

ТИРЕОТРОПИНОМА: ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ (Клинический случай)

Е.Г. Пржиялковская, Д.О. Газизова, А.Ю. Григорьев, И.А. Воронкова, А.Н. Тюльпаков, Л.Я. Рожинская

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

Е.Г. Пржиялковская – канд. мед. наук, научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ; Д.О. Газизова – аспирант ФГУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ; А.Ю. Григорьев – канд. мед. наук, заведующий отделением нейрохирургии ФГУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ; И.А. Воронкова – аспирант ФГУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ; А.Н. Тюльпаков – доктор мед. наук, заведующий отделением наследственных эндокринопатий ФГУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ; Л.Я. Рожинская – доктор мед. наук, заведующая отделением нейроэндокринологии и остеопатий ФГУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ

Тиреотропинома – одна из редких причин развития тиреотоксикоза. Ошибки в дифференциальной диагностике с другими причинами тиреотоксикоза ведут к необоснованному проведению хирургического вмешательства на щитовидной железе или радиойодтерапии. В статье представлены современные данные об особенностях патогенеза, диагностики, дифференциальной диагностики и лечения ТТГ-секретирующих аденом; описан клинический случай тиреотропиномы у молодой женщины.

Ключевые слова: тиреотропинома, тиреотоксикоз, аденома гипофиза.

Thyrotropin-producing adenoma: diagnostic challenges (Case report)

E. G. Prgjalkovskaja, D. O. Gasisova, A. Yu. Grigoriev, I. A. Voronkova, A. N. Tyulpakov, L. Ya. Rochinskaja

Federal Endocrinological Research Centre, Moscow

Pituitary thyrotropin-producing adenomas (TSH-omas) are rare tumors that cause hyperthyroidism. Failure to recognize this disease may result in dramatic consequences, such as improper thyroid ablation in patients with central hyperthyroidism. This article concerns the current issues of pathogenesis, diagnostics, differential diagnostics and treatment of TSH-omas. It also describes a case study of a young woman with thyrotropin-producing adenoma.

Key words: thyrotropin-producing adenoma, thyrotoxicosis, syndrome of resistance to thyroid hormone.

Введение

Тиреотропинома – редкое заболевание, составляющее около 1–2,8% среди всех аденом гипофиза [16]. Первое клиническое наблюдение центрального гипертиреоза, вызванного ТТГ-секретирующей опухолью гипофиза и подтвержденного высоким содержанием тиреотропного гормона (ТТГ) с помощью биологического метода, относится к 1960 г. [14]. В 1970 г. С.Р. Hamilton и соавт. [13] впервые сообщили о случае тиреотропиномы, подтвержденном с помощью иммунометрического метода. До настоящего времени описано более 300 наблюдений. Благодаря внедрению в клиническую практику высокочувстви-

тельных иммунометрических методов определения ТТГ, а также общедоступности магнитно-резонансной (МРТ) и компьютерной томографии (КТ) частота выявления тиреотропином постоянно растет. Если раньше эти опухоли выявляли на стадии макроаденомы с инвазивным ростом и неблагоприятным послеоперационным прогнозом, то в настоящее время, благодаря более ранней диагностике, ситуация меняется.

Состояния, при которых повышенная либо нормальная секреция ТТГ сочетается с повышенным уровнем свободных фракций T_3 и T_4 , обозначают как синдромы неконтролируемой секреции ТТГ. К ним

Для корреспонденции: Газизова Дарья Олеговна – 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, 11, ФГУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ. Тел. (8-909) 958-40-87; e-mail: daria.gazizova@gmail.com

относят ТТГ-секретирующие аденомы и случаи резистентности к тиреоидным гормонам (ТГ). В последние годы имеются сообщения об ятрогенном тиреотоксикозе вследствие приема препаратов рекомбинантного ТТГ.

Этиология и патогенез

Тиреотрофы составляют 5% клеток передней доли гипофиза. Опухоли, состоящие из этих клеток, практически всегда доброкачественные, в литературе описано всего одно наблюдение опухоли с множественными метастазами [17]; исключительно редко опухоль может быть эктопированной.

Большинство тиреотропином (72%) характеризуются моногормональной секрецией, чаще всего в сочетании с повышением уровня α -субъединицы, которая, как известно, не обладает гормональной активностью и является общей для всех гликопротеиновых гормонов (к ним относят ТТГ, лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и хорионический гонадотропин (ХГ)). Около четверти аденом являются смешанными; наиболее часто встречается сочетание гиперсекреции ТТГ и соматотропного гормона (СТГ) (16%), реже ТТГ и пролактина (10,4%) и очень редко ТТГ и гонадотропных гормонов (1,4%) [6]. На основании данных иммуногистохимических исследований показано, что в клетках тиреотропином в одной секреторной грануле ТТГ может находиться изолированно, в сочетании с α - и/или β -субъединицами или другими гормонами аденома гипофиза [23]. Однако результаты иммуногистохимического исследования далеко не всегда сочетаются с повышенной концентрацией гормонов в крови [10, 20].

Большинство тиреотропином являются макроаденомами (87%). При гистологическом исследовании опухолей часто выявляют выраженный фиброзный компонент и признаки инвазивности [11]. Доказано, что предшествующая тиреоидэктомия либо радиойодтерапия приводит к более агрессивному росту опухоли. P. Beck-Peccos и L. Persani [6] обобщили данные 253 пациентов и установили, что макроаденомы с инвазивным ростом встречались у 49% пациентов с предшествующим радикальным удалением ЩЖ против 27% случаев с сохранной ЩЖ. Микроаденомы и эндоселлярные макроаденомы достоверно чаще встречались во 2-й группе [6].

Экспрессия рецепторов к дофамину и тиреотропин-рилизинг-гормону (ТРГ) может сильно варьировать. Рецепторы к соматостатину встречаются в большинстве случаев тиреотропином — на этом основано лечение аналогами соматостатина. Много работ посвящено поиску причины потери чувствительности тиреотропином к подавляющему влиянию

ТГ. Частично это можно объяснить соматическими мутациями, а также aberrantным альтернативным сплайсингом гена β -изоформы рецептора ТГ [2, 3]. Помимо этого, в опухолевых клетках выявлены нарушения экспрессии и функционирования фермента 5'-дейодиназы [4, 22].

Клиническая картина

ТТГ-секретирующие аденомы встречаются в любом возрасте, наиболее часто у лиц в возрасте 30–60 лет, при этом с одинаковой частотой у мужчин и женщин. У большинства больных нарушение функции щитовидной железы (ЩЖ) в течение длительного времени расценивается как болезнь Грейвса (БГ), что более чем у трети пациентов приводит к проведению тиреоидэктомии либо радиойодтерапии [6]. Выраженность симптомов тиреотоксикоза далеко не всегда соответствует уровню свободных фракций ТГ в крови. Более того, встречаются случаи эутиреоза у пациентов с тиреотропиномой, не получающих лечения [24]. У некоторых пациентов в клинической картине заболевания на первый план выступают проявления акромегалии либо гиперпролактинемии. Это подчеркивает необходимость измерения ТТГ и свободных фракций ТГ у всех пациентов с аденомами гипофиза. Осложнения тиреотоксикоза, такие как фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, встречаются в 25% случаев.

Диффузное увеличение ЩЖ наблюдается практически у всех пациентов даже после субтотальной резекции в анамнезе. Известно несколько случаев сочетания тиреотропиномы с многоузловым зобом, высокодифференцированным раком ЩЖ и БГ. Односторонний экзофтальм вследствие инвазии опухоли в орбиту был описан у 3 пациентов, в то время как двухсторонняя эндокринная офтальмопатия, ассоциированная с БГ, — у 5 больных [5].

Как и другие опухоли гипофиза, ТТГ-продуцирующая аденома может приводить к развитию частичного гипопитуитаризма. Такие неврологические симптомы опухолевого роста, как сужение поля зрения и головная боль, встречаются в 40 и 20% случаев соответственно [6].

Не следует забывать о том, что тиреотропинома может встречаться в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН-1) и синдрома Маккьюна—Олбрайта.

Диагностика и дифференциальная диагностика

Диагностическими критериями тиреотропиномы являются повышение уровня ТГ в сочетании с повышенной либо нормальной концентрацией ТТГ, наличие аденомы гипофиза при проведении

МРТ либо КТ. Важно исследовать именно свободные фракции ТГ, что исключает влияние различных состояний, приводящих к повышению концентрации тироксинсвязывающих белков, а также лабораторные артефакты, связанные с образованием аутоантител к ТТГ и ТГ. В отличие от тиреотропиномы при ТТГ-независимом тиреотоксикозе выявляется сниженный уровень ТТГ. Кроме того, при БГ определяется повышенный уровень антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ).

Установить диагноз “ТТГ-секретирующая аденома” трудно у пациентов, получающих заместительную терапию после предшествующей тиреоидэктомии или радиоiodтерапии. В этих случаях диагноз “нераспознанная тиреотропинома” можно предположить, если на фоне полной заместительной дозы левотироксина ТТГ остается повышенным.

По данным P. Beck-Peccos и L. Persani [6], у 34% больных с тиреотропиномой и интактной ЩЖ и у 11% с предшествующей тиреоидэктомией или радиоiodтерапией уровень ТТГ был в пределах нормы, тогда как уровень свободных фракций ТГ был повышен у всех пациентов. Это связано с различной биологической активностью секретируемого тиреотропиномой ТТГ, которая может быть повышенной, сниженной либо равной таковой в контрольной группе [11]. Внутри опухолевой клетки происходят посттрансляционные изменения ТТГ, которые приводят к изменению его свойств. Более того, тиреотропинома, как правило, резистентна к повышенному уровню ТГ, но обладает повышенной чувствительностью к снижению их количеству, что объясняет очень высокую секрецию ТТГ и более агрессивный рост опухоли после проведения тиреоидэктомии, радиоiodтерапии и назначения тиреостатиков.

Другим лабораторным проявлением опухолевой секреции является повышенный уровень α -субъединицы, который выявляют в $\frac{2}{3}$ наблюдений. В 80% случаев соотношение α -субъединица ТТГ превышает 1. Это соотношение вычисляют, используя формулу: концентрация α -субъединицы в крови (мг/л), деленная на концентрацию ТТГ (мЕд/л) и умноженная на 10. Было показано, что очень высокий уровень α -субъединицы либо резкое и значительное падение секреции ТТГ и α -субъединицы может быть маркером снижения степени дифференцировки опухоли, более агрессивного ее роста [17]. В сложных диагностических случаях показано проведение функциональных проб. К стимуляционным тестам относится проба с ТРГ. В 83% случаев у пациентов с тиреотропиномой отсутствует ответ на введение ТРГ.

Проба подавления трийодтиронином (проба Вернера) основана на способности ТГ по принципу

отрицательной обратной связи угнетать секрецию ТТГ у здоровых людей. Пациент принимает 80–100 мкг трийодтиронина в течение 8–10 дней. При наличии тиреотропиномы не происходит подавления секреции ТТГ. Данный тест является самым чувствительным и специфичным для диагностики тиреотропиномы у пациентов с радиоiodтерапией или тиреоидэктомией в анамнезе [6]. Проба противопоказана пожилым людям, а также лицам с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Алгоритм диагностики включает обязательное проведение КТ либо МРТ головного мозга. Супраселлярный рост либо инвазия в кавернозные синусы различной степени наблюдается в 72% наблюдений, в то время как микроаденомы встречаются всего у 13% больных. При тиреотропиномах отсутствует корреляция между уровнем ТТГ в крови и размером опухоли [18].

Наибольшие трудности представляет дифференциальная диагностика тиреотропином с синдромом резистентности к тиреоидным гормонам (СРТГ). Для данного состояния также характерно повышение концентрации св. Т₄, св. Т₃ в сочетании с повышенной либо нормальной концентрацией ТТГ.

СРТГ характеризуется сниженной чувствительностью периферических тканей к действию ТГ, несмотря на их повышенную концентрацию в крови. У 80% больных СРТГ является наследственным заболеванием, передающимся по аутосомно-доминантному типу, обусловленным наличием мутации в гене, кодирующем β -тип рецептора к ТГ. В 20% наблюдений СРТГ возникает вследствие спорадических мутаций. В зависимости от степени резистентности гипофиза и других органов к ТГ различают периферическую и центральную формы синдрома. Обе формы могут быть проявлением одной и той же мутации в зависимости от степени фенотипической пенетрантности. Центральная форма характеризуется преимущественно резистентностью гипофиза к действию ТГ, в подавляющем большинстве случаев она сочетается с печеночной резистентностью. Проявления периферической формы СРТГ в каждом случае индивидуальны.

Достоверных различий по возрасту, полу, концентрации ТТГ и свободных фракций ТГ в крови у пациентов с тиреотропиномой и СРТГ не обнаружено [6]. Выявление аденомы гипофиза при МРТ либо КТ и наличие признаков гиперсекреции других гормонов аденогипофиза, симптомов сдавления окружающих структур (головная боль, зрительные нарушения) подтверждают о наличии тиреотропиномы. Однако возможно сочетание гормонально неактивной аденомы гипофиза и СРТГ. Случаев семейной формы ТТГ-секретирующей аденомы не зафиксировано, поэтому

повышение концентрации ТГ в сочетании с повышенной либо нормальной концентрацией ТТГ у одного из родственников подтверждает наличие СРТГ.

Определенную значимость в дифференциальной диагностике может иметь определение параметров периферического действия ТГ. К ним относятся: уровень основного обмена, время рефлекса ахиллова сухожилия, а также такие лабораторные маркеры, как уровень глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), холестерина, ангиотензин-превращающего фермента, остеокальцина, С-концевого телопептида коллагена 1-го типа (СТх) и т. д. [7, 19, 21]. Наиболее информативно определение ГСПГ. У всех больных с тиреотоксикозом, в том числе и при тиреотропиномах, наблюдается увеличение секреции печенью ГСПГ, в то время как при СРТГ концентрация ГСПГ находится в пределах референсных значений [6]. Уровень СТх у пациентов с тиреотропиномами в большинстве случаев повышен, а концентрация общего холестерина снижена по сравнению с данными показателями при СРТГ [9, 19].

В сложных диагностических случаях показано проведение генетического исследования на наличие мутаций в генах, кодирующих β -рецептор тиреоидных гормонов.

Лечение

Целью лечения при наличии ТТГ-секретирующей аденомы является удаление опухоли и восстановление эутиреоза. Методом выбора считают хирургическое лечение. В зависимости от размеров и наличия инвазии выполняется эндоскопическая трансназальная либо транскраниальная аденомэктомия. Для тиреотропином характерно наличие участков фиброза в опухоли, что наряду с инвазией в окружающие структуры может препятствовать радикальному удалению аденомы. Перед проведением оперативного вмешательства необходимо достигнуть эутиреоидного состояния с помощью назначения аналогов соматостатина, тиреостатиков либо β -адреноблокаторов.

При наличии противопоказаний к оперативному лечению или отказе пациента возможно проведение радиотерапии (доза не менее 45 Гр фракциями по 2 Гр либо “гамма-нож” доза от 10 до 25 Гр одномоментно) с последующим назначением аналогов соматостатина. Хирургическое лечение само по себе либо в сочетании с лучевой терапией приводит к радикальному удалению опухоли и достижению эутиреоза у трети пациентов. Стойкого эутиреоза при наличии остаточной опухолевой ткани удается добиться еще у трети пациентов с помощью консервативной терапии.

Наиболее эффективным медикаментозным лечением ТТГ-секретирующих аденом гипофиза явля-

ется терапия аналогами соматостатина. Для обнаружения в опухоли рецепторов к соматостатину используют однофотонную эмиссионную томографию с ^{111}In -пентетреотидом [15]. По данным Р. Векс-Рессос и L. Persani [6], назначение октреотида привело к нормализации показателей ТТГ, св. T_4 , св. T_3 у 95% пациентов. Однако уменьшения размеров опухоли удалось добиться лишь у 51% больных, улучшения зрения – у 75%. У ряда пациентов с изначально нормальным ТТГ на фоне лечения уровень его не менялся, но снижалась его биологическая активность [8].

Наиболее чувствительным методом оценки эффективности проведенного лечения является проба угнетения с трийодтиронином (T_3). Только полное подавление секреции ТТГ в ходе пробы свидетельствует о радикальности лечения [6]. Всестороннее обследование (на наличие клиники тиреотоксикоза, симптомов сдавления, гормональный статус, проба с T_3) рекомендуется проводить 2–3 раза в течение первого года после операции, далее – 1 раз в год; МРТ выполнять один раз в 2–3 года либо при возникновении клинических или лабораторных признаков опухолевого роста.

Трудности диагностического поиска и проведения лечения отражены в описании клинического случая тиреотропиномы у молодой женщины.

Большая Б., 32 года, жительница Московской области, обратилась в июле 2009 г. в консультативно-диагностическое отделение ФГУ ЭНЦ с жалобами на учащенное сердцебиение, потерю веса (14 кг за последние 7 лет). При сборе анамнеза выяснилось, что считает себя больной с 2000 г., когда появилась тахикардия, обследована по месту жительства – патологии не выявлено: ТТГ 1,8 мЕд/л (0,4–4,0), объем ЩЖ 15,6 мл. Повторно функция и структура ЩЖ была оценена в 2003 г.: выявлено увеличение ЩЖ до 19,72 мл; повышение уровня св. T_4 до 26,8 пмоль/л (при норме до 23 пмоль/л) при нормальном значении ТТГ (2,6 мЕд/л). При последующем обследовании в мае 2009 г. отмечена отрицательная динамика размера ЩЖ (28,5 мл); высокие концентрации ТГ (общ. T_3 4,6 нмоль/л (норма от 1,0 до 3,14), общ. T_4 174 нмоль/л (норма от 71 до 142)); уровень ТТГ сохранялся в пределах нормальных значений (3,19 мЕд/л); повышения уровня антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и тиреоглобулину (АТ-ТГ) выявлено не было.

При осмотре: рост – 170 см, масса тела – 69 кг, ИМТ – 23,8 кг/м². Клинических проявлений акромегалии, гиперпролактинемии, гиперкортицизма нет. Кожные покровы обычной окраски, умеренной влажности. Артериальное давление – 110/85 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 120 уд/мин. ЩЖ при пальпации увеличена, плотноэластической консистенции, подвижна, безбо-

лезненна, узловых образований нет. Глазные симптомы отрицательные. Тремор пальцев рук. Пациентке был выставлен предварительный диагноз “диффузный токсический зоб? ТТГ-зависимый тиреотоксикоз?”, назначено дополнительное обследование. С целью купирования тахикардии был рекомендован прием небилет 2,5 мг 1 раз в сутки утром.

По результатам проведенного в ФГУ ЭНЦ обследования подтверждены высокие уровни ТГ (св. T_4 28,0 пмоль/л (норма до 20,0), св. T_3 13,7 пмоль/л (норма до 5,5)) при нормальной концентрации ТТГ 3,419 мМЕ/л (норма до 3,5); АТ-рТТГ составляли менее 0,300 МЕ/л (норма от 0 до 1,75), другие показатели гипофизарной функции (СТГ, инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1), ФСГ, ЛГ, пролактин) – в пределах нормы. При ЕРВ ЩЖ подтверждено наличие диффузного увеличения объема до 30,1 мл. По результатам проведенной сцинтиграфии с ^{99m}Tc -пертехнетатом выявлен повышенный захват радиофармпрепарата. При МРТ головного мозга в левой части гипофиза определено образование овальной формы, неоднородной структуры с кистозным компонентом размерами 6 x 12 x 9 мм, расцененное как аденома гипофиза.

Полученные данные (нормальный уровень ТТГ и отрицательные антитела к рецептору ТТГ) исключали диагноз “диффузный токсический зоб”. В качестве наиболее вероятного диагноза рассматривалась ТТГ-продуцирующая аденома гипофиза, однако настораживала скудная клиническая картина тиреотоксикоза, более свойственная СРТГ (отсутствие изменений при денситометрии и эхокардиографии (Эхо-КГ)). При подробном расспросе выяснилось, что у отца пациентки имелось нарушение ритма сердца. С целью исключения СРТГ нами было предложено гормональное обследование родственников, и в первую очередь отца пациентки, от которого она отказалась. Учитывая возможность сочетания СРТГ с инциденталомой гипофиза, с целью оценки параметров периферического действия ТГ было проведено дополнительное биохимическое обследование. Концентрации общего холестерина, щелочной фосфатазы, остеокальцина, СТх находились в пределах нормы. Однако было выявлено значительное повышение уровня глобулина, связывающего половые гормоны, – более 200,0 нмоль/л (при норме до 110,0), что более свойственно пациентам с ТТГ-продуцирующей аденомой. Диагноз СРТГ был исключен с помощью генетического исследования гена кодирующего β -рецептор тиреоидных гормонов, расположенного на 3-й хромосоме, в ходе которого мутаций обнаружено не было. Генетическое исследование проводилось в отделении наследственных эндокринопатий ФГУ ЭНЦ.

После подтверждения диагноза “тиреотропинома” в качестве метода выбора пациентке рекомендовано оперативное лечение – трансназальная транссфеноидальная аденомэктомия. В целях подготовки к хирургическому лечению для достижения эутиреоза в течение 2 мес про-

водилась терапия тиреостатиками (мерказолил 30 мг/сут) без эффекта. В дальнейшем тиреостатики были отменены, назначены аналоги соматостатина: на фоне введения сандостатина короткого действия в дозе 300 мг/сут в течение 12 дней постепенно самочувствие пациентки улучшилось (уменьшилась тахикардия до 65 уд/мин), нормализовался уровень св. T_3 (до 5,1 пмоль/л), значительно снизился уровень св. T_4 (с 37,4 до 23,9), а также отмечалось снижение ТТГ до 1,9 мМЕ/л. Для достижения полной нормализации ТГ доза сандостатина короткого действия была увеличена до 600 мг/сут, к терапии добавлен достинекс 0,5 мг ежедневно, пропицил 300 мг/сут, на фоне чего в течение 4 дней достигнут эутиреоз.

В декабре 2010 г. было проведено хирургическое вмешательство трансназальным доступом. Согласно протоколу операции опухолевидная ткань имела плотную консистенцию, инфильтративно прорастала ткань гипофиза, вплоть до стебля, в связи с чем была проведена гипофизэктомия вместе с опухолью.

Удаленный материал был исследован с помощью рутинного гистологического и иммуногистохимического методов. Диагноз “тиреотропинома” был подтвержден при световой микроскопии (заключение “аденома гипофиза”) и положительной иммуногистохимической реакцией на ТТГ. Помимо этого, при проведении иммуногистохимического исследования выявлено: клетки аденомы экспрессируют пролактин, рецепторы соматостатина 1-го и 2-го подтипов, дофамина 2-го типа и эстрогена альфа. Экспрессии СТГ, рецепторов соматостатина 3–5-го подтипов не выявлено; экспрессия Ki-67 (клон MIB1) не обнаружена.

В раннем послеоперационном периоде развилась клиническая картина вторичной надпочечниковой недостаточности, подтвержденная результатами гормональных исследований. Также в первые 2 сут отмечались признаки несахарного диабета, далее диурез нормализовался, и препарат был отменен. Через 20 дней после оперативного вмешательства вновь развились клинические признаки несахарного диабета. По данным гормонального анализа крови: св. T_4 7,5 пмоль/л (норма от 9,0 до 20,0), АКТГ 5 пг/мл, ФСГ 0,27 мЕд/л (2,8–11,3 мЕд/мл), ЛГ 0,12 мЕд/мл (1,1–11,6 мЕд/мл), пролактин 12,6 мЕд/л (109–557 мЕд/мл). Диагностирован пангипопитуитаризм. Назначена заместительная терапия: эутирокс 50 мкг/сут, кортизона ацетат 12,5 мг утром, 6,25 мг после обеда, минирин 0,1 мг/сут.

Заключение

Представленный случай подтверждает необходимость проведения более тщательного и полного обследования пациентов при выявлении повышенного уровня ТГ в сочетании с нормальным уровнем ТТГ. У всех пациентов с инциденталомой гипофиза необходимо исследование не только концентрации ТТГ, но и св. T_4 и св. T_3 .

Список литературы

1. *Кадашев Б.А., Астафьева Л.И.* Аденомы гипофиза. Тверь, 2007. С. 152–155.
2. *Ando S., Sarlis N.J., Krishan J.* et al. Abberant alternative splicing of thy-roid hormone receptor in a TSH-secreting pituitary tumor is a mechanism for hormone resistance // *Mol. Endocr.* 2001. V. 15. P. 1529.
3. *Ando S., Sarlis N.J., Oldfield E.H., Yen P.M.* Somatic mutation of TRbeta can cause a defect in negative regulation of TSH in a TSH-secreting pituitary tumor // *J. Clin. Endocr. Met.* 2001. V. 86. P. 5572.
4. *Baur A., Buchfelder M., Kohrle J.* Expression of 5'-deiodinase enzymes in normal pituitaries and in various human pituitary adenomas // *Eur. J. Endocr.* 2002. V. 147. P. 263.
5. *Beck-Peccos P., Brueker-Davis F., Persani L.* et al. Thyrotropin-secreting pituitary tumors // *Endocr. Rev.* 1996. V. 17. P. 610.
6. *Beck-Peccoz P., Persani L.* TSH-induced hyperthyroidism caused by a pituitary tumor. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2006. V. 2 (9). P. 524–528.
7. *Beck-Peccos P., Roncoroni R., Mariotti S.* et al. Sex hormone-binding globulin measurement in patients with inappropriate secretion of thyrotropin (1ST): evidence against selective pituitary thyroid hormone resistance in non-neoplastic 1ST // *J. Clin. Endocr. Met.* 1990. V. 71. P. 19.
8. *Chanson P., Weintraub B.D., Harris A.G.* Octreotide therapy for thyroid stimulating hormone-secreting pituitary adenomas: A follow up of 52 patients // *Ann. Intern. Med.* 1993. V. 119. P. 236.
9. *Chatterjee V.K.K., Clifton-Bright R.J., Gurnell M.* Thyroid hormone resistance. In: Jameson JL, ed: *Contemporary Endocrinology: Hormone Resistance Syndromes.* Totowa. Humana Press, 1999. P. 145–153
10. *Dong Q., Brucker-Davis F., Weintraub B.D.* et al. Screening of candidate oncogenes in human thyrotropin tumors: absence of activating mutations of the *Gall, Gas,* or thyrotropin-releasing hormone receptor genes // *J. Clin. Endocr. Met.* 1996. V. 81. P. 1134.
11. *Gesundheit N., Petrick P., Nissim M.* et al. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: clinical and biochemical heterogeneity // *An. Intern. Med.* 1989. V. 111. P. 827.
12. *Ghannam N.N., Hammami M.M., Muttair Z.* et al. Primary hypothyroidism – associated TSH-secreting pituitary adenoma/hyperplasia presenting as a bleed-ing nasal mass and extremely elevated TSH level // *J. Endocr. Invest.* 1999. V. 22. P. 419.
13. *Hamilton C., Adams L.C., Maloof F.* Hyperthyroidism due to thyrotropin-producing pituitary chromophobe adenoma // *N. Engl. J. Med.* 1970. V. 283. P. 1077.
14. *Jailer J.W., Holub D.A.* Remission of Graves' disease following radiother-apy of a pituitary neoplasm // *Am. J. Med.* 1960. V. 28. P. 497.
15. *Losa M., Magnani P., Mortini P.* et al. Indium-111 pentetreotide single-photon emission tomography in patients with TSH-secreting pituitary adenomas: correlation with the effect of a single administration of octreotide on serum TSH levels // *Eur. J. Nucl. Med.* 1997. V. 24. P. 728.
16. *Mindermann T., Wilson C.B.* Thyrotropin-producing pituitary adenomas // *J. Neurosurg.* 1993. V. 79. P. 521.
17. *Mixon A.J., Friedman T.C., David A.K.* et al. Thyrotropin-secreting pituitary carcinoma // *J. Clin. Endocr. Met.* 1993. V. 76. P. 529.
18. *Nabarro J.D.N.* Acromegaly // *Clin. Endocr.* 1987. V. 26. P. 481.
19. *Persani L., Prezati D., Matthews C.H.* et al. Serum levels of carboxyterminal cross-linked telopeptide of type I collagen (ICTP) in the differential diagnosis of the syndromes of inappropriate secretion of TSH // *Clin. Endocr.* 1997. V. 47. P. 207.
20. *Sanno N., Teramoto A., Matsuno A.* et al. Clinical and immunohisto-chemical studies on TSH-secreting pituitary adenoma: its multihormonality and expression of Pit-1 // *Mod. Pathol.* 1994. V. 7. P. 893.
21. *Smallridge R.C.* Metabolic, physiologic and clinical indexes of thyroid function. *Werner and Ingbar's The Thyroid.* 7th ed. Philadelphia: Lippincott, 1996. P. 397.
22. *Tannahill L.A., Visser T.J., McCabe C.J.* et al. Disregulation of iodothyronine deiodinase enzyme expression and function in human pituitary tumors // *Clin. Endocr.* 2002. V. 56. P. 735.
23. *Terzolo M., Orlandi F., Bassetti M.* et al. Hyperthyroidism due to a pituitary adenoma composed of two different cell types, one secreting alpha-subunit alone and another cosecreting alpha-subunit and thyrotropin // *J. Clin. Endocr. Met.* 1991. V. 72. P. 415.
24. *Yamakita N., Ikeda T., Murai T.* et al. Thyrotropin-producing pituitary adenoma discovered as a pituitary incidentaloma. *Intern. Med.* 1995. V. 34 (11). P. 1055–1060.