

TSH produkující adenomy

Jana Ježková, Josef Marek

III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Adenomy se sekrecí tyreotropního hormonu jsou vzácné a tvoří méně než 3 % všech hypofyzárních adenomů. Laboratorně je typická elevace tyreoidálních hormonů při nesuprimovaném TSH. Diferenciálně diagnosticky je potřebné odlišit především syndrom rezistence na tyreoidální hormony. Klinické příznaky onemocnění jsou obvykle mírné, odpovídají příznakům hypertyreózy, častým nálezem je struma. Tyreotropinomy jsou v 80 % případů diagnostikovány ve fázi invazivně rostoucího makroadenomu. Primární léčbou je neurochirurgické odstranění adenomu, které vede k vyléčení u 40 % pacientů. K dalším léčebným možnostem patří radioterapie a medikamentózní léčba – léčba somatostatinovými analogy. Podobně jako u jiných hypofyzárních adenomů je vzhledem k riziku recidivy adenomu nutné dlouhodobé sledování.

Klíčová slova: rezistence na tyreoidální hormony – TSH produkující adenomy – tyreotropin

TSH secreting adenomas

Summary

Adenomas which secrete thyrotropic hormone (thyrotropinomas) are rare and constitute less than 3 % of pituitary adenomas. In laboratory studies there is a typical elevation of thyroid hormones with nonsuppressible TSH. In differential diagnostics it is necessary to distinguish above all the syndrome of resistance to thyroid hormones. Clinical symptoms are usually mild and correspond to symptoms of hyperthyroidism. Goiter is a common finding. In 80 % of cases thyrotropinomas are diagnosed in a stage of invasively growing macroadenoma. The primary treatment is neurosurgical removal adenoma which results in cure in 40 % of patients. Other treatment options include radiation therapy and medical treatment (treatment with somatostatin analogues). With regard to the risk of adenoma recurrence, the long-term follow-up is similar to that of cases of other pituitary adenomas necessary.

Key words: resistance to thyroid hormone – TSH secreting adenoma – thyreotropin

Úvod

Adenomy se sekrecí tyreotropního hormonu jsou vzácnou příčinou tyreotoxikózy a vyskytují se v 0,9–2,8 % hypofyzárních adenomů. Prevalence tyreotropinomů je 1 případ na milion obyvatel, incidence je udávána 0,15–0,3 případů/milion obyvatel/rok [1–4]. První případ adenomu produkujícího tyreotropin byl popsán v roce 1960, tyreotropin byl stanoven bioanalýzou [5]. Diagnostika adenomu se sekrecí tyreotropinu se zakládá na přítomnosti zvýšených nebo jen suprimovaných sérových koncentrací TSH (tyreotropin, hormon stimulující tyreoidu) a zvýšených koncentrací periferních hormonů – volného tyroxinu (fT_4) a volného trijodtyroninu (fT_3). V minulosti používané radioimunoanalytické metody nebyly schopny rozlišit normální a nesuprimované hodnoty TSH. Zavedením ultrasenzitivních imunoanalýz došlo ke zlepšení citlivosti metod s možností stanovení suprimovaných a nesuprimovaných hodnot TSH, a tím i zlepšení diferenciální diagnostiky stavů spojených s nálezem zvýšených hodnot periferních hormonů štítné žlázy. V posledních letech

jsou adenomy produkující tyreotropin diagnostikovány nejen častěji, ale i časněji ve fázi mikroadenomu před rozvojem neurologických a endokrinologických komplikací vyplývajících z lokální expanze adenomu, což vede k lepší dlouhodobé prognóze nemocných [2,3].

Fyziologie

Tyreotropin je glykoprotein složený ze 2 nekovalentně spojených podjednotek α a β produkovaný tyreotropními buňkami předního laloku hypofýzy. Tyreotropní buňky tvoří méně než 5 % všech hypofyzárních buněk [6]. TSH a ostatní glykoproteinové hormony (luteinizační hormon – LH, folikuly stimulující hormon – FSH a lidský choriový gonadotropin – hCG) mají shodnou podjednotku α . Podjednotka β je odlišná a určuje biologickou a imunologickou specifitu. Biologická aktivita je výrazně ovlivněná glykozylací TSH [7]. Syntéza a sekrece TSH je řízena signály z centrálního nervového systému a zpětnou vazbou z periferie. Nejvýznamnější stimulační vliv má hypothalamický TRH (hormon uvolňující

tyreotropin). Syntézu TSH pozitivně ovlivňuje i leptin [8]. Inhibiční vliv centrální (hypotalamické) regulace je zprostředkován somatostatinem, dopaminem a neuropeptidem-Y (NPY) [9–11]. V periferní regulaci se uplatňují především zpětnou vazbou inhibičně působící cirkulující hormony štítné žlázy, inhibiční vliv má i nadbytek glukokortikoidů [12] a některé cytokiny (tumor nekrotizující faktor – TNF, interleukin 1 – IL1 a interleukin 6 – IL6) [13–15]. Cirkulující TSH se váže na specifické povrchové receptory buněk štítné žlázy, ve kterých stimuluje tvorbu hormonů: tyroxinu (T_4) a trijodtyroninu (T_3). Vlastním účinným tyreoidálním hormonem je trijodtyronin, který vzniká dejodací tyroxinu, jehož účinky ovlivňují nej-různější metabolické děje buněk všech orgánů a tkání organismu.

Patogeneze

Tyreotropinomy jsou složené z chromofobních buněk, ve kterých se při imunohistochemickém vyšetření prokazuje pozitivita TSH podjednotky β , podjednotky α a Pit-1. U tzv. tichých adenomů však tato pozitivita nekoreluje s laboratorním nálezem a klinickým stavem pacientů [16]. TSH se z buněk těchto adenomů nesecernuje vůbec, nebo v klinicky pozmeněné neaktivní formě, popřípadě pouze ve formě jednotlivých řetězců.

Většina tyreotropinomů (72 %) secernuje pouze TSH často doprovázené hypersekrecí podjednotky α . Kromě těchto adenomů může být sekrece TSH sdružena s hypersekrecí růstového hormonu nebo prolaktinu. Somatotropní, laktotropní a tyreotropní buňky sdílejí společný transkripční faktor Pit-1. Vzácně se jedná o smíšenou sekreci TSH a gonadotropinů: FSH (hormon stimulující folikuly) a LH (luteinizační hormon). Plurihormonální charakter TSH produkujících adenomů se vyskytuje v 30 % [4].

U TSH produkujících adenomů byl prokázán monoklonální původ [17]. Přesný mechanismus vzniku transformace hypofyzárních buněk není znám. U plurihormonálních adenomů není jasné, zda pocházejí z nediferencovaných kmenových buněk nebo dediferencovaných zralých hypofyzárních buněk. Genetické studie zatím neprokázaly, které mutace vedou ke vzniku těchto adenomů, s výjimkou ojedinělých případů, v nichž adenom secernující TSH tvořil součást syndromu mnohočetné endokrinní neoplazie (MEN) [18], McCuneova-Albrightova syndromu [19] nebo syndromu familiárních izolovaných hypofyzárních adenomů (FIPA) [20].

TSH produkující adenomy jsou charakteristické invazivním růstem a často i tuhou, fibrózní konzistencí. Tyto vlastnosti vznikají nejspíše působením bFGF (bazický fibroblastový růstový faktor), který je ve zvýšené míře exprimován buňkami tyreotropinomů [21]. Karcinom se sekrecí TSH s mnohočetným metastatickým postižením byl popsán pouze u 3 pacientů [22–24].

Klinický obraz

Adenomy produkující tyreotropin se mohou vyskytovat v jakémkoliv věku, nejčastěji v 5. a 6. dekádě, se stejným výskytem u žen a mužů [25]. Pro onemocnění jsou

typické klinické příznaky hypertyreózy různého stupně. Kardiovaskulární symptomy spojené s tyreotoxikózou, ke kterým patří tachykardie, fibrilace síní a srdeční selhání, jsou popisovány výjimečně [26]. Na rozdíl od imunogenní toxikózy nejsou přítomny extratyreoidální systémové projevy jako endokrinní oftalmopatie a kožní změny, třebaže jednostranný exoftalmus byl opakovaně popsán v důsledku orbitální invaze adenomem [27]. V 90 % se vyskytuje struma, často s uzlovou přestavbou [28]. V několika případech byl prokázán diferencovaný karcinom štítné žlázy. U pacientů s tyreotropinomy je odhadovaná prevalence výskytu karcinomu štítné žlázy 4,8 % [29]. V případě chybné diagnózy při záměně Gravesovy hypertyreózy za TSH secernující adenom s následnou subtotální tyreoidektomií dochází k recidivě strumy a hypertyreózy. V některých případech se adenomy projeví až příznaky z lokální expanze (75 % adenomů se sekrecí TSH je diagnostikováno až ve stadiu makroadenomu) [30]. U nemocných se smíšenou sekrecí TSH a růstového hormonu nebo prolaktinu, může být manifestní pouze klinika akromegalie či hyperprolaktinémie.

Diagnostika

Diagnostika spočívá v hormonálním vyšetření včetně dynamických testů a vyšetření hypofyzární oblasti magnetickou rezonancí.

Laboratorní diagnostika se zakládá na přítomnosti zvýšených (70 % nemocných) nebo jen nesuprimovaných (30 % případů) koncentrací TSH při zvýšených hodnotách periferních hormonů – volného tyroxinu (ft_4) a volného trijodtyroninu (ft_3). Hladiny celkového tyroxinu mohou být normální. Zvýšení TSH nekoreluje se závažností hypertyreózy. Molekuly TSH secernované adenomem mohou mít normální, snížený nebo zvýšený poměr mezi biologickou a imunologickou aktivitou [31]. Příčinou je rozdílná glykylace cirkulujících molekul TSH [32]. Hodnoty TSH nekorelují s velikostí adenomu ani s prognózou onemocnění.

Pokud je dostupné, pak je cenné vyšetření podjednotky α . U TSH secernujících adenomů hypofýzy bývá podjednotka α (α -SU) zvýšená v 35–60 % případů [25,33], může být ale zvýšená u afunkčních hypofyzárních tumorů nebo u akromegalie. Normální hodnoty jsou častější u pacientů s mikroadenomy se sekrecí TSH [25,33]. Pro TSH secernující tumor svědčí poměr α -SU/TSH > 1 [34], ten se ale může vyskytnout i u postmenopauzálních žen a nemocných s primárním hypogonadizmem. Dalším pomocným laboratorním parametrem je stanovení SHBG (globulin vázající pohlavní hormony), který bývá zvýšený u TSH secernujících adenomů a normální u rezistence na tyreoidální hormony, je však potřebné použít normy s ohledem na věk a pohlaví [35]. SHBG může být falešně nízké u hypofyzárních tumorů se smíšenou nadprodukcí růstového hormonu a TSH, naopak terapie estrogeny SHBG zvyšuje.

V diagnostice tyreotropinomů se využívají i dynamické testy. 80 % pacientů s TSH secernujícími tumory má sníženou odezvu TSH v TRH testu (< 150 % bazálních hodnot) [25,34], normální vzestup TSH ale tyreopinom

nevyklučuje. Testem s nejvyšší specificitou a senzitivitou je supresní test s trijodtyroninem. Po 10denním podání trijodtyroninu (80–100 µg denně) nedochází téměř u žádného z nemocných k normální supresi TSH, která je vždy přítomna u zdravých [36]. Supresní test je kontraindikován u starších pacientů a nemocných s ischemickou chorobou srdeční.

Zobrazovací metody

Podobně jako u ostatních expanzivních procesů v seklární oblasti je vyšetření magnetickou rezonancí metodou volby. Tyreotropinomy jsou v 80 % případů zachyceny jako makroadenomy, v 70 % mají výrazný supraselární růst a šíří se i paraselárně a intraselenoidálně [25,37,38]. Některé jsou vysoce invazivní a šíří se do hypotalamu, orbit a komprimují mozkový kmen. Invazivně rostoucí makroadenomy jsou často nalézány u nemocných, u kterých byla provedena tyreoidektomie či radioablace štítné žlázy vzhledem k chybné diagnóze primární hypertyreózy. Popisovaný je i ektopicky v nazofaryngu uložený tyreotropinom zjištěný při CT vyšetření [39].

Diferenciální diagnostika

Příčinou elevace tyreoidálních hormonů při nesuprimovaném TSH může být celá řada.

Příčinou elevace celkových hormonů je často vzestup vazebných proteinů (tyroxine binding globulin – TBG, albumin, prealbumin), těhotenství, terapie estrogeny a tamoxifenem, jaterní choroby nebo vzácně jejich vrozený vzestup. Vzhledem k tomu, že se v současné době rutinně stanovují volné hormony štítné žlázy, nedochází k diagnostickým omylům.

Situace je složitější, je-li při nesuprimovaném TSH zvýšený i fT_4 (fT_3). Výsledné hodnoty fT_4 mohou být ovlivněny faktory, které interferují s imunoanalytickým stanovením, ke kterým patří protilátky proti jodotyroninům [40], heterofilní protilátky, které blokují analytické protilátky [41],

frakcionovaný a nefrakcionovaný heparin (heparin aktivací lipoproteinové lipázy zvyšuje podíl volných mastných kyselin v séru, které vytěsňují T_4 z vazby na proteiny), familiární dysalbuminemická hypertyroxinémie [42]. Podobně může být i stanovení TSH (falešně vysoká hodnota) způsobeno vlivem interferujících protilátek.

Dalšími příčinami podobného laboratorního obrazu jsou odběr krve po požití levotyroxinu, špatná spolupráce pacienta (pacient dlouhodobě léky neužívá nebo je užívá nesprávným způsobem a poté několik dní před odběrem nebo v den odběru užívá vyšší dávku ve snaze kompenzovat předchozí vynechání, v těchto případech bývá TSH často zvýšené více, než je typické pro rezistenci na tyreoidální hormony), léky např. amiodaron, propranolol, jodové kontrastní látky (zvýšení TT_4 a fT_4 vzestupem vazebných proteinů a inhibicí jaterní dejodázy 1. typu) nebo celková závažná onemocnění. Přechodně zvýšené koncentrace tyroxinu v séru při nesuprimovaném TSH mohou být na začátku léčby L-tyroxinem, dříve než je dosaženo ekvilibrium s potlačeným TSH.

Důležité je odlišení rezistence na tyreoidální hormony (tab.).

Jedná se o vzácné onemocnění, které je v 85 % případů způsobeno mutací genu pro tyreoidální hormony TRβ [43,44]. Typická je variabilita klinických příznaků, které jsou často mírné, a řada případů je zcela asymptomatická. Na základě klinického obrazu se rozlišuje generalizovaná rezistence (klinicky eutyroidní či hypotyroidní nemocný), hypofyzární rezistence (klinicky hypertyroidní nemocný), event. i periferní rezistence (klinicky hypotyroidní nemocný). Z patofyziologického hlediska jde o různé vyjádření rezistence v různých tkáních. Pro onemocnění je typická elevace tyreoidálních hormonů při nesuprimovaném TSH, častým nálezem je struma [45]. K záměně s tyreotropinomem může dojít zejména u hypofyzární rezistence. Odlišení je možné pomocí stanovení podjednotky α a SHBG, které jsou u rezistence na tyreoidální hormony normální, a dynamickými testy. Rezistenční syndromy mají normální nebo přehnanou reakci tyreotropinu v TRH testu a normální supresi po trijodtyroninu [46]. Nález při MR seklární oblasti je u rezistenčních syndromů normální. Pro rezistenci na tyreoidální hormony je charakteristický familiární výskyt, genetické vyšetření potvrdí diagnózu onemocnění v 85 % případů.

Ještě vzácnější příčinou elevace tyreoidálních hormonů při nesuprimovaném TSH jsou vrozené poruchy transportu a metabolismu tyreoidálních hormonů, ke kterým patří mutace genu *SCL16A2* pro transportér tyreoidálních hormonů přes buněčnou membránu MCT8 a vrozené poruchy dejodace způsobené mutací SECISBP-2 (selenocystein incorporation sequence-binding protein) [45,46].

Adenomy secernující TSH mohou být vyvolány dlouhodobě probíhající těžkou hypotyreózou, zejména v dětském věku, v důsledku negativní zpětné vazby periferie. Charakter těchto adenomů je zcela odlišný od autonomních tyreotropinomů: zmenšují se při substituční léčbě, až nakonec zcela vymizí.

Tab. Diferenciální diagnóza TSH produkujících adenomů a rezistence na tyreoidální hormony

	TSH produkující adenomy	rezistence na tyreoidální hormony
rodinná anamnéza	negativní	pozitivní
periferní tyreoidální hormony	↑	↑
TSH	normální – ↑	normální – ↑
SHBG	↑	normální
podjednotka α (α-SU)	↑	normální
poměr α-SU/TSH	↑	normální
supresní test s trijodtyroninem	negativní	pozitivní
odpověď TSH v TRH testu	negativní	pozitivní
MR hypofýzy	pozitivní	negativní
odezva na dlouhodobou léčbu somatostatinovými analogy	pozitivní	negativní

Léčba

Metodou volby je neurochirurgický operační výkon. Pouze přechodně před operací hypofýzy se doporučuje upravit hyperfunkční stav tyreostatiky. Symptomy hypertyreózy je možné ovlivnit podáváním betablokátorů. Tyreotropinomy jsou obvykle velké adenomy, proto bývá úplné odstranění adenomu s dlouhodobou remisí dosaženo u 40 % nemocných [47], recentní studie však udávají úspěšnost až u 80 % pacientů [48,49]. V případě parciálního operačního výkonu nebo recidivy adenomu je doporučována reoperace, medikamentózní léčba nebo radioterapie. Tyreotropinomy jsou obvykle velmi citlivé na léčbu depotními somatostatinovými analogy (SA) – lanreotidem a oktreotidem. K hormonální normalizaci dochází v 85–95 % [30,50], tedy v podstatně vyšším procentu než u akromegalií. Ke zmenšení velikosti adenomu dochází v 50 % [51]. Asi u 20 % nemocných dochází ke snížení účinnosti v průběhu léčby, většinou se dá překonat vystupňováním dávky. Rezistence k léčbě SA se vyskytuje výjimečně. Účinnost léčby mizí s jejím vysazením. Na našem pracovišti dáváme přednost ozáření po operačních reziduí, pokud je to možné, tak Leksellovým gama nožem. Somatostatinová analoga užíváme v mezidobí mezi ozářeními gama nožem a jeho účinkem. Neobáváme se rozvoje hypopituitarizmu, neboť je možné mu předejít, pokud je ozařovací dávka na zdravou hypofýzu < 15 Gy a ozařovací dávka na hypofyzární stopku < 17 Gy. Normalizaci hodnot hormonů štítné žlázy a TSH považujeme za uspokojivý efekt léčby. Definitivního vyléčení je dosaženo v případech, jsou-li koncentrace TSH supresibilní trijodtyroninem a stimulované pomocí TRH.

Podobně jako u jiných hypofyzárních adenomů je s ohledem na riziko recidivy onemocnění nutná dlouhodobá dispenzarizace.

Literatura

- Davis JRE, Farrel WE, Clayton RN. Pituitary tumors. *Reproduction* 2001; 121(3): 363–371.
- Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T et al. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992–2007. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(9): 4268–4275. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-0537>>.
- 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(2): 626–635. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-3362>>.
- Saeger W, Lüdecke DK, Buchfelder M et al. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Register. *Eur J Endocrinol* 2007; 156(2): 203–216.
- Jailer JW, Holub DA. Remission of Graves' disease following radiotherapy of a pituitary neoplasm. *Am J Med* 1960; 28: 497–500.
- Kovacs K, Horvath E. Tumors of the pituitary gland. In: Harthmann WH, Sobin LH. *Atlas of Tumor Pathology, fascicle 21, series 2*. Armed Forces Institute of Pathology: Washington, DC 1986.
- Thotakura NR, LiCalzi L, Weintraub BD. The role of carbohydrate in thyrotropin action assessed by a novel method of enzymatic deglycosylation. *J Biol Chem* 1990; 265(20): 11527–11534.
- Friedmann JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395(6704): 763–770.
- Urman S, Critchlow V. Long-term elevations in plasma thyrotropin, but not growth hormone, concentrations associated with lesion-induced depletion of median eminence somatostatin. *Endocrinology* 1983; 112(2): 659–664.
- Food SM, Peters JR, Dieguez C et al. Dopamine receptors on intact anterior pituitary cells in culture: Functional association with the inhibition of prolactin and thyrotropin. *Endocrinology* 1983; 112(5): 1567–1577.
- Fekete C, Kelly J, Mihaly E et al. Neuropeptide Y has a central inhibitory action on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Endocrinology* 2001; 142(6): 2606–2613.
- Roelsfema F, Pereira AM, Biermasz NR et al. Diminished and irregular TSH secretion with delayed acrophase in patients with Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2009; 161(5): 695–703. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-09-0580>>.
- Hermus RM, Sweep CG, van der Meer MJ et al. Continuous infusion of interleukin-1 induces a non-thyroidal illness syndrome in the rat. *Endocrinology* 1992; 131(5): 2139–2146.
- Van der Poll T, Romijn JA, Wiersinga WM et al. Tumor necrosis factor: A putative mediator of the sick euthyroid syndrome in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71(6): 1567–1572.
- Torpy DJ, Tsigos C, Litsikas AJ et al. Acute and delayed effects of a single-dose injection of interleukin-6 on thyroid function in healthy humans. *Metabolism* 1998; 47(10): 1289–1293.
- Banerjee AK, Sharma BS, Kak VK. Clinically and biochemically silent thyrotroph adenoma with oncocytic change. *Neurol India* 2000; 48(4): 374–377.
- Ma W, Ikeda H, Watabe N et al. A plurihormonal TSH-producing pituitary tumor of monoclonal origin in a patient with hypothyroidism. *Horm Res* 2003; 59(5): 257–261.
- Taylor TJ, Donlon SS, Bale AE et al. Treatment of a thyrotropinoma with octreotide – LAR in patient with multiple endocrine neoplasia 1. *Thyroid* 2000; 10(11): 1001–1007.
- Gessl A, Freissmuth M, Czech T et al. Growth hormone-prolactin-thyrotropin-secreting pituitary adenoma in atypical McCune-Albright syndrome with functionally normal Gs alpha protein. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79(4): 1128–1134.
- Tichomirowa MA, Daly AF, Beckers A. Familial pituitary adenomas. *J Intern Med* 2009; 266(1): 5–18. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2009.02109.x>>.
- Ezzat S, Horvath E, Kovacs K et al. Basic fibroblast growth factor expression in two prolactin and thyrotropin-producing pituitary adenomas. *Endocr Pathol* 1995; 6(2): 125–134.
- Mixon AJ, Friedman TC, Katz DA et al. Thyrotropin-secreting pituitary carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76(2): 529–533.
- Brown RL, Muzzafar T, Wollman R et al. A pituitary carcinoma secreting TSH and prolactin: A non-secreting adenoma gone awry. *Eur J Endocrinol* 2006; 154(5): 639–643.
- Lee W, Cheung AS, Freilich R. TSH-secreting pituitary carcinoma with intrathecal drop metastase. *Clin Endocrinol* 2012; 76(4): 604–606. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04288.x>>.
- 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(4): 433–442.
- George JT, Thow JC, Matthews B et al. Atrial fibrillation associated with a thyroid stimulating hormone-secreting adenoma of the pituitary gland leading to a presentation of acute cardiac decompensation: a case report. *J Med Case Rep* 2008; 28: 67. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1752-1947-2-67>>.
- Yovos JG, Falko JM, O'Dorisio TM et al. Thyrotoxicosis and a thyrotropin-secreting pituitary tumor causing unilateral exophthalmos. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53(2): 338–343.
- Poggi M, Monti S, Pascucci C et al. A rare case of follicular thyroid carcinoma in a patient with thyrotropin-secreting pituitary adenoma. *Am J Med Sci* 2009; 337(6): 462–465. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3181949948>>.
- Perticone F, Pigliaru F, Marriotti S et al. Is the incidence of differentiated thyroid cancer increased in patients with thyrotropin-secreting

- adenomas? *Thyroid* 2015; 25(4): 417–424. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/thy.2014.0222>>.
30. Kuhn JM, Arlot S, Lefebvre H et al. Evaluation of the treatment of thyroid-secreting pituitary adenomas with a slow release of the somatostatin analog lanreotide. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(4): 1487–1491.
 31. Beck-Peccoz P, Persani L. Variable biological activity of thyroid-stimulating hormone. *Eur J Endocrinol* 1994; 131(4): 331–340.
 32. Magner JA, Klibanski A, Fein H et al. Ricin and lentil lectin affinity chromatography reveals oligosaccharide heterogeneity of thyrotropin secreted by 12 human pituitary tumors. *Metabolism* 1992; 41(9): 1009–1015.
 33. Losa M, Giovanelli M, Persani L et al. Criteria of cure and follow-up of central hyperthyroidism due to thyrotropin-secreting pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(8): 3084–3090.
 34. Brucker-Davis F, Oldfield EH, Skarulis MC et al. Thyrotropin-secreting pituitary tumors: Diagnosis criteria, thyroid hormone sensitivity, and treatment outcome in 25 patients followed at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(2): 476–486.
 35. 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. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71(1): 19–25.
 36. Beck-Peccoz P, Persani L. TSH-producing adenomas. In: Jameson JL, DeGroot LJ (eds). *Endocrinology*. 5th ed. Saunders USA: 2006: 324–332. ISBN 9780721603766.
 37. Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D et al. Pituitary tumours: TSH-secreting adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23(5): 597–606. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2009.05.006>>.
 38. Clarke MJ, Erickson D, Castro MR et al. Thyroid-stimulating hormone pituitary adenomas. *J Neurosurg* 2008; 109(1): 17–22. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3171/JNS.2008.109.7.0017>>.
 39. Cooper DS, Wening BM. Hyperthyroidism caused by an ectopic TSH-secreting pituitary tumor. *Thyroid* 1996; 6(4): 337–343.
 40. Glendenning P, Siriwardhana D, Hoad K et al. Thyroxine autoantibody interference is an uncommon cause of inappropriate TSH secretion using the Immulite 2000 assay. *Clin Chim Acta* 2009; 403(1–2): 136–138. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2009.02.002>>.
 41. Tan MJ, Tan F, Hawkins R et al. A hyperthyroid patient with measurable thyroid-stimulating hormone concentration – a trap for the unwary. *Ann Acad Med Singapore* 2006; 35(7): 500–503.
 42. Cartwright D, O'Shea P, Rajanayagam O et al. Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia: A persistent diagnostic challenge. *Clin Chem* 2009; 55(5): 1044–1046. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2008.120303>>.
 43. Slezak R, Lukieniczuk T, Noczynska A et al. A novel p.E311K mutation of thyroid receptor beta gene in resistance to thyroid hormone syndrome, inherited in autosomal recessive trait. *Horm Metab Res* 2012; 44(9): 704–707. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1312666>>.
 44. Dumitrescu AM, Refetoff S. The syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1830(7): 3987–4003. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.08.005>>.
 45. Weiss WR, Refetoff S. Resistance to Thyroid Hormone (RTH) (non TR-RTH). *Hot Thyroidol* 2009; 9: 1–11.
 46. Gurnell M, Halsall DJ, Chatterjee VK. What should be done when thyroid function tests do not make sense? *Clin Endocrinol* 2011; 74(6): 673–678. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04023.x>>.
 47. Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L et al. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocr Rev* 1996; 17(6): 610–638.
 48. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3171/2014.7.JNS1471>>.
 49. Kirkman MA, Jaunmuktane Z, Brandner S et al. Active and silent thyroid-stimulating hormone-expressing pituitary adenomas: presenting symptoms, treatment, outcomes, and recurrence. *World Neurosurg* 2014; 82(6): 1224–1231. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2014.03.031>>.
 50. 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.
 51. Beck-Peccoz P, Persani L. Medical management of thyrotropin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary* 2002; 5(2): 83–88.

MUDr. Jana Ježková, Ph.D.

✉ fjezek@cmail.cz

III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

www.vfn.cz

Doručeno do redakce 30. 8. 2016

Přijato po recenzi 13. 9. 2016