Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo
Copyright ® 2014 por la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo
Vol 51 • Nº 3

CASO CLÍNICO

Adenoma hipofisario productor de TSH (tirotropinoma): presentación de cinco casos

TSH Secreting Pituitary Adenoma (Thyrotropinoma): Five Case Reports

Pignatta A, Danilowicz K, Manavela M, Loto M, González Abbati S, Toloza C, Fazio L.

Servicio de Endocrinología, Hospital Interzonal San Juan Bautista, San Fernando del Valle de Catamarca; Servicio de Endocrinología, Hospital Británico; y División Neurocirugía y Endocrinología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", CABA, Argentina

RESUMEN

El tirotropinoma es el adenoma hipofisario menos frecuente (< 2 %). Debido a su infrecuencia, describimos 5 casos.

Caso 1: Varón de 23 años, presentó fibrilación auricular aguda. El perfil tiroideo mostró: TSH: 4,2 uUI/ml (0,3-4), T4: 14,8 ug/dl (4,5-12,5), T4L: 2,2 ng/dl (0,8-1,9),T3: 170 ng/dl (80-180), T3L: 7,8 pg/ml (1,8-4,6) y test de TRH-TSH plano. La resonancia nuclear magnética (RNM) de cerebro reveló un macroadenoma. Se inició tratamiento con metimazol sin lograr respuesta apropiada. Luego comenzó tratamiento con octreótido-Lar logrando el eutiroidismo. Fue intervenido por vía trans-esfenoidal (TE), confirmándose por inmunohistoquímica (IHQ) adenoma (+) para TSH. A los 7 días luego de la cirugía la TSH se constató suprimida. Cinco años después se encuentra en remisión.

Caso 2: Mujer de 41 años, consultó por hipertiroidismo bioquímico e hipertensión arterial (HTA). La evaluación hormonal mostró: TSH: 3,21 uUI/ml (0,4-4), T4: 16,9 ug/dl (4,5-10,9), T4L: 2,2 ng/dl (0,8-1,5), T3: 245 ng/dl (60-180) y test de TRH-TSH plano. La RNM evidenció un microadenoma de 2 mm. La terapia con cabergolina no modificó las hormonas tiroideas. El tumor mostró crecimiento progresivo (10,8 mm a los 2 años). Se operó por vía TE y el tumor fue (+) en la IHQ para TSH y GH. Luego de la cirugía presentó TSH suprimida por 15 días. Actualmente lleva un año y medio libre de enfermedad.

Caso 3: Hombre de 53 años consultó por disminución de la libido, impotencia sexual y aumento de peso. El laboratorio reveló: TSH: 9,1 uUI/ml, T4L: 1,79 ng/dl (0,9-1,8), T3: 164 ng/dl (40-181). En la RNM se halló un macroadenoma. Se realizó cirugía TE, el adenoma fue (+) para TSH y GH en la IHQ. Evolucionó con hipotiroidismo primario.

Caso 4: Mujer de 36 años consultó por hipertiroidismo. El perfil tiroideo reveló: TSH: 3,76 uUI/ml (0,4-4), T4: 13,2 ug/dl (4-12), T4L: 2,3 ng/dl (0,9-1,7), T3: 247 ng/dl (70-200) y test TRH-TSH plano. La RNM evidenció un adenoma de 10 mm. Se intervino por vía TE. La IHQ fue (+) para TSH y GH. Evolucionó con TSH suprimida hasta los 15 días y el último perfil tiroideo a los 8 años fue normal.

Caso 5: Hombre de 49 años consultó por disminución de la libido y cefaleas ocasionales. El laboratorio mostró: TSH: 14,4 uUI/ml (0,3-4,9), T4: 14,8 ug/dl (4,5-12), T4L: 4,1 ng/dl (0,8-1,5). La RNM mostró un macroadenoma invasivo. Inició tratamiento con octreótido-Lar y se perdió en el seguimiento.

Conclusiones: Presentamos estos casos debido a su baja prevalencia. Destacamos que la presentación clínica fue variable. En los casos oligosintomáticos para hipertiroidismo, podría especularse con una secreción TSH tumoral con menor actividad biológica. Los cinco pacientes presentaron TSH no suprimida. Tres, tuvieron macrodenoma al momento del diagnóstico. En tres casos se constató TSH suprimida a la semana de la cirugía pudiendo considerar este dato como un criterio de curación. Los cuatro pacientes operados curaron con la cirugía. **Rev Argent Endocrinol Metab 51:141-150, 2014**

Los autores declaran no poseer conflictos de interés

Palabras clave: tirotropinoma, adenoma hipofisario

Recibido: 09-12-2013 Aceptado: 05-03-2014

Correspondencia: Analía Pignatta - Barrio Círculo Médico, Carlos Malbrán 420, San Fernando del Valle de Catamarca. 4700, Argentina
Celular: 383-154592509 - e-mail: analiapignatta@yahoo.com.a

ABSTRACT

Thyrotropinomas are the less frequent adenomas (< 2 %). Because of their infrequency, we report 5 cases.
Case 1: 23-year-old man, with sudden atrial fibrillation. The hormonal profile showed: TSH: 4.2 uIU/ml (0.3-4), T4: 14.8 ug/dl (4.5-12.5), FT4: 2.2 ng/dl (0.8-1.9), T3: 170 ng/dl (80-180), FT3: 7.8 pg/ml (1.8-4.6) and flat TRH test. MRI revealed a macroadenoma. Therapy with metimazol was initiated, without response. Subsequently, treatment with octreotide-Lar was started and euthyroidism was reached. He underwent transsphenoidal surgery. Immunohistochemistry was positive for TSH. One week after surgery, TSH was suppressed. He has been free of disease for the last 5 years.
Case 2: 41-year-old woman with biochemical hyperthyroidism and hypertension. Labs showed: TSH: 3.21 uIU/ml (0.4-4), T4: 16.9 ug/dl (4.5-10.9), FT4: 2.2 ng/dl (0.8-1.5), T3: 245 ng/dl (60-180) and flat TRH test. On MRI a microadenoma of 2 mm was diagnosed. Therapy with cabergoline did not normalize thyroid hormones. The tumor grew to 10.8 mm after 2 years. Transsphenoidal surgery was performed. Immunohistochemical staining was positive for TSH and GH. She evolved with suppressed TSH for 15 days. She has been free of disease for the last 18 months.
Case 3: 53-year-old man, with loss of libido, sexual impotence and weight gain. Laboratory tests revealed: TSH: 9.1 uIU/ml, FT4: 1.79 ng/dl (0.9-1.8), T3: 164 ng/dl (40-181). MRI showed a macroadenoma. Transsphenoidal surgery was performed, the adenoma was positive for TSH and GH. The patient evolved with primary hypothyroidism.
Case 4: 36-year-old woman who presented with hyperthyroidism. The thyroid profile revealed: TSH: 3.76 uIU/ml (0.4-4), T4: 13.2 ug/dl (4-12), FT4: 2.3 ng/dl (0.9-1.7), T3: 247 ng/dl (70-200) and TRH test was flat. MRI showed an adenoma of 10 mm. She underwent transsphenoidal surgery. Immunohistochemical staining was positive for TSH and GH. She evolved with suppressed TSH for 15 days. She has been free of disease for the last 8 years.
Case 5: 49-year-old man, with decreased libido and occasional headaches. The hormonal evaluation revealed: TSH: 14.4 uIU/ml (0.3-4.9), T4: 14.8 ug/dl (4.5-12), T4L: 4.1 ng/dl (0.8-1.5). On MRI an invasive macroadenoma was found. Therapy with octreotide-Lar was started and he was lost to follow-up.
Conclusions: We report these cases because of their low prevalence. We emphasize that clinical presentation was variable. We can speculate on the secretion of a less biologically active TSH for cases with no symptoms of hyperthyroidism. Five out of five (5/5) showed non-suppressed TSH, 3/5 presented a macrodenoma at initial diagnosis, 3/5 showed TSH suppression one week after surgery, which might be considered as a criteria of cure. Four out of four patients operated on were cured. **Rev Argent Endocrinol Metab 51:141-150, 2014**

No financial conflicts of interest exist.

Key words: thyrotropinoma, pituitary adenoma

INTRODUCCIÓN

Los tirotropinomas son los adenomas hipofisarios menos frecuentes (< 2 %)[1]. El diagnóstico y manejo de estos tumores evolucionó en las últimas décadas debido al desarrollo de los métodos ultrasensibles para medir TSH, el avance en los estudios por imágenes hipofisarios y la disponibilidad de los análogos de la somatostatina (AS)[2]. Estos tumores secretan TSH en forma autónoma y se manifiestan clínicamente con hipertiroidismo y bocio, pudiendo coexistir signos y síntomas por efecto de masa y/o hipopituitarismo. La TSH se encuentra típicamente no suprimida. Simultáneamente, la mayoría también secretan subunidad α de hormonas glicoproteicas[3]. Aproximadamente un 25 % de ellos cosecretan otras hormonas hipofisarias, principalmente GH y PRL[4].

La mayoría son macroadenomas y pueden adquirir gran tamaño en pacientes con ablación o cirugía tiroidea[5].

La cirugía es el tratamiento de elección, con una tasa curativa entre 35-58 %[2,4,6]. La radioterapia es útil cuando hay contraindicación quirúrgica, o en casos de resección incompleta. Los AS son efectivos en el control del hipertirodismo en el 65-73 % de los pacientes[2,4,7].

Presentamos 5 pacientes con tumor secretor de TSH pertenecientes a 3 centros distintos de la República Argentina y analizamos sus características clínicas, hallazgos de laboratorio, diagnóstico radiológico y tratamiento.

Caso 1

Un hombre de 23 años consultó por fibrilación auricular aguda, que fue revertida con amiodarona

endovenosa. En la consulta endocrinológica negó síntomas de hipertiroidismo. Al examen físico se encontró una frecuencia cardíaca de 100 latidos por minuto y un bocio leve. El estudio hormonal mostró hipertiroidismo con TSH levemente elevada: TSH: 4,2 uUI/ml (0,3-4), T4: 14,8 ug/dl (4,5-12,5), T4L: 2,2 ng/dl (0,8-1,9), T3: 170 ng/dl (80-180), T3L: 7,8 pg/ml (1,8-4,6) y ATPO (-). El test TRH-TSH fue plano (TSH basal: 3,4, 25': 4,2). La ecografía tiroidea fue concordante con bocio difuso leve con un lóbulo derecho de 45 × 17 × 19 mm, lóbulo izquierdo de 40 × 20 × 19 mm, istmo de 5 mm, homogéneos. La RNM reveló un macroadenoma de 3 × 2 × 2 cm con extensión supraselar (Fig. 1), y el campo visual evidenció una cuadrantopsia bitemporal. El resto de la función hipofisaria fue normal: FSH: 2,04 uUI/ml (0,7-11,1), LH: 2,8 uUI/ml (0,8-7,6), testosterona total: 537 ng/dl (286-1511), PRL: 9,2 ng/ml (2,5-17), ACTH: 5,4 pg/ml (0-46), cortisol: 15,3 ug/dl (5-25), IGF1: 175ng/ml (115-358), como así también la SHBG: 23 nmol/l (13-71). Se inició tratamiento con metimazol a dosis creciente hasta llegar a 40 mg/día sin lograr respuesta bioquímica. Posteriormente, comenzó tratamiento con octreótido-Lar intramuscular 20 mg cada 28 días, logrando el eutiroidismo luego del primer mes. A los 2 meses fue intervenido por vía TE. El estudio patológico mostró una proliferación de células neoplásicas pequeñas con citoplasma eosinófilo y leve pleomorfismo nuclear en patrón difuso. En la IHQ se halló positividad para TSH en un 60 % moderada a intensa, con un Ki 67: 1 %. Siete días después de la cirugía, el perfil tiroideo mostró TSH suprimida con T3 baja y T4L en el límite inferior (TSH: < 0,05 uUI/ml, T4: 6,1 ug/dl, T4L: 0,8 ng/dl y T3: 43 ng/dl). A los 30 días los valores se normalizaron. Actualmente, lleva 5 años de seguimiento y se encuentra libre de enfermedad.

Caso 2

Una mujer de 41 años consultó por HTA diastólica e hipertiroidismo bioquímico luego de unos meses de inicio de tratamiento con anticonceptivos orales (ACO). El perfil tiroideo bajo ACO mostró hipertiroidismo con TSH normal: TSH: 2,7 uUI/ml (0,4-4), T4L: 1,69 ng/dl (0,8-1,5) y T3: 221 ng/dl (60-180). Un segundo laboratorio sin ACO fue similar: TSH: 3,21 uUI/ml, T4L: 2,2 ng/dl, T4: 16,9 ug/dl (4,5-10,9) y T3: 245 ng/dl. El test TRH-TSH fue plano (TSH basal: 4,2, 25': 4,5), y los TRAB y ATPO negativos. Al examen físico se encontró bocio leve sin signos de hipertiroidismo. El resto de la valoración hipofisaria fue normal: ACTH: 10,1 pg/ml (7,2-63,3), cortisol: 15,8 ug/dl (7-25), IGF1: 147 ng/ml (109-307), mientras que SHBG y βCLaps se encontraron elevados: 132 nmol/l (16-120) y 630 pg/ml (135-305) respectivamente. La ecografía tiroidea mostró bocio difuso leve. El centellograma mostró captación difusa heterogénea con valores aumentados: basal: 6 %, 24 h: 37 %, y 48 h: 38 %. La RNM informó una imagen hipointensa de 2,5 × 2,9 mm sugestiva de microadenoma (Fig. 2A). Ante la falta de síntomas se tomó una conducta expectante. La presión arterial se trató con propranolol. Luego de 1 año la imagen hipofisaria aumentó a 4 mm. Debido a las dificultades para acceder a los AS, inició tratamiento con cabergolina 1,5 mg/semana, pero el laboratorio no cambió y la lesión hipofisaria creció progresivamente: 7 mm a los 20 meses y 10,8 × 8,5 mm a los 27 meses (Fig. 2B). La paciente fue operada por vía TE. La anatomía patológica informó un adenoma hipofisario con IHQ (+) para TSH y GH. A los 7 días luego de la

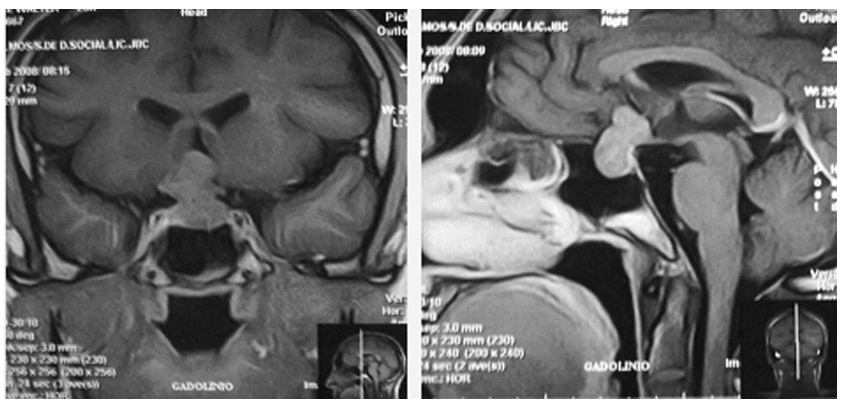

Figura 1. Caso 1. RNM (corte coronal y sagital) del paciente n° 1, mostrando un macroadenomapolilobulado de 30 × 20 × 20 mm, con extensión supraselar.

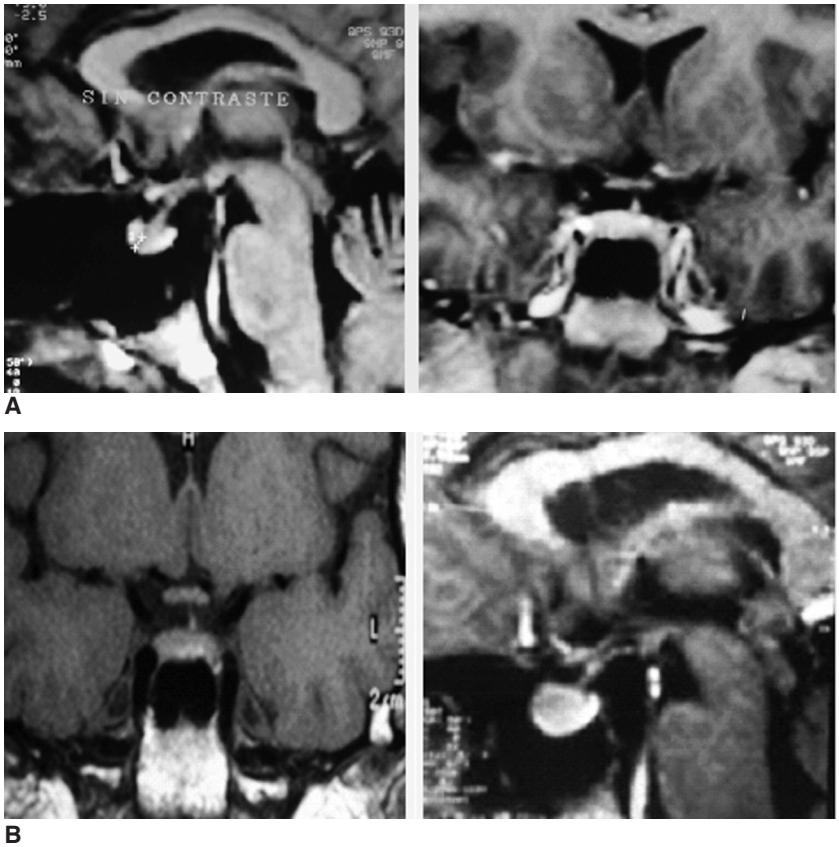

Figura 2. Caso 2. A) RNM (corte coronal y sagital) de la paciente n° 2 al inicio del diagnóstico, que muestra imagen hipointensa derecha de 2,9 × 2,5 mm que refuerza parcialmente con el contraste, sugestiva de microadenoma. B) RNM (corte coronal y sagital) a los 27 meses, donde se observa imagen hipointensa derecha de 10,8 × 8,5 mm, ligeramente heterogénea, con leve desviación del tallo hacia la izquierda.

cirugía presentó TSH suprimida con T3 baja (TSH: < 0,01 uUI/ml, T4: 9,9 ug/dl, T4L: 1,42 ng/dl y T3: 65 ng/dl (70-170)), a los 15 días la TSH permaneció suprimida (TSH: < 0,05 uUI/ml), y al mes se encontró aún por debajo del límite inferior normal (TSH: 0,18 uUI/ml). A 18 meses de seguimiento se encuentra libre de enfermedad.

Caso 3

Un hombre de 53 años fue derivado por macroadenoma hipofisario. Presentó disminución de la libido, impotencia sexual, aumento de peso de 12 kg, mareos e irritabilidad de 2 años de evolución. La RNM mostró un macroadenoma de 19 × 17 × 36 mm con erosión del piso selar y extensión supraselar (Fig. 3). El examen físico fue irrelevante salvo por el hallazgo de una hipertensión arterial leve. El perfil hipofisario fue concordante con hipogonadismo secundario: FSH: 1 uUI/ml (1,4-14), LH: 1,15 uUI/ml (1,7-8,6), Testosterona biodisponible: 1,12 ng/dl (1,2-6,3) y TSH elevada con T4L en el límite superior: TSH: 9,1 uUI/ml (0,4-4,2), T4L: 1,79 ng/dl (0,93-1,8), T3: 164 ng/dl (40-181), ATPO y ATG (-). Los valores de IGF1, ACTH, CLU y PRL fueron normales. La ecografía tiroidea mostró bocio asimétrico leve con un lóbulo derecho de 46 × 13 × 17mm y un lóbulo izquierdo de 38 × 11 × 17mm. El campo visual fue normal. El paciente fue a cirugía TE sin complicaciones, la IHQ mostró tinción (+) para TSH en un 30 % y para GH en forma difusa, con Ki 67 de 3 %. A los 2 meses de la cirugía el perfil tiroideo mostró normalización de la TSH con T4L disminuida: TSH: 3,1 uUI/ml, T4: 8,3 ug/dl, T4L: 0,82 ng/dl (0,93-1,8). Cuatro meses más tarde la evaluación tiroidea fue compatible con hipotiroidismo primario: TSH: 17 uUI/ml, T4: 3,7 ug/dl, T4L: 0,38 ng/dl y T3: 76 ng/dl (80-180) por lo que se indicó tratamiento sustitutivo con levotiroxina 100 ug/día. Luego de 3 años

de la cirugía persistió con hormonas tiroideas normales bajo terapia con levotiroxina, indemnidad del resto de los ejes hipofisarios y RNM sin evidencia de tumor.

Caso 4

Una mujer de 36 años consultó por hipertiroidismo de 2 años de evolución, caracterizado por temblor distal, sudoración, nerviosismo, palpitaciones, trastornos del sueño, diarrea y pérdida de 12 kg en 2 meses. Ella presentaba antecedente de histerectomía y ooforectomía unilateral por un carcinoma de endometrio *in situ*. Al examen físico se halló sudoración leve, temblor distal, frecuencia cardíaca de 96 latidos × minuto, bocio difuso leve e índice de masa corporal de 19. La ecografía tiroidea mostró bocio asimétrico homogéneo con un lóbulo derecho de 38 × 14 × 16 mm y un lóbulo izquierdo de 61 × 17 × 18 mm. El perfil tiroideo reveló hipertiroidismo asociado a TSH normal: TSH: 3,76 uUI/ml (0,4-4), T4: 13,2 ug/dl (4-12), T4L: 2,3 ng/dl (0,9-1,7), T3: 247 ng/dl (70-200), ATPO (-) y TRAB (+). En el test de TRH, la TSH no tuvo respuesta (basal: 2,7, 25': 3,6). La RNM evidenció una lesión intraselar derecha hipointensa de 10 mm, con aparente extensión al seno cavernoso derecho (Fig. 4). El resto de la evaluación hipofisaria mostró: PRL: 33,3 ng/ml (5-25), IGF1: 101 ng/ml (115-500), cortisol: 9,4 ug/dl (5-20), FSH: 4,5 uUI/ml (3,1-19,7) y LH: 6,2 uUI/ml (1,4-11,5). Fue intervenida por vía TE. La patología mostró un adenoma con IH (+) para TSH y focal intenso para GH en el 10-20 % de las células adenomatosas. A los 7 días de la cirugía la TSH estuvo suprimida con T3 en el límite inferior: TSH: < 0,05 uUI/ml, T3: 70 ng/dl (70-200) y T4: 7,2 ug/dl, a los 15 días la TSH persistió baja con T4 en el límite inferior: TSH: 0,05 uUI/ml, T3: 87ng/dl y T4: 4,1 ug/dl (4-12). A los 40 días el perfil tiroideo se encontró dentro de límites normales. La paciente tiene 8 años de seguimiento y se encuentra libre de enfermedad. Un laboratorio último mostró normalidad de todas las hormonas, salvo una IGF1 que persiste baja: IGF1: 77,5 ng/ml (94-267).

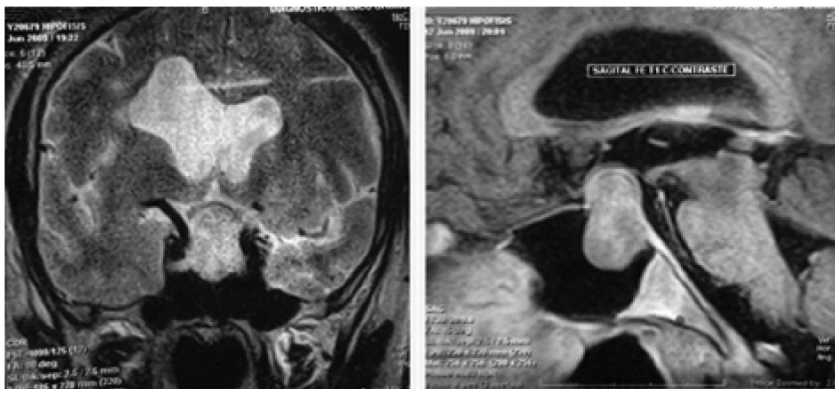

Figura 3. Caso 3. RNM (corte coronal en tiempo T2 y sagital) del paciente n° 3, que muestra un macroadenoma de 36 × 19 × 17 mm, con erosión del piso selar y extensión a la cisterna supraselar.

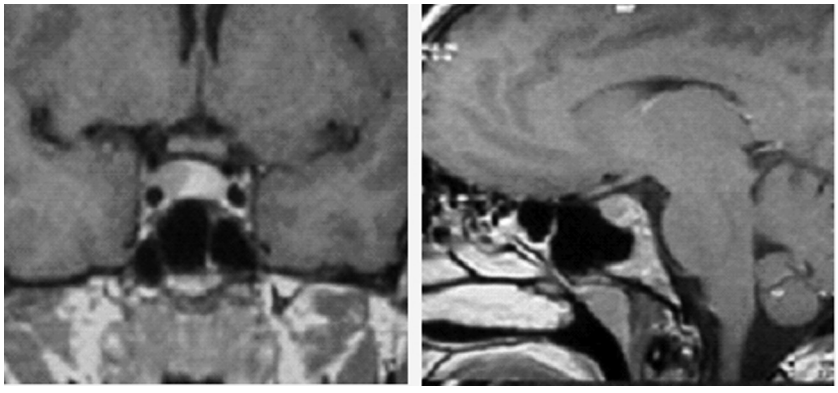

Figura 4. Caso 4. RNM (corte coronal y sagital) de la paciente n° 4, que muestra una imagen de 10 mm en la mitad derecha de la glándula hipofisaria,que se extiende hacia el seno cavernoso, provocando convexidad del borde superior hipofisario y disminución de la cisterna supraselar.

Caso 5

Un hombre de 49 años fue derivado de neurocirugía con diagnóstico de masa selar. El paciente tenía antecedentes de un infarto agudo de miocardio con colocación de 3 *stents* 3 años atrás. Manifestaba historia de astenia, pérdida de peso de 13 kg, cefaleas ocasionales y disminución de la libido. Por presentar TSH elevada su médico le prescribió tratamiento con levotiroxina, pero no experimentó ninguna mejoría. Le solicitó entonces una RNM que reveló un macroadenoma hipofisario con extensión supraselar, distorsión del 3° ventrículo e invasión de ambos senos cavernosos(Fig. 5). Se encontraba en tratamiento con levotiroxina, carvedilol, ivabradina, clopidogrel, enalapril y aspirina. El examen físico fue normal. Cuando se revisaron los laboratorios tiroideos se encontró que además de TSH alta presentaba T4 elevada por lo menos en 2 ocasiones sin cambios a pesar de la terapia con levotiroxina. Se solicitó una reevaluación con suspensión de la levotiroxina que mostró hipertiroidismo con TSH elevada: TSH: 14,5 uUI/ml (0,35-4), T4: 14,8 ug/dl (4-12), T4L: 4,15 ng/dl (0,8-1,5), los ATPO y ATG fueron negativos. El resto de la función hipofisaria reveló hipopituitarismo con hiperprolactinemia: FSH: 0,7 uUI/ml (1,37-13,58), LH: 0,6 uUI/ml (1,26-10), Testosterona Total: 0,22 ng/ml (0,28-11,1), PRL: 26,6ng/ml(6,2-19,4), cortisol: 5,9 ug/dl (6,2-19,4), GH con carga de glucosa, basal - 30 - 60 - 90 minutos: 0,18 - 0,18 - 0,17 - 0,14 ng/ml, IGF1:101 ng/ml (115-500). La ecografía tiroidea y el campo visual resultaron normales. Con el objetivo de preparación para neurocirugía se inició tratamiento con hidrocortisona 10/5 mg/día y octreótido-Lar 30 mg intramuscular cada 28 días. El paciente no regresó a control.

En la tabla 1 se resumen las características clínicas y bioquímicas de los pacientes, como así también sus respuestas terapéuticas y evolución.

DISCUSIÓN

En las diferentes series publicadas la mayoría de los pacientes con tirotropinoma se presentan con hipertiroidismo, siendo este en general más leve a moderado que severo, con ausencia de exoftalmos y mixedema pretibial, y sin la preponderancia femenina característica de la enfermedad tiroidea autoinmune [8]. La presentación clínica en nuestros pacientes fue variable, dos pacientes tuvieron síntomas de hipertiroidismo, uno fibrilación auricular (caso 1) y otro tirotoxicosis (caso 4); dos pacientes fueron oligosintomáticos para hipertiroidismo (casos 3 y 5), por irritabilidad en el paciente 3 y pérdida de peso y astenia en el paciente 5, aunque en este último los síntomas mencionados podrían estar en relación con una insuficiencia suprarrenal secundaria y 1 paciente (caso 2) asintomático para hipertiroidismo, interpretando que la HTA leve estaría relacionada con el uso de ACO. Algunos autores han propuesto que la falta de síntomas de hipertiroidismo, como en tres de nuestros pacientes, podría deberse a un estado de tolerancia o resistencia a los niveles elevados de hormonas tiroideas, provocado por un desarrollo gradual del hipertiroidismo, que conduciría a fenómenos de desensibilización o *down-regulation* de los receptores a hormonas tiroideas[6].

Simultáneamente pueden asociarse signos y síntomas por efecto de masa, tales como defectos del campo visual (25-36 %), cefaleas (20-39 %) e hipopituitarismo (50 %)[5,6]; como así también sín-

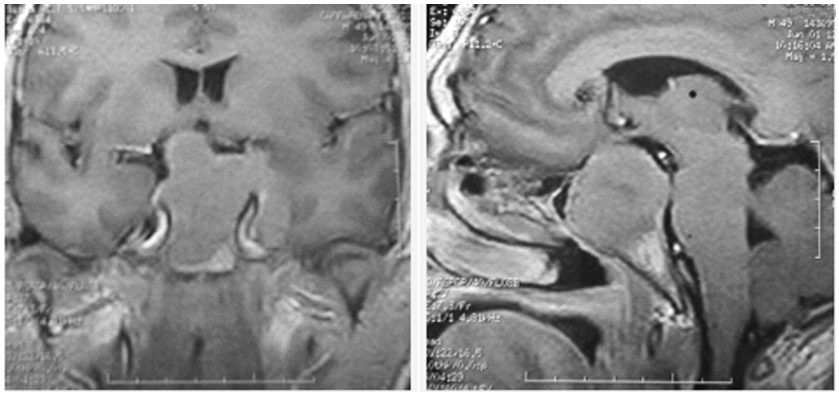

Figura 5. Caso 5. RNM (corte coronal y sagital) del paciente n° 5, que muestra un macroadenoma hipofisario homogéneo, que se extiende en dirección superior, con distorsión del 3° ventrículo e invasión de ambos senos cavernosos.

TABLA 1. Características de los pacientes

P	S	Edad	Tiempo al diagnóstico	Clínica	Bocio	TSH (uUI/ml)	T4 (µg/dl)	T4L (ng/dl)	T3 (ng/dl)	T3L (pg/ml)	Test TRH
1	♂	23	1 mes	Fibrilación auricular	Difuso leve	4,2 (0,3-4)	14,8 (4,5-12,5)	2,2 (0,8-1,9)	170 (80-180)	7,8 (1,8-4,6)	3,4→4,2
2	♀	43	6 meses	Hipertensión arterial	Difuso leve	3,2 (0,4-4)	16,9 (4,5-10,9)	2,2 (0,8-1,5)	245 (60-180)	-	4,2→4,5
3	♂	53	2 años	Hipogonadismo, irritabilidad	Asimétrico leve	9,1 (0,4-4,2)	-	1,79 (0,9-1,8)	164 (40-181)	-	-
4	♀	36	2 años	Hipertiroidismo	Asimétrico leve	3,76 (0,4-4)	13,2 (4-12)	2,3 (0,9-1,7)	247 (70-200)	-	2,7→3,6
5	♂	49	3 años	Hipogonadismo, astenia,↓peso, cefalea	No	14,5 (0,3-4)	14,8 (4-12)	4,15 (0,8-1,5)	-	-	-

Paciente, Sexo, Edad, Tiempo desde inicio de síntomas al diagnóstico, Clínica,Bocio, TSH, T4, T4L, T3, T3L, Test de TRH

P	Tumor	PRL (ng/ml)	Compromiso otros ejes	CV	Cirugía	IH	Laboratorio postcirugía (7días) TSH	T4	T4L	T3	Seguimiento Postcirugía	Cura
1	Macro	9,2 (2,5-17)	No	CBT	TE	TSH	< 0,05	6,1	0,8	43	5 años	Sí
2	Micro	-	No	N	TE	TSH, GH	< 0,01	9,9	1,4	65	18 meses	Sí
3	Macro	19 (6,2-19,4)	LH, FSH	N	TE	TSH, GH					3 años	Sí
4	10 mm	33,3 (5-25)	GH	-	TE	TSH, GH	< 0,05	7,2		70	8 años	Sí
5	Macro	26,6	GH, FSH, LH, (6,2-19,4)	N ACTH	-	-				-	-	

Paciente, Tamaño tumoral al diagnóstico, Prolactina, Compromiso de otros ejes, Campo visual (CBT: cuadrantopsiabitemporal, N:normal), Cirugía (TE: transesfenoidal), Inmunohistoquímica, Laboratorio poscirugía, Seguimiento poscirugía, Cura

tomas asociados a exceso de GH y/o PRL si existe co-secreción de las mismas. En nuestra serie, un paciente con macroadenoma presentó defecto del campo visual. De los otros dos pacientes con macroadenoma uno presentó hipogonadismo y el otro panhipopituitarismo y cefaleas.

En el 80 % de los casos se describe bocio, aún en los pacientes con tiroidectomía parcial previa, predominantemente multinodular[4,6]. Cuatro de nuestros pacientes tuvieron bocio leve, en dos casos difuso y en dos a predominio de un solo lóbulo.

El patrón bioquímico de hormonas tiroideas elevadas con TSH no suprimida es característico, pudiendo esta última estar normal o elevada, ya que producen TSH en forma autónoma. Los pacientes que han tenido cirugía tiroidea previa tienden a tener valores de TSH más altos y de hormonas tiroideas más bajos. En los casos sin cirugía tiroidea previa, los valores de TSH no parecen correlacionar con la severidad del hipertiroidismo. Existen variaciones en la glicosilación de la TSH tumoral, que modifican su vida media y su actividad biológica. Una TSH con mayor actividad biológica explica el hallazgo frecuente de hormonas tiroideas elevadas con TSH normal[4,8]. Por el contrario una TSH muy alta con hormonas tiroideas no tan elevadas resultaría de una TSH biológicamente menos activa. De los pacientes aquí presentados: dos tenían TSH normal con T4 y T3 elevadas, y tres tenían TSH por encima del valor normal. De estos tres últimos: uno tenía T4T, T4L y T3L elevadas, pero T3 en el límite superior, otro T4L en el límite superior de lo normal con T3 normal, y otro T4 T y L elevadas sin dosaje de T3. En los casos con hormonas tiroideas elevadas, los niveles estuvieron levemente elevados, muy diferentes a los que se encuentran en la Enfermedad de Graves.

La falta de respuesta al estímulo con TRH no es un hallazgo universal, un 20 % responden normalmente al TRH, y otro 6% lo hacen en forma disminuida[8]. Se considera una respuesta normal al TRH cuando el incremento de TSH es mayor a 5 uUI/ml o mayor al 200 % del basal, disminuida cuando es menor a 5 uUI/ml o menor al 200 % del basal y ausente o plana, cuando el incremento de TSH es menor a 2 uUI/ml[6]. Brucker-Davis y col. encontraron que una respuesta plana o disminuida al TRH tiene buena sensibilidad (71 %) y excelente especificidad (96 %) en pacientes con tiroides intactas[8]. A tres de los pacientes se les realizó test de TRH; y en los tres la respuesta fue plana, con un incremento de TSH menor a 1 uUI/ml.

Además de la secreción de TSH, un 80 % de estos tumores producen altas cantidades de subunidad α (SUα) de hormonas glicoproteicas, produciendo un elevado radio molar SUα/TSH[1-3,6]. Los hallazgos de las series con mayor número de pacientes indican que los niveles plasmáticos de SUα casi siempre son normales en los microadenomas, sugiriendo que la hipersecreción de SUα es un fenómeno de diferenciación progresiva cuando el tumor alcanza cierto tamaño[5]. No pudimos medir SUα por no encontrarse disponible en nuestro medio. Cerca de ¼ de los tirotropinomas cosecretan otras hormonas hipofisarias, alrededor de un 15 % secreta GH, un 10 % PRL y unos pocos gonadotrofinas. Esto puede deberse a que las células productoras de GH y PRL comparten algunos factores de transcripción con los tirotropos como Pit-1 y Prop-1[4]. Estos tumores plurihormonales pueden ser monomorfos, integrados por un solo tipo celular capaz de producir varias hormonas, o plurimorfos con varios tipos celulares[8]. Ninguno de nuestros pacientes tuvo clínica o bioquímica compatible con secreción de otras hormonas, pero tres de ellos tuvieron inmunohistoquímica (+) para TSH y GH. En estos casos podemos suponer que existe una capacidad del tumor para sintetizar GH, pero no para secretarla, al menos en cantidades suficientes para elevar sus valores en sangre, o liberarla como isoformas que no pueden ser reconocidas por los ensayos de rutina.

La mayoría son macroadenomas que pueden ser intraselares, extraselares o invasivos. Estos últimos se encuentran particularmente en pacientes con ablación o cirugía tiroidea previa[5]. Esta transformación agresiva es similar al síndrome de Nelson luego de la adrenalectomía en la Enfermedad de Cushing[5]. En nuestra pequeña serie, tres pacientes masculinos se presentaron con macroadenoma con compromiso extraselar, y en uno de ellos además fue invasivo. Una paciente presentó un microadenoma de 2 mm que creció hasta alcanzar 10,8 mm a los 2 años, y la otra una lesión intraselar de 10 mm. Los tres pacientes con macroadenoma tuvieron TSH por encima del rango normal: 4,2, 9,1 y 14,5 uUI/ml respectivamente.

El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico suele ser de varios años, pudiendo ser de muchos años como en las series más antiguas, donde muchos pacientes tenían historia de hipertiroidismo de larga data, erróneamente tratado como Enfermedad de Graves, y un 30 % de ellos había recibido tratamiento quirúrgico o radiante de la tiroides[9]. En nuestros pacientes el tiempo más corto de diagnóstico fue de 1 mes y el más largo de 3 años.

La resección tumoral es la primera opción de tratamiento. La ruta de abordaje dependerá del volumen tumoral y la extensión supraselar. De 211 pacientes reportados en la literatura, el 38 % alcanzó la curación con la cirugía, y un 28 % adicional logró mejoría ya que normalizaron las hormonas tiroideas pero la resección fue incompleta[5]. La tasa de curación aumenta en los microadenomas. En los casos de resección parcial o contraindicación quirúrgica la radioterapia es la segunda opción de tratamiento. Aproximadamente 2/3 de los pacientes son controlados con cirugía y/o radioterapia y el 1/3 restante persiste con hipersecreción de TSH, reflejando las dificultades quirúrgicas ante tumores grandes e invasivos[5]. Debido a una alta expresión de factor de crecimiento de fibroblastos, algunos tumores exhiben marcada fibrosis, y hasta consistencia pétrea, dificultando en gran medida la cirugía[10,11].

Las terapias dirigidas a la tiroides (cirugía o radioyodo) fueron usadas en muchos pacientes, ya sea porque fueron tratados como hipertiroidismos primarios o para controlar el hipertiroidismo en casos de terapia tumoral inefectiva. En todos los casos estas terapias aumentan la secreción de TSH por el tumor con el riesgo potencial de expansión tumoral.

Los antitiroideos, betabloqueantes, agonistas dopaminérgicos y AS se utilizan con el objetivo de restaurar el eutiroidismo antes de la cirugía hipofisaria o después del fracaso de la misma. Los antitiroideos mostraron reducir los niveles de hormonas tiroideas, por lo menos temporalmente en algunos casos, y fueron inefectivos en otros. Su

uso debería ser reservado a un corto plazo antes de la cirugía del tumor[8,12]. Los agonistas dopaminérgicos han sido usados en algunas series, pero la supresión de TSH y disminución de las hormonas tiroideas ocurre en la minoría, particularmente en los adenomas mixtos secretores de TSH/PRL[1,2]. Las drogas más eficaces para el control del hipertiroidismo son los AS, ya que la mayoría de estos tumores expresan receptores a somatostatina, principalmente tipo 2 y 5. El mecanismo de acción incluye disminución de la secreción y bioactividad de la TSH, y disminución del tamaño tumoral en algunos casos[13,14]. De 128 pacientes reportados tratados con AS, la mayoría tuvo disminución de TSH y SUα (88 % y 93 % respectivamente), el 72 % logró normalización de ambas, el 95 % normalizó hormonas tiroideas, y el 42 % alcanzó reducción del tamaño tumoral[5].

Cuatro de nuestros pacientes fueron operados por el mismo equipo quirúrgico por vía TE, en ninguno de los casos se encontró tumores duros o fibrosos. La inmunohistoquímica en tres de ellos fue (+) para TSH y GH pero sin evidencia clínica o bioquímica de hipersecreción de GH. De nuestros cinco pacientes, tres recibieron tratamiento médico antes de la cirugía, el caso 1 fue tratado con metimazol sin lograr ningún cambio bioquímico incluso a dosis de 40 mg/día, el caso 2 recibió tratamiento con cabergolina 1,5 mg/semana que también resultó ineficaz en alcanzar el eutiroidismo, y además el microadenoma creció hasta alcanzar 10,8 mm. En los casos 1 y 5 se realizó tratamiento con AS, en el primer caso el eutiroidismo fue alcanzado al mes y fue operado 1 mes más tarde, y el caso 5 fue perdido de seguimiento.

En caso de cura quirúrgica la TSH posoperatoria es indetectable y puede permanecer baja durante semanas o meses. La terapia con levotiroxina puede ser necesaria en estos casos. El hipotiroidismo central permanente puede resultar del daño de las células tirotropas normales por el tumor o por la cirugía. La valoración de TSH en el posquirúrgico puede estar influenciada por el efecto de las drogas utilizadas para lograr el eutiroidismo antes de la cirugía y por lo tanto enmascarar el criterio para determinar cura definitiva de la enfermedad[5,6]. En tres de nuestros cuatro pacientes operados se realizó un perfil tiroideo a la semana de la cirugía que mostró TSH suprimida con T3 baja o normal pero en el límite inferior. El cuarto paciente operado desarrolló un hipotiroidismo primario 6 meses luego de la cirugía.

En conclusión, los tirotropinomas representan una patología clínica y bioquímicamente heterogénea. La sintomatología depende de la cantidad y calidad biológica de la TSH, pudiendo ocasionar desde un hipertiroidismo bioquímico asintomático a una tirotoxicosis severa. La presentación clínica también depende de la existencia de otras secreciones hormonales asociadas, así como de la presencia de hipopituitarismo, y/o síntomas por efectos de masa. La disponibilidad actual de herramientas diagnósticas y terapéuticas ha mejorado el pronóstico de estos raros tumores. La cirugía hipofisaria en centros de experiencia es la terapia de elección con buenas posibilidades de remisión. La radioterapia y/o los AS pueden controlar el crecimiento tumoral y el hipertiroidismo en la mayoría de los casos con persistencia de tumor. Aunque la serie aquí presentada es pequeña y puede resultar no representativa, nuestros hallazgos muestran la variabilidad clínica y bioquímica en la presentación de los adenomas tirotropos, así como la buena respuesta al tratamiento quirúrgico. Los 4 pacientes operados se mantienen curados luego de un seguimiento de hasta 8 años en uno de ellos. En el enfoque de un paciente con clínica de hipertiroidismo asociado a un nivel normal o elevado de TSH, con hormonas periféricas elevadas, el adenoma hipofisario productor de TSH debe considerarse el diagnóstico diferencial.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, Smallridge R, Weintraub B.** Thyrotropin-secreting pituitary tumors. Endocr Rev. 17:610-38, 1996
2. **Valdes Socin H, Chanson P, Delemer B, Tabarin A, Rohmer V, Mockel J, Stevenaert A, Beckers A.** The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients. Eur J Endocrinol. 148:433-42, 2003
3. **Terzolo M, Orlandi F, BassettiM, Medri G, Paccotti D, Cortelazzi D, Angeli A, Beck-Peccoz P.** J Clin Endocrinol Metab. 72:415-21,1991
4. **Macchia E, Gasperi M, Lombardi M, Morselli L, Pinchera A, Acerbi G, Rossi G.** Clinical aspects and therapeutic outcome in thyrotropin-secreting pituitary adenomas: A single center experience. J Endocrinol Invest. 32:773-9, 2009
5. **Beck-Peccoz P, Persani L.** Thyrotropinomas. Endocrinol Metab Clin N Am. 37:123-34, 2008
6. **Brucker-Davis F, Oldfield E, Skarulis M, Doppman J, Weintraub B.** 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. 84:476-86,1999

7. **Chanson P, Weintraub B, Harris A.** Octreotide therapy for thyroid-stimulating hormone-secreting pituitary adenomas: a follow-up of 25 patients. Ann Intern Med. 119:236-240, 1993
8. **Greenman Y, Melmed S.** Thyrotropin-secreting pituitary tumors. In:The pituitary. Melmed S, Editor. Boston: Blackwell. 546-58, 1995
9. **Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D, Campi I.** TSH-secreting adenomas. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 23:597-606, 2009
10. **Ezzat S, Horvath E, Kovacs Z, Smyth HS, Singer W, Asa SL.** Endocr Pathol. 6:125-34,1995
11. **Webster J, Peters JR, John R, Smith J, Chan V, Hall R, Scanlon MF.** Pituitary stone: Two cases of densely calcified thyrotropin-secreting pituitary adenomas. Clin Endocrinol. 40:137-43, 1994
12. **McCutcheon I, Weintraub B, Oldfield E.** J Neurosurg. 73:674-83,1990
13. **Gourgiotis L, Skarulis M, Brucker-Davis F, Oldfield E, Sarlis N.** Effectiveness of long-acting octreotide in suppressing hormonogenesis and tumor growth in thyrotropin-secreting pituitary adenomas: report of two cases. Pituitary 4:135-43, 2001
14. **Danilowick K, Manavela M, Bruno OD.** Adenomas secretors de TSH. Diagnóstico y tratamiento. En: Endocrinología clínica. Lucio Vilar Editor. 4° edición. Gen-guanabara Koogan:115-119, 2012