

11.

BÖLÜM

TİROTROPİNOMA

Ayten ERAYDIN¹

GİRİŞ

Tirotropinoma, (tirotropin=TSH salgılayan hipofiz adenomu, TSH-oma), nadir görülen bir santral hipertiroidi nedenidir. İlk olarak 1960 yılında, Jailer ve Holub tarafından; hipertiroidizm semptomları olan ve direkt grafide genişlemiş sella bulguları saptanan bir hastada tanımlanmıştır (1). Tüm fonksiyonlu hipofiz adenomlarının yaklaşık %0.5-3'ünü oluşturmaktadır (2,3). Kadın ve erkeklerde görülme oranı eşittir. Çoğunlukla 5.-6. dekatlarda tanı almaktadır (3). Prevelansı milyonda 1-2' dir. İnsidansı 0.15/milyon/yıl' dır. Yapılan çalışmalarda insidansının son üç dekatta belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (3,4). Bu artışta; klinisyenlerin TSHomaya karşı farkındalığının artması, ultrasensitif immunometrik TSH ölçümlerinin ve hipofizer ileri görüntüleme tekniklerinin kullanılması rol oynamaktadır (3,5).

TSHomalarda tipik hipertiroidi semptom ve bulguları görülmektedir. Serbest triiyodotironin (sT3) ve serbest tetraiyodotironin (sT4) yüksekliği ile baskılanamamış (normal-yüksek) TSH düzeyleri tanıda önemlidir. Büyük çoğunluğu makroadenomdur. %20-25' inde diğer hipofiz

hormonlarının eş zamanlı sekresyonu görülmektedir (3,6). Ayırıcı tanısında tiroid hormon direnci ve primer hipertiroidi nedenleri dışlanmalıdır.

ETYOPATOGENEZ

Tirotrop hücreler, hipofizin anteromedian kısmında yer alır ve tüm pitüiter hücrelerin %5'inden azını oluşturmaktadır (5,7). Adenomatöz tirotrop hücrelerden, özellikle de mikroadenomlardan, büyük oranda sadece TSH salgılanır (%70-85) (3,6). TSH salgısına, sıklıkla glikoprotein hormon alfa subunit (α -GSU) üretimi eşlik etmektedir. TSHomaların yaklaşık %20-25' inde, diğer hipofiz hormonlarının eş zamanlı sekresyonu görülmektedir. GH (büyüme hormonu) ve PRL (prolaktin) sekresyonu siktir. 461 TSHomalı hasta ile yapılan bir çalışmada; hastaların %70.3' ünün sadece TSH salgılayan adenom, %29.7' sinin mikst adenomlardan oluştuğu bildirilmiştir. Mikst adenomların %18.3' ünde GH, %1.7' sinde PRL, %1.7' sinde ise gonadotropin hormonlarının TSH ile birlikte salgılandığı gösterilmiştir (8). TSHomalar ayrıca somatostatin reseptörleri (SSTR) de eksprese edebilmektedir. Özellikle

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Endokrinoloji ve Metabolizma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, dr.aytenaraydin@gmail.com

TAKİP

Hastalar cerrahi sonrası birinci yılda 2-3 kez klinik ve biyokimyasal olarak izlenmelidir. Daha sonra yıllık kontrolleri planlanmalıdır. TFT ve diğer hipofiz hormon düzeyleri ölçülmelidir. İlk 4-6 hafta sonra hipofiz yetersizlikleri açısından değerlendirilmeli, 12. haftada cerrahi sonrası ilk hipofiz görüntülemeleri (MRG) yapılmalıdır. Sonrasında remisyonadaki hastalar için 2-3 yılda bir, rezidü tümörü olan hastalar için daha sık görüntüleme yapılması önerilmektedir. Persistan makroadenomu olan hastalarda düzenli aralıklarla görme alanı muayenesi yapılmalıdır. TSHomali hastalarda uzun süreli TSH maruziyeti nedeniyle tiroidde nodül ya da differansiye tiroid kanseri gelişebilir. Bu nedenle belirli aralıklarla tiroid ultrasonografisi yapılmalıdır (3,7,13).

SONUÇ

TSHomalar nadir görülen hipofiz adenomalarıdır. Tanı ve tedavisinde zorluklar yaşanabilmektedir. Modern görüntüleme teknikleri ve sensitif TSH ölçüm yöntemleri ile son dekatlarda sıklığı artmaktadır. Genetik testlerdeki gelişmeler THD' den ayırımının yapılmasında yardımcı rol oynamaktadır. TSHoma patogenezinde rol oynayan moleküler mekanizmaların daha fazla aydınlatılması, tanı ve tedavide yeni hedeflerin belirlenmesinde yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Jailer J.W, Holub D.A, Remission of Graves' disease following radiotherapy of a pituitary neoplasm. *Am. J. Med.* 1960;28, 497–500. doi:10.1016/0002-9343(60)90181-9.
2. 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. doi:10.1016/j.beem.2009.05.006.
3. Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, Chatterjee K, Wemeau J-L, et al. 2013 European thyroid association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Eur Thyroid J* 2013; 2:76. doi: 10.1159/000351007.
4. Önnestam L, Berinder K, Burman P, et al. National incidence and prevalence of TSH-secreting pituitary adenomas in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:626-35. doi: 10.1210/jc.2012-3362.
5. Socin H.V, 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), 433–442. doi: 10.1530/eje.0.1480433.
6. Beck-Peccoz P, Persani L. Thyrotropinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37(1):123-34. doi: 10.1016/j.ecl.2007.10.001.
7. Amlashi F.G, Tritos N.A. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: epidemiology, diagnosis, and management. *Endocrine.* 2016;52(3):427-40. doi: 10.1007/s12020-016-0863-3.
8. Beck-Peccoz P, Giavoli C, Lania A. A 2019 update on TSH-secreting pituitary adenomas. *Journal of Endocrinological Investigation* 2019; 42:1401–1406. doi.org/10.1007/s40618-019-01066-x.
9. Gittoes N.J, McCabe C.J, Verhaeg J, Sheppard M.C, Franklyn J.A, An abnormality of thyroid hormone receptor expression may explain abnormal thyrotropin production in thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Thyroid* 1998;8(1), 9–14. doi: 10.1089/thy.1998.8.9.
10. Ando S, Sarlis N.J, 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(9),1529–1538. doi:10.1210/mend.15.9.0687.
11. Tagami T, Usui T, Shimatsu A, M. Beniko, et al. Aberrant expression of thyroid hormone receptor beta isoform may cause inappropriate secretion of TSH in a TSH-secreting pituitary adenoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011;96(6), E948–E952. doi:10.1210/jc.2010-2496.
12. 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), 417–424. doi:10.1089/thy.2014.0222.
13. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Hipofiz Hastalıkları Tanı ve Tedavi Klavuzu, 5. Bölüm (57-64), 13. Basım, Ankara.
14. Wang Q, Lu XJ, Sun J, Wang J, Huang CY, Wu ZF, Ectopic suprasellar TSH-secreting pitui-

- tary adenoma: case report and literature review. *World Neurosurg.* 2016;95:617.e13-617.e18. doi: 10.1016/j.wneu.2016.08.062.
15. Tjörnstrand A, Nyström H.F, Diagnostic approach to TSH-producing pituitary adenoma, *Eur J Endocrinol.* 2017 Oct;177(4): R183-R197. doi: 10.1530/EJE-16-1029.
 16. 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), 1462–1473 doi:10.3171/2014.7.JNS1471.
 17. Caron P, Arlot S, Bauters C, et al. Efficacy of the long-acting octreotide formulation (octreotide-LAR) in patients with thyrotropin-secreting pituitary adenomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86(6), 2849–2853. doi:10.1210/jcem.86.6.7593.
 18. Fliers E, van Furth W.R, Bisschop P.H, Cure of a thyrotrophin (TSH)-secreting pituitary adenoma by medical therapy. *Clin. Endocrinol.* 2012;77(5), 788–790. doi:10.1111/j.1365-2265.2012.04405.x.
 19. Cossu G, Daniel R.T, Pierzchala K, et.al. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis of postoperative outcomes and management. *Pituitary* 2019;22:79–88. <https://doi.org/10.1007/s11102-018-0921-3>.
 20. Losa M, Giovanelli M, Persani L, Mortini P, Faglia G, Beck-Peccoz P, et al. Criteria of cure and follow-up of central hyperthyroidism due to thyrotropin-secreting pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(8):3084-90. doi: 10.1210/jcem.81.8.8768879.
 21. van Varsseveld N.C, Bisschop P.H, Biermasz N.R, et al. A long-term follow-up study of eighteen patients with thyrotrophin-secreting pituitary adenomas. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 80(3), 395–402 (2014). doi:10.1111/cen.12290.
 22. Kirkman M.A, Jaunmuktane Z, Brandner S, Khan A.A, Powell M, Baldeweg S.E, Active and silent thyroid-stimulating hormone-expressing pituitary adenomas: presenting symptoms, treatment, outcomes and recurrence. *World Neurosurg.* 2014;82(6),1224–1231. doi:10.1016/j.wneu.2014.03.03.