazal/transsfenoidal veya transkranial yöntemle adenomun çıkarılmasıdır<sup>1</sup>. Kavernoöz sinüs invazyonunun sık olması ve fibroz içeriğin fazla olması adenomun cerrahi olarak tamamen çıkarılmasını güçleştirmektedir<sup>3</sup>. Makroadenomlarda cerrahi remisyona oranları %50-60 civarındadır<sup>14</sup>. Hastanın cerrahiye hazırlanmasında ya da cerrahinin yetersiz olduğu durumlarda medikal tedavi kullanılabilir. TSHomalar somatostatin reseptörü içerdikleri için somatostatin analogları primer tedavide ve cerrahi sonrası remisyona girmeyen vakalarda hormonal kontrol ve tümörü küçültme amacıyla kullanılabilir<sup>15,16</sup>. Antitiroid ilaçların uzun süreli kullanımı hipofiz tümörünü büyütebileceğinden TSHoma tedavisinde önerilmemektedir. Sadece hipofiz cerrahisi öncesinde kısa süreli olarak bazı olgularda kullanılabilir<sup>1,3</sup>. TSHomaların medikal ve cerrahi tedavilere cevap oranları değişkenlik göstermektedir. Postoperatif rest tümör oranı %30-80 arasında değişmekte iken biyokimyasal remisyona oranı %70-90 arasındadır<sup>17,18</sup>. Bizim olgumuzda da cerrahi öncesi ötiroidizm sağlamak amacıyla oktreotid ve metimazol kullanılmıştır. Postoperatif dönemde iki ilaçta kesilmiş olup altıncı ay takibinde nüks gözlenmemiştir.

Literatürün aksine vakamızda hipofiz tümörünün histopatolojik incelemesinde fibrotik değişiklikler ve negatif TSH boyaması mevcuttu. Yamada ve arkadaşları TSHoma nedeniyle hipofiz cerrahisi geçiren 90 hastanın 3'ünde negatif TSH boyanması gözlemlendiğini bildirmiştir<sup>7</sup>. Yoon ve arkadaşları TSHoma nedeniyle preoperatif oktreotid tedavisi alan ve cerrahi materyalin histopatolojik incelemesinde TSH boyaması negatif saptanan bir vaka bildirmiştir<sup>19</sup>. Bizim vakamızda da olduğu gibi TSHoma hastalarında preoperatif oktreotid tedavisi hipofiz adenomunda fibrotik değişiklikler ve TSH negatifliği ile ilişkili olabilir.

TSHoma hipertiroidizmin nadir görülen sebeplerinden biri olsa bile uygunsuz TSH salınımı olan her hastada ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Gelişmiş laboratuvar yöntemleri ve görüntülemelerin daha yaygın kullanılması sayesinde erken tanı konulması total tiroidektomi gibi yanlış tedavi uygulamalarının önüne geçerek, adenom çapında büyüme olmadan cerrahi başarı şansını artırıp postoperatif komplikasyon riskini azaltabilir.

#### Etik Kurul Onay Bilgisi:

Olgu Bildirimi olduğundan etik kurul onayı gereği olmayıp hastanın yazılı onamı mevcuttur.

#### Araştırmacı Katkı Beyanı

Fikir ve tasarım: M.Ç.; Veri toplama ve işleme: M.Ç., M.E.S., İ.Ö.Ü., S.K., M.K., M.Ö., H.H.K.; Analiz ve verilerin yorumlanması: M.Ç., E.Ç.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: M.Ç.

#### Destek ve Teşekkür Beyanı:

Yoktur.

#### Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

## Kaynaklar

1. Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, Chatterjee K, Wemeau J-L. 2013 European thyroid association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Eur Thyroid J* 2013;2(2):76–82.
2. Tjörnstrand A, Nyström HF. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Diagnostic approach to TSH-producing pituitary adenoma. *Eur J Endocrinol* 2017;177(4):R183–97.
3. Beck-Peccoz P, Persani L, Lania A. Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas [Internet]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cited 2022 Aug 7]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278978/>
4. 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(1):189–96.
5. Ando S, Sarlis NJ, Oldfield EH, Yen PM. Somatic mutation of TRbeta can cause a defect in negative regulation of TSH in a TSH-secreting pituitary tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(11):5572–6.
6. Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, Smallridge RC, Weintraub BD. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocr Rev* 1996;17(6):610–38.
7. Yamada S, Fukuhara N, Horiguchi K, et al. Clinicopathological characteristics and therapeutic outcomes in thyrotropin-secreting pituitary adenomas: a single-center study of 90 cases. *J Neurosurg* 2014;121(6):1462–73.
8. Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D, Campi I. Pituitary tumours: TSH-secreting adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23(5):597–606.
9. Perticone F, Pigliaru F, Mariotti S, et al. Is the incidence of differentiated thyroid cancer increased in patients with thyrotropin-secreting adenomas? Report of three cases from a large consecutive series. *Thyroid* 2015;25(4):417–24.
10. Socin H, 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(4):433–42.
11. Beck-Peccoz P, Roncoroni R, Mariotti S, et al. Sex Hormone-Binding Globulin Measurement in Patients with Inappropriate Secretion of Thyrotropin (IST): Evidence against Selective Pituitary Thyroid Hormone Resistance in Nonneoplastic IST\*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1990;71(1):19–25.
12. Saddick SY. Identifying genes associated with the development of human polycystic ovary syndrome. *Saudi Journal of Biological Sciences* 2020;27(5):1271–9.
13. Xing C, Zhang J, Zhao H, He B. Effect of Sex Hormone-Binding Globulin on Polycystic Ovary Syndrome: Mechanisms, Manifestations, Genetics, and Treatment. *IJWH* 2022;Volume 14:91–105.
14. Fang H-J, Fu Y, Wu H-W, et al. Short-term Preoperative Octreotide for Thyrotropin-secreting Pituitary Adenoma. *Chinese Medical Journal* 2017;130(8):936–42.
15. Fukuhara N, Horiguchi K, Nishioka H, et al. Short-term preoperative octreotide treatment for TSH-secreting pituitary adenoma. *Endocr J* 2015;62(1):21–7.
16. Wallace IR, Healy E, Cooke RS, Ellis PK, Harper R, Hunter SJ. TSH-secreting pituitary adenoma: benefits of pre-operative octreotide. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2015;2015:150007.
17. Yang C, Wu H, Wang J, et al. Successful management of octreotide-insensitive thyrotropin-secreting pituitary adenoma with bromocriptine and surgery: A case report and literature review. *Medicine* 2017;96(36):e8017.
18. Ng R, Kellen JA, Wong AC. Plasminogen activators as markers of tumor colonization potential. *Invasion Metastasis* 1983;3(4):243–8.
19. Yoon JH, Choi W, Park JY, et al. A challenging TSH/GH co-secreting pituitary adenoma with concomitant thyroid cancer: a case report and literature review. *BMC Endocr Disord* 2021;21(1):177.