

Tirotropintermelő hypophysisadenoma

Sohár Gábor dr.¹ ■ Györkös Andrea dr.¹ ■ Dóczi Tamás dr.²

Kajtár Béla dr.³ ■ Piski Zalán dr.⁴ ■ Kovács Mónika dr.¹

¹Zala Megyei Szent Rafael Kórház, I. Belgyógyászati és Infektológiai Osztály, Zalaegerszeg

²Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Idegsebészeti Klinika, Pécs

³Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Pathológiai Intézet, Pécs

⁴Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ,

Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika, Pécs

A tirotropintermelő hypophysistumor a hyperthyreosis ritka oka, a hypophysisadenomák 1 százalékában fordul elő. Az utóbbi években a felismert esetek száma nőtt az ultraszenzitív immunometriás esszék elterjedésének köszönhetően. A klinikai gyakorlatban a normál- vagy emelkedett tiotropinérték mellett észlelt emelkedett perifériás pajzsmirigyhormonszintek esetében kell felvetni a tiotropintermelő tumor lehetőségét. A szerzők egy középkorú nőbeteg esetét ismertetik, akinél a centrális hyperthyreosis háttérében tiotropintermelő hypophysis-macroadenoma igazolódott. Átmeneti thyreostaticus kezelést követően a tumor radikális idegsebészeti eltávolítása megtörtént. A műtétet követően a beteg hyperthyreosisa megszűnt, a residuális hypophysisfunkció megtartott maradt. Gondozása során recidívára utaló eltérést nem észleltünk. Esetismertetésünkben a kórkép felismerése kapcsán felmerülő differenciáldiagnosztikai nehézségeket is taglaljuk.

Orv Hetil. 2020; 161(12): 474–478.

Kulcsszavak: hyperthyreosis, hypophysisadenoma, hypophysisműtét

Thyrotropin-secreting pituitary adenoma

Thyrotropin-secreting pituitary tumors are rare causes of hyperthyroidism and account for less than 1% of all pituitary adenomas. The number of reported cases increased over the last few years as a consequence of the routine use of ultrasensitive immunometric assays for measuring thyrotropin levels. In the clinical practice, thyrotropin secreting adenomas must be considered in case of inappropriately normal to elevated thyrotropin in the presence of elevated free serum thyroid hormone levels. The authors present the case history of a middle aged female patient, who suffered from hyperthyroidism caused by a thyrotropin-secreting pituitary macroadenoma. After transient thyreostatic treatment, radical neurosurgical removal of the tumor was performed. The pituitary surgery was effective in restoring the patient's euthyroidism. The postoperative pituitary function remained intact. During follow-up, the recurrence of the disease was not detected. In our case report, the difficulties in the differential diagnoses are also discussed.

Keywords: hyperthyreosis, hypophysis adenoma, pituitary surgery

Sohár G, Györkös A, Dóczi T, Kajtár B, Piski Z, Kovács M. [Thyrotropin-secreting pituitary adenoma]. Orv Hetil. 2020; 161(12): 474–478.

(Beérkezett: 2019. december 1.; elfogadva: 2019. december 30.)

Rövidítések

ACTH = (adrenocorticotrop hormone) adrenokortikotrop hormon; anti-TPO = tireoperoxidáz elleni antitest; FSH = folliculusstimuláló hormon; FT3 = szabad trijód-tironin frakció; FT4 = szabad tetrajód-tironin frakció; GH = (growth hormone) növekedési hormon; IGF1 = (insulin-like growth factor 1) inzulinszerű növekedési faktor-1; LH = luteinizáló hormon; MRI = (magnetic resonance imaging) mágnesesrezonancia-képalkotás; SHBG = (sex hormon-binding globulin) nemihor-

mon-kötő globulin; TRAK = TSH-receptor elleni antitest; TRH = (thyrotropin-releasing hormone) tiotropinfelszabadító hormon; TSH = tiotropin

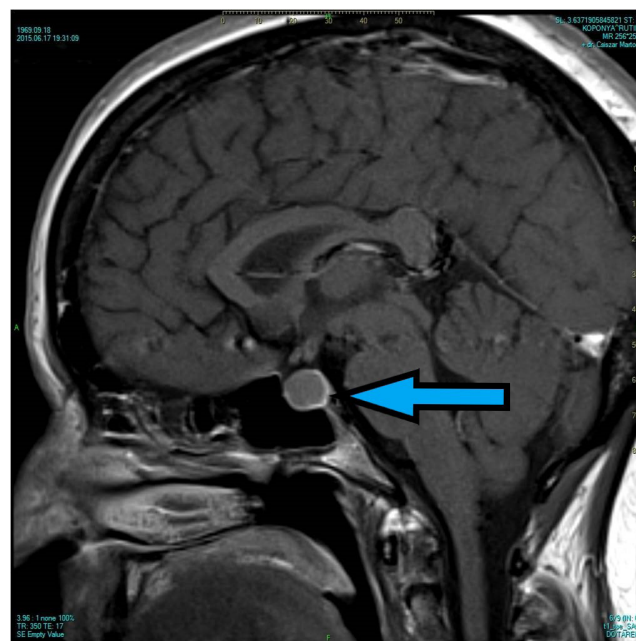
A centrális hyperthyreosist okozó tiotropin (TSH)-termelő hypophysisadenoma a hyperthyreosis ritka oka [1]. A betegség első esetleírása 1960-ból származik [2]. A kórkép prevalenciája 1–2/millió lakos; a hypophysis-

adenomák 1 százalékában fordul elő, és a 4–6. életév között a leggyakoribb [3]. A férfi/nő arány közel azonos [3]. A TSH-termelő tumor csaknem mindig benignus, az esetek döntő többségében (70–80%) macroadenomáról van szó [4]. Korábban a betegséget gyakran a hypophysistumor okozta kompressziós tünetek háttérében fedezték fel. Napjainkban a labordiagnosztika fejlődésével a kórkép általában korábbi stádiumban kerül felismerésre [2]. A betegségben a TSH-szekréció autonóm és refrakter a perifériás pajzsmirigyhormonok negatív feedback hatásával szemben [5]. A hyperthyreosis tünetei általában enyhébbek, mint a Graves–Basedow-kóros betegek esetében; struma gyakran társul a kórképhez, endocrín orbitopathia viszont soha nem fordul elő [6]. A betegség elsődleges kezelési módja a tumor sebészeti eltávolítása, második vonalbeli kezelésként szomatostatinanalógok, illetve hypophysisirradiáció jön szóba [7, 8]. Esetünkben centrális hyperthyreosis igazolódott, melynek háttérében TSH-termelő hypophysis-macroadenomát diagnosztizáltunk. A tumor idegsebészeti eltávolítását követően a beteg hyperthyreosisa megszűnt, a hypophysisfunkció megtartott maradt.

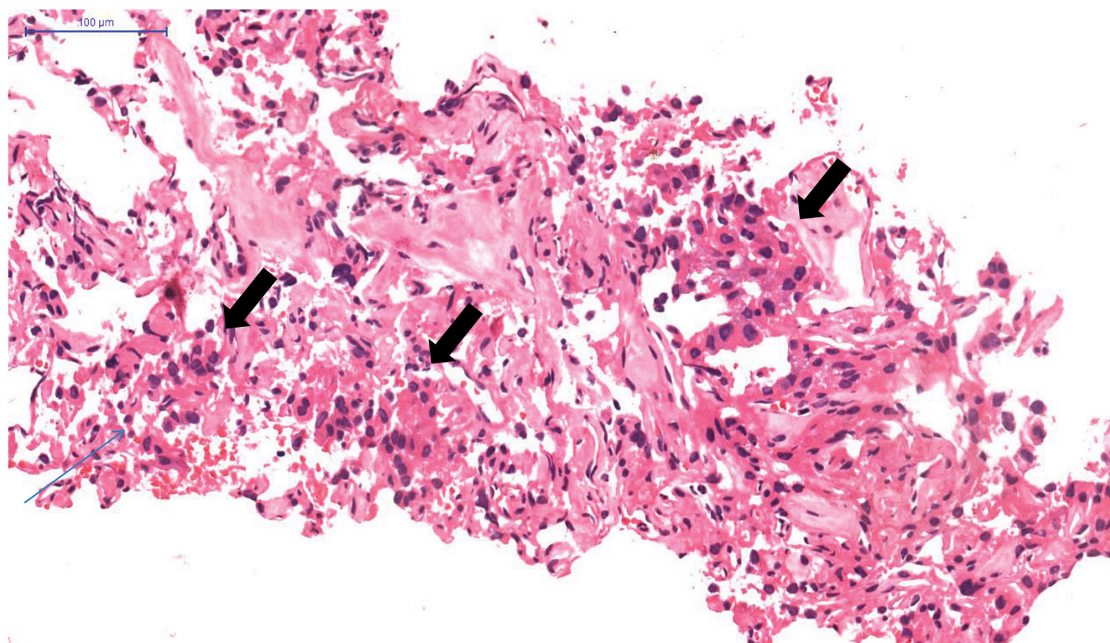
Esetismertetés

A 46 éves nőbeteg kórelőzményében 2002-ben hüvelyplasztikai műtét szerepelt, gyógyszert rendszeresen nem szedett, családi anamnézise pajzsmirigybetege vonatkozásában negatív volt. Endokrinológiai szakrendelésünkön 2015 májusában jelentkezett hyperthyreosissra utaló pajzsmirigyfunkciós laborértékei miatt. A betegnek hyperthyreosissra utaló panasa nem volt, fizikális vizsgálattal kóros eltérést nem észleltünk. Laborleleteiből emelkedett TSH (TSH: 4,01 mU/l, normális tartomány: 0,4–3,2 mU/l) és perifériás pajzsmirigyhormon-értékek (FT4: 24,6 pmol/l, normális tartomány: 9,1–23,8 pmol/l; FT3: 13,3 pmol/l, normális tartomány: 2,2–6,5 pmol/l) voltak kiemelhetők. A nyaki ultrahang finoman inhomogén szerkezetű, mérsékelt vaszkularizált, normál méretű pajzsmirigylebenyeket mutatott göb nélkül. Tekintettel a beteg panaszzmentességére, egy hónap múlva megismételt laborleletekkel visszarendeltük szakrendelésünkre. A kontrollvizsgálat során a beteg izzadákonyságra, szapora szívverésre, alvászavarra panaszkodott. Laborleletei a hyperthyreosis vonatkozásában progressziót mutattak: TSH: 4,60 mU/l, FT4: 38,46 pmol/l, FT3: 14,94 pmol/l. A tireoperoxidáz elleni (anti-TPO) és TSH-receptor elleni (TRAK) antitestek negatívak voltak (anti-TPO: 6,63 IU/ml, normális tartomány: 0–30 IU/ml, TRAK: 1,33 IU/l, normális tartomány: 0–1,5 IU/l). A hyperthyreosissra utaló klinikai tünetek és a laborleletek alapján 2 × 10 mg tiamazol- és 2 × 40 mg propranololkezelést kezdtünk. A centrális hyperthyreosis gyanúja miatt 2015 júniusában elvégzett, a hypophysist vizsgáló mágnesesrezonancia-képalkotás (MRI) a sellát kitöltő 10 mm × 11 mm × 10,6 mm kiterjedésű kóros képletet ábrázolt, mely a hypophysis állományát jobbra diszlokálta, a chiasma opticumot nem érte el és nem komprimálta (1. ábra). A látótér vizsgálata ép viszonyokat jelzett. Az előlő hypophysislebens hormonális funkciójának károsodására utalóan a betegnek hypadreniára, illetve diabetes insipidusra jellemző klinikai tünete nem volt. Kis dózisu 'overnight' dexametazon-suppressziós teszt alapján (1 mg dexametazon 24 órákor bevéve) hypercorticismus nem igazolódott (szérumkortizol: 13 nmol/l, 'cut-off' érték: 50 nmol/l). A menstruációs ciklus harmadik napján elvégzett hormonmeghatározások hypogonadismust nem igazoltak (folliculusstimuláló hormon [FSH]: 5,388 mIU/ml, normális tartomány: 3–8,1 mIU/l; luteinizáló hormon [LH]: 4,954 mIU/ml, normális tartomány: 1,9–9,2 mIU/l; ösztrogén: 42,79 pg/ml, normális tartomány: 85–498 pg/ml). A beteg mérsékelt hyperprolactinaemiája a tumoros hypophysisnyél-kompresszió következménye lehetett (prolaktin: 643,4 mIU/l, normális tartomány: 132–511 mIU/l). Bár a betegnek acromegáliára utaló fizikális tünete, panasza nem volt, az inzulinszerű növekedési faktor-1 (IGF1) értéke emelkedést mutatott (IGF1: 875 ng/ml, normális tartomány: 88–209 ng/ml). Négyhetes thyreostaticus kezelést követően a beteg izzadákonysága, szapora szívverése megszűnt, és pajzsmirigyfunkciós értékei is javultak (TSH: 5,12 mU/l, FT4: 21,16 pmol/l, FT3: 7,90 pmol/l), majd a tiamazolkezelés folytatása mellett a beteg euthyreoiddá vált (TSH: 1,1 mU/l, FT4: 13,4 pmol/l, FT3: 4,8 pmol/l).

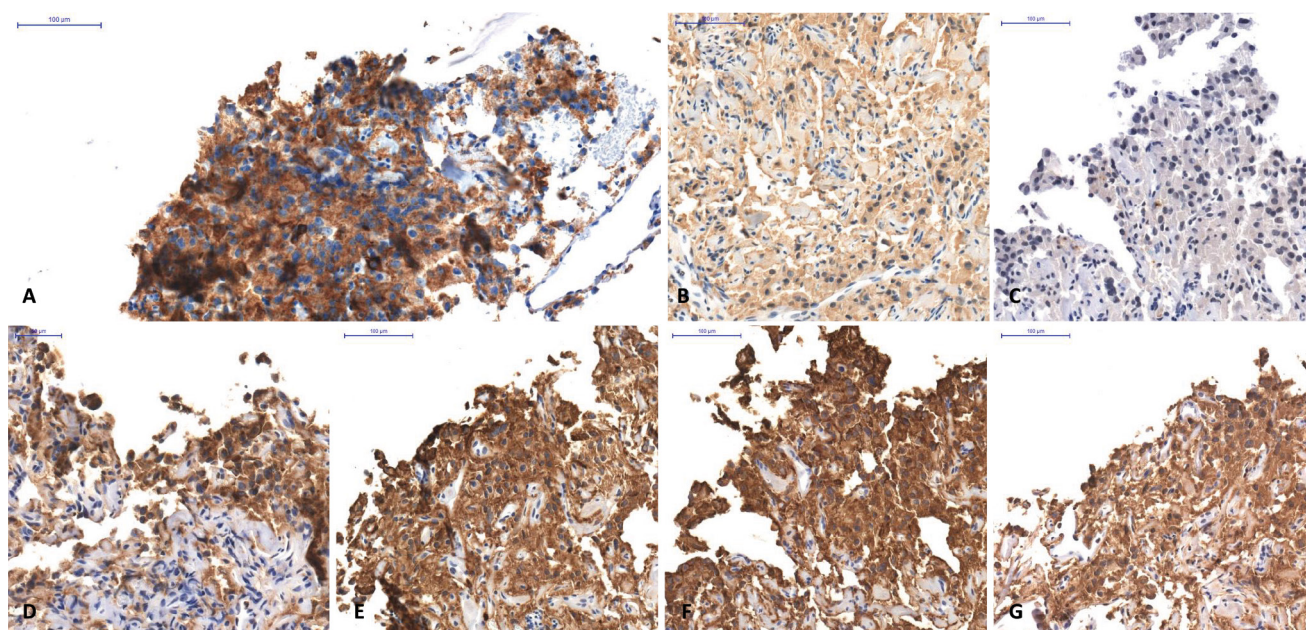
Mivel a leletek a TSH-termelő hypophysisadenoma mellett szóltak, idegsebészeti konzílium történt, mely műtétet javasolt. A preoperatív vizsgálatok elvégzését követően 2015 októberében transzphenoidalis feltárással endoszkópos technikával a hypophysistumor radikális eltávolítása megtörtént. A beavatkozást követően akut



1. ábra | Preoperatív hypophysis MRI felvétel



2. ábra Szöveti morfológia. HE-festés, 200×-os nagyítás. A képen fibroticus környezetben elhelyezkedő, eosinophil citoplazmájú sejtekből álló, zilált sejtfészkek észlelhetők (nyilak)
HE = hematoxiniln-cozin



3. ábra Immunhisztokémiai reakciók. A képek 200×-os nagyításnak felelnek meg. A) Kromogranin A-pozitivitás; B) GH-negativitás (háttérjelölődés); C) ACTH-negativitás; D) FSH-pozitivitás; E) LH-pozitivitás; F) TSH-pozitivitás; G) PRL-pozitivitás

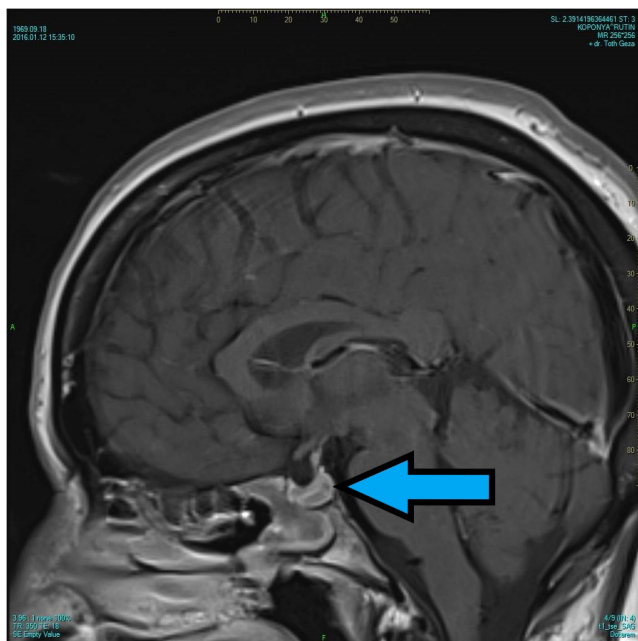
ACTH = adrenokortikotrop hormon; FSH = folliculusstimuláló hormon; GH = növekedési hormon; LH = luteinizáló hormon; PRL = prolaktin; TSH = tirotrópin

szövődmenyt nem észleltek, diabetes insipidus nem alakult ki. Egy apró szövetrészleten került sor szövettani vizsgálatra, mely egy mechanikailag kissé károsodott, fészkes elrendeződést mutató, halványan eosinophil citoplazmájú, kerek magvú citológiai atípiát, mitotikus ak-

tivitást, nekrozist nem mutató sejtekből álló tumorszövetet igazolt (2. ábra). A tumor stromája kifejezetten hialinizált, fibroticus volt, a Mib1-jelölődés 1% alatti arányú volt, immunhisztokémiailag a sejtek kromogranin-, TSH-, LH-, FSH- és prolaktinpozitívak, továbbá az ad-

renokortikotrop hormon (ACTH) és a növekedési hormon (GH) negatívak voltak (3. ábra).

A posztoperatív hatodik héten a residualis hypophysis-funkció felmérése megtörtént (szérumkortizol: 410,9 nmol/l, normális tartomány: 140–640 nmol/l, ACTH: 22,25 pg/ml, normális tartomány: 4–28 pg/ml, GH: 6,6 ng/ml, normális tartomány: 0,06–6,88 ng/ml, IGF1: 586 ng/ml, FSH: 6,309 mIU/ml, LH: 6,514 mIU/ml, prolaktin: 382,6 mIU/l; ösztrogén: 131,2 pg/ml). A beteg panaszmentes volt, leletei mellékvese-elégtelenségre nem utaltak, TSH-, FT4-, FT3-értéke euthyreosist jelzett, emiatt gyógyszeres terápiát nem javasoltunk (TSH: 2,05 mU/l, FT4: 15,2 pmol/l, FT3: 5,50 pmol/l). A hypophysisműtétet követően három hónappal kontroll-hypophysis-MRI történt, ez a hypophysis bal oldalában egy 5,5 × 3,5 mm nagyságú, a környező hypophysisállománynál kevésbé halmozó képletet ábrázolt, mely a chiasma opticumot nem érte el, nem komprimálta (4. ábra). Az MRI-lelet birtokában idegsebészeti kontroll történt, amelyen fél év múlva kontroll-MRI elvégzését javasolták, mivel a látott kép alapján residualis tumor nem volt kizárható. 2016 augusztusában az újabb hypophysis-MRI a bal lebenyben a korábbi vizsgálathoz képest változatlan residualis elváltozást ábrázolt. Az idegsebész progresszió hiányában a beteg további követését javasolta, véleménye szerint az MRI-n a reszekciós üreg posztoperatív nem halmozó területnek ábrázolódott. Ezt követően a beteget évente kontrolláljuk szakrendelésünkön, továbbra is panaszmentes, euthyreoid állapotban van, MRI-kontrollvizsgálatok során a korábbiaknak megfelelő műtét utáni status került leírásra.



4. ábra | Postoperatív hypophysis MRI felvétel

Megbeszélés

A centrális hyperthyreosis felismerése a klinikusok számára több szempontból is differenciáldiagnosztikai nehézséget okozhat. Ugyanis a T4 vagy a T3 ellen termelő autoantitestek megtevesztően magas T4/T3 koncentrációkat okozhatnak, és a TSH elleni antitestek szintén téves eredményhez vezethetnek [4]. Segítséget jelenthet, ha olyan laboratóriumban is elvégzik a minta elemzését, ahol a sajáttól eltérő analitikai módszert használnak [3]. A hypothyreosis miatt levotiroxinnal kezelt beteg esetén a mért emelkedett TSH- és FT4-értékek a beteg nem megfelelő gyógyszereszedését jelezhetik, hiszen az FT4-érték emelkedett lehet a vérvétel előtt nagyobb mennyiségű gyógyszerbevitel következményeként [1]. Az antiaritmiás szerként használt amiodaron szintén okozhat hasonló laboreltérést a T4–T3-átalakulás gátlása révén [3]. Ezekben az esetekben a gondos anamnézisleltétel és a beteg gyógyszerelésének áttekintése segítséget jelenthet. Fontos elkülöníteni a centrális hyperthyreosist a pajzsmirigyhormon-rezisztenciától is, melyet a nemihormon-kötő globulin (SHBG) szintjének meghatározása és a kollagén-keresztkötés vizsgálata segíthet, ugyanis TSH-termelő adenomában ezek koncentrációja kórosan alacsony [3]. Pajzsmirigyhormon-rezisztencia esetén gyakori (80%) a családi halmozódás is [3]. A glikoprotein hormonok közös alfa-alegységének vizsgálata során a TSH-termelő adenomás betegeknél emelkedett értéket kapunk [6]. Differenciáldiagnosztikai szempontból ugyancsak hasznos lehet a TRH-teszt, illetve a T3-szuppressziós teszt elvégzése [6].

A TSH-termelő hypophysisadenomák 80%-ban csak TSH-t, 10–15%-ban GH-t és prolaktint is termelnek. Az immunhisztokémiai vizsgálattal észlelt pozitivitás nem feltétlenül társul a hormonok *in vivo* túltermelésével [1]. Esetünkben immunhisztokémiailag TSH- mellett FSH-, LH-, prolaktinpozitivitás is igazolódott; a preoperatív kivizsgálás kapcsán gonadotropin-túlprodukció jeleit nem észleltük, bár a beteg prolaktinértéke mérsékelten emelkedett volt – ennek hátterében a hypophysisnyél tumoros kompressziója merült fel. Érdekeség, hogy a laborvizsgálatok GH-hiperszekrécióra utaltak az emelkedett IGF1-érték alapján, a betegnek acromegalioid tünetek nem voltak, és immunhisztokémiai vizsgálat sem támasztotta alá a GH túltermelését. Nem zárható ki annak lehetősége, hogy az apró, mechanikai károsodást szenvedett mintán végzett immunhisztokémiai reakció álnegatív eredményt mutatott. A műtétet követően az IGF1-szint csökkent, majd a hat hónappal későbbi kontroll során már normalizálódott (IGF1: 150 ng/ml). Betegünknel a preoperatív kivizsgálást követően a hypophysistumor radikális eltávolítása megtörtént, ezt követően a beteg euthyreoid állapotba került. Irodalmi adatok alapján ebben a betegségben a műtéti megoldást követően 75–83 százalékban érhető el euthyreoid állapot [1]. Ha a hypophysisműtét elvégzése kontraindikált, vagy a beteg nem vállalja, második vonalbeli kezelésként hypophysisirradiáció

vagy szomatostatinanalogokkal végzett gyógyszeres kezelés jöhet szóba [9]. A radioterápia 2 éven belül a betegek 37%-ában normalizálja a pajzsmirigyfunkciót [1]. A hosszú hatású szomatostatinanalogokkal (oktreotid, lanreotid) végzett kezelés az esetek többségében szintén euthyreosist biztosít, és az esetek 50%-ában tumorméret-csökkentő hatású is lehet [1].

Betegünket preoperatív közepes dózisú thyreostaticus terápia mellett euthyreoid állapotba tudtuk hozni, ezt követően történt az adenoma sebészeti eltávolítása. Amennyiben a beteg hyperthyreosisa klinikailag jelentős tüneteket okoz, akkor még az idegsebészeti beavatkozást megelőzően sebészeti vagy jódotópos pajzsmirigy-ablatio, illetve thyreostaticumok adása is megkísérélhető [6]. Ezen kezelési módok viszont mérséklék a pajzsmirigyhormonok által közvetített negatív visszacsatolást, ami a hypophysistumor növekedéséhez vezethet.

Irodalmi adatok alapján a sikeres sebészeti ellátást követően a TSH-termelő hypophysisadenoma kiújulása ritka [1]. A követés szempontjából az első posztoperatív évben 2–3 alkalommal klinikai és biokémiai kontroll javasolt, illetve 2–3 évente képalkotó vizsgálattal (hypophysis-MRI) való követés [1]. A hyperthyreosis recidívája esetén soron kívüli képalkotó vizsgálat elvégzése javasolt.

Az esetet egyrészt a kórkép ritka előfordulása, másrészt a kedvező terápiás kimenetel miatt tartottuk bemutatásra érdemesnek, kiemelve a centrális hyperthyreosis differenciáldiagnosztikai nehézségeit.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: A kézirat megszövegezésében S. G. előkészítő munkáját követően a társszerzők egyenlő arányban vettek részt. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdeklőségek: A szerzőknek nincsenek érdeklőségeik.

Irodalom

- [1] Beck-Peccoz P, Persani L, Lania A. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas. Available from: <http://ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278978> [accessed: January 11, 2019].
- [2] Brucker-Davis F, Oldfield EH, Sklaris MC. Thyrotropin-secreting pituitary tumors: diagnostic criteria, thyroid hormone sensitivity and treatment outcome in 25 patients followed at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 476–486.
- [3] Tóth M. TSH producing hypophysis adenoma. In: Leövey A, Nagy VE, Paragh Gy, et al. (eds.) Clinical practice hand-book of endocrinology and metabolism. [TSH-termelő hypophysis-adenoma. In: Leövey A, Nagy VE, Paragh Gy, et al. (szerk.) Az endokrin és anyagcsere-betegségek gyakorlati kézikönyve.] Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2011; pp. 116–119. [Hungarian]
- [4] Tjörnstrand A, Nyström FH. Diagnosis of endocrine disease: diagnostic approach to TSH-producing pituitary adenoma. *Eur J Endocrinol.* 2017; 177: R183–R197.
- [5] Wacharasindhu S, Shuangshoti S, Sunthornyothin S. TSH-secreting pituitary macroadenoma in a girl with lingual thyroid. *Case Rep Endocrinol.* 2013; 2013: 570847.
- [6] Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, et al. 2013 European Thyroid Association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Eur Thyroid J.* 2013; 2013: 76–82.
- [7] Önnestam L, Berinder K, Burman P, et al. National incidence and prevalence of TSH-secreting pituitary adenomas in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: 626–635.
- [8] 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: 1462–1473.
- [9] Mezősi E, Nemes O. Treatment of pituitary adenomas. [A hypophysisadenomák kezelése.] *Orv Hetil.* 2009; 150: 1803–1810. [Hungarian]

(Sohár Gábor dr.,
Zalaegerszeg, Zrínyi M. út 1., 8900
e-mail: gabor.sohar@gmail.com)

ÁLLÁSAJÁNLAT

Tápiószecső Nagyközség Önkormányzata I-es háziorvosi körzetének új rendelőjébe **házi orvos** jelentkezését várja. A praxis azonnal betölthető.
Az Önkormányzat 3 éven keresztül plusz havi 100 000 Ft-ot térít, melyet lakásbérletre vagy útiköltségre lehet felhasználni.

Érdeklődés telefonon:
Gál Csaba
06 20 3200 142