

HIPERTIROIDISMO CENTRAL Y GIGANTISMO SECUNDARIOS A MACROADENOMA PRODUCTOR DE TIROTROPINA Y HORMONA DE CRECIMIENTO. A PROPÓSITO DE UN CASO

Darwing Villalta, Tibisay Miranda, Ronald Serrano, Mariela Paoli

Servicio de Endocrinología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2018;16(3): 203-210

RESUMEN

Objetivo: Describir caso de paciente joven con hipertiroidismo central y gigantismo secundarios a macroadenoma productor de Tirotropina (TSH) y Hormona de Crecimiento (GH), patología infrecuente, sobre todo en jóvenes.

Caso clínico: Masculino de 17 años de edad, quien presentó bocio de aparición insidiosa, temblor en manos, diaforesis y pérdida de peso de un año de evolución. Posteriormente cefalea hemicraneana izquierda y pérdida de agudeza visual izquierda. Examen físico: Peso: 51 Kg (pc10) Talla: 1,86 m (pc>97) IMC: 14,7 Kg/m² (pc<3). Potencial genético: 165 ±10cm. TA: 110/60 mmHg, FC: 77 x'. Retracción y rezago palpebral bilateral. Tiroides visible y palpable, de consistencia fibroelástica, sin nodularidad ni frémito, grado III. Manos y pies grandes, sin hiperlaxitud. Pubertad en Tanner IV. Paraclínicos: TSH: 18,63 µUI/mL; T4L: 3,46 ng/dL; T3L: 10,67 pg/mL; GH: 11,4 ng/dL; Prolactina: 96,8 ng/mL. Resonancia magnética de hipófisis: macroadenoma hipofisario de 7 x 8 x 5 cm, con extensión a seno esfenoidal, efecto compresivo sobre vía óptica, parénquima cerebral temporal izquierdo y mesencéfalo. Se concluye en adenoma hipofisario gigante productor de TSH y GH expresado clínicamente por hipertiroidismo y gigantismo. Se indicaron metimazol y octreótide; espera acto quirúrgico.

Conclusión: El TSHoma productor de TSH y GH es muy inusual, los pacientes suelen consultar por síntomas de hipertiroidismo, rara vez por acromegalia o gigantismo, como en el caso actual. La cirugía constituye la terapia de primera elección, sin embargo los análogos de somatostatina pueden ser una alternativa a la cirugía en los tumores secretores plurihormonales que no puedan ser totalmente resecados.

Palabras clave: TSHomas; gigantismo; hipertiroidismo central.

CENTRAL HYPERTHYROIDISM AND GIGANTISM SECONDARY TO MACROADENOMA PRODUCING THYROTROPIN AND GROWTH HORMONE. ABOUT A CASE

ABSTRACT

Objective: To describe the case of a young patient with central hyperthyroidism and gigantism secondary to macroadenoma producing thyrotropin (TSH) and growth hormone (GH), an infrequent pathology, especially in young people.

Case report: A 17-year-old male presented with an insidious goiter, tremor in hands, diaphoresis and weight loss of one year of evolution. Subsequently left hemispherical headache and loss of left visual acuity occurred. Physical

Artículo recibido en: Julio 2018. Aceptado para publicación en: Septiembre 2018.
Dirigir correspondencia a: Darwing Villalta. E-mail: darwingvillalta@hotmail.com

examination: Weight: 51 Kg (pc10) Height: 1.86m (pc> 97) BMI: 14.7 Kg/m² (pc <3). Genetic potential: 165 ± 10 cm. TA: 110/60 mmHg, HR: 77 x'. Retraction and bilateral palpebral lag. Neck: visible and palpable thyroid, of fibroelastic consistency, without nodularity or palpable thrill, grade III. Large hands and feet, without hyperlaxity. Puberty in Tanner IV. Paraclinical: TSH: 18.63 µUI/mL; T4L: 3.46 ng/dL; T3L: 10.67 pg/mL; GH: 11.4 ng/dL; Prolactin: 96.8 ng/mL. Magnetic resonance of pituitary gland: pituitary macroadenoma of 7 x 8 x 5 cm, with extension to sphenoid sinus, compressive effect on optic pathway, left temporal parenchyma and mesencephalon. It concludes in giant pituitary adenoma producing TSH and GH clinically expressed in hyperthyroidism and gigantism. Methimazole and Octreotide were prescribed; awaits surgical act.

Conclusion: The TSHoma producing TSH and GH is very unusual, patients often consult for symptoms of hyperthyroidism, rarely due to acromegaly or gigantism, as in the current case. Surgery is the first choice therapy, however, somatostatin analogues may be an alternative to surgery in plurihormonal secretory tumors that cannot be completely resected.

Keywords: TSHoma; gigantism; central hyperthyroidism.

INTRODUCCIÓN

Existen numerosas lesiones del sistema nervioso central que pueden ser identificadas en la fosa pituitaria, entre ellas, los adenomas de hipófisis representan la mayoría y constituyen el 10% de todos los tumores del sistema nervioso central y el 25% de las neoplasias resecables quirúrgicamente¹. Los adenomas productores de tirotropina (thyroid stimulating hormone -TSH) o TSHomas se encuentran en aproximadamente 1% de todos los adenomas pituitarios². Los TSHomas son una causa extremadamente rara de hipertiroidismo. Dichas neoplasias exhiben un espectro de comportamientos clínicos que van desde lesiones indolentes estables, clínicamente eutiroideos, hasta agresivos o invasivos con clínica de hipertiroidismo³. En 30% de los casos, estos tumores se asocian con secreción de otras hormonas hipofisiarias en cantidad suficiente para producir manifestaciones clínicas, de ellas, las más frecuentes son, signos y síntomas de acromegalia en pacientes con adenomas co-secretores de TSH y hormona del crecimiento (growth hormone-GH), y la amenorrea/galactorrea cuando hay co-secreción de prolactina (PRL)⁴. En dos estudios, las edades promedio al momento del diagnóstico en los hombres eran 30 y 42 años^{5,6}, mientras que nuestro paciente tenía 17 años al momento de presentar síntomas. Debido a la infrecuencia

de esta patología, sobre todo en jóvenes, y con manifestaciones severas de hipertiroidismo, se decide la presentación de este caso clínico.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente masculino de 17 años de edad, natural de Valencia y procedente de Mucuchíes, Estado Mérida, quien refirió inicio de enfermedad actual en enero de 2016, caracterizada por aumento de volumen en cara anterior del cuello de aparición insidiosa que no condicionaba disfagia, disfonía o disnea, concomitantemente presentó temblor en manos, diaforesis y pérdida de peso de aproximadamente 20 kg, a pesar de experimentar hiperfagia, por lo cual acude a institución de salud de su comunidad donde solicitan pruebas de función tiroidea, cuyos resultados sugerían hiperfunción glandular. Dichos análisis son repetidos en la ciudad de Mérida donde se confirma la presencia de hipertiroidismo central; en consulta privada se inicia tratamiento con metimazol 15 mg/día y propranolol 80 mg/día en el mes de febrero 2016. El paciente decide acudir a facultativo en la ciudad de Valencia en el mes de junio por presentar aumento de la velocidad de crecimiento y cefalea hemicraneana izquierda de aparición paulatina, de moderada intensidad, predominio nocturno, carácter opresivo, acompañada de disminución de agudeza visual izquierda que

progresó rápidamente a amaurosis. Se realiza resonancia magnética cerebral y ante el hallazgo de alteración morfológica de la silla turca decide acudir al Hospital Universitario de Caracas en el mes de agosto de ese mismo año donde sugieren tratamiento quirúrgico, el cual, por diferentes dificultades, no se llevó a cabo. Posteriormente, en el mes de febrero de 2017 acude al Servicio de Endocrinología del IAHULA por presentar astenia, evacuaciones líquidas y hematemesis postprandiales de una semana de evolución, asociados a hiperfunción tiroidea que requirió ajuste de dosis de metimazol. Se comprueba hipersecreción concomitante de hormona de crecimiento (GH) y se adiciona Octreótide 20 mg IM mensual. Se le solicitó IGF-1, cortisol, FSH, LH y testosterona total, los cuales no pudo realizar (Ver resultados de laboratorio disponibles en la tabla 1). Desde entonces el paciente no ha regresado a consulta y espera resolución quirúrgica. No hay datos resaltantes entre sus antecedentes perinatales y personales, aunque de sus familiares se conoce que la madre, de 33 años, presenta bocio multinodular eufuncionante y su padre, de 40 años, presenta diabetes mellitus tipo 2. Desde el punto de vista funcional el paciente

negó galactorrea pero ha presentado disminución del deseo sexual.

Al ingreso por nuestro servicio (13/02/17) presentaba edad cronológica: 17 años 9 meses, peso: 51Kg (pc10), talla: 1,86m (pc>97) IMC: 14,7 Kg/m² (pc<3). No hubo datos para determinar objetivamente la velocidad de crecimiento. Potencial genético: 165 ±10 cm. TA: 110/60 mmHg, FC: 77 lpm. Normocéfalo, mucosa oral húmeda. Retracción y rezago palpebral bilateral. Cuello: tiroides visible y palpable, de consistencia fibroelástica, sin nodularidad ni frémito palpables, grado III. No se palpan ganglios cervicales. Cardiopulmonar: murmullo vesicular audible sin agregados, ruidos cardiacos rítmicos sin soplos. Abdomen: excavado, blando y depresible, sin visceromegalias. Genitales: masculinos de aspecto y configuración normal. Testículos en ambas bolsas escrotales, volumen testicular de 25 cc cada uno, pene de 10 x 10 cm. Vello púbico Tanner IV. Extremidades: sin edema, manos y pies grandes, no hay hiperlaxitud articular. Neurológico: amaurosis izquierda, vigil, consciente, orientado, sin otra focalización neurológica.

Tabla I. Resultados de laboratorio

Prueba	21/01/16	23/02/16	19/07/16	22/02/17	Referencia
TSH	4,8	18,63	7,335		0,25-5 µU/mL
T4L	2,4	3,46	3,5		0,8-2 ng/dL
T3L	5,25	10,67			1,4 -4,40 pg/mL
GH			11,4		0-10 ng/dL
PRL			96,8		1,9-25 ng/mL
PRL (diluida 1/100)			89,6		-
Glucemia				79	70-100mg/dL
Creatinina				0,39	0,1 -1,5 mg/dL
Hemoglobina		14,1	13,1		12 -16 g/dL
Leucocitos		5.900	6100		4000 -10000 mm3
Neutrófilos		48,5	69,7		40-70%
Linfocitos		38,4	21,5		30-60%
TGO		31			2-45 UI/L

El 10/07/16 se le realizó al paciente una resonancia magnética nuclear de hipófisis con contraste paramagnético: se visualiza alteración morfológica de la silla turca, lesión ocupante sólida, multilobulada, que se extiende a seno esfenoidal y en dirección cefálica, predominio izquierdo, presenta algunas áreas de hemorragia en su interior, comportamiento isointenso, impregnación heterogénea de contraste paramagnético, actualmente tiene diámetro aproximado transversal de 7 cm, anteroposterior de 8 cm y longitud de 5 cm. Compromete ambos senos cavernosos, por involucre y desplazamiento de arterias carótidas intracavernosas, predominio izquierdo, se visualiza flujo sanguíneo, desplazamiento anterior de la arteria cerebral media izquierda, obliteración del sistema arterial y periquiasmático con desplazamiento de vía óptica, condiciona efecto compresivo sobre lóbulo temporal y mesencéfalo izquierdo, discreto desplazamiento de los elementos de la línea media. Conclusión: macroadenoma hipofisario con extensión a seno esfenoidal, parcialmente a celdillas etmoidales, efecto compresivo sobre vía óptica, parénquima cerebral temporal izquierdo y mesencéfalo (Ver Figuras 1, 2 y 3).

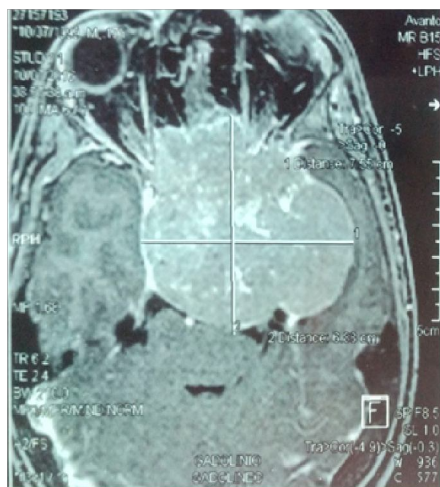


Figura 1. Corte transversal de encéfalo, imagen ponderada en T1, posterior a administración de contraste intravenoso. Se aprecia lesión ocupante de espacio, sólida, multilobulada, condiciona efecto compresivo sobre nervio óptico, lóbulo temporal y mesencéfalo izquierdo. Su tamaño permite categorizarla como adenoma gigante de hipófisis.

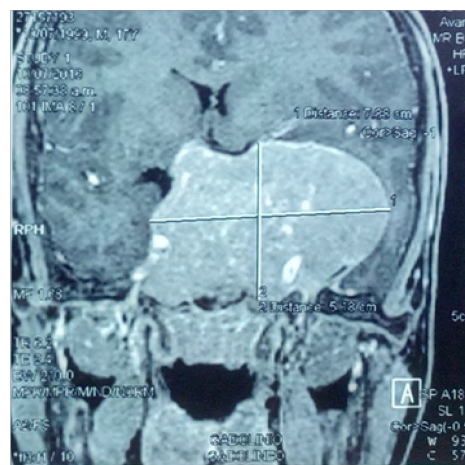


Figura 2. Corte coronal revela que la lesión se extiende a seno esfenoidal y en dirección cefálica, predominio izquierdo, compromete ambos senos cavernosos, por involucre y desplazamiento de arterias carótidas intracavernosas.



Figura 3. Corte sagital de la lesión hipofisaria que presenta algunas áreas de hemorragia en su interior, comportamiento isointenso, impregnación heterogénea de contraste paramagnético.

DISCUSIÓN

Los adenomas hipofisarios secretores de tirotropina son neoplasias poco comunes, que suman aproximadamente 1% de todos los adenomas hipofisarios y usualmente aparecen como macroadenomas⁷. El primer paciente

con hipertiroidismo secundario a TSHoma fue diagnosticado por medidas de niveles séricos de TSH en 1960⁸. En años recientes, se incrementó el reporte de TSHoma debido a cuantificación de los niveles de TSH por métodos inmunométricos ultrasensibles⁹. La prevalencia de TSHomas se ha estimado en 0,72 casos por cada 100.000 personas (hombres: 0,48; mujeres: 0,95), cifra que comparada con la prevalencia de todos los adenomas, 75,67 por cada 100.000 personas (hombres: 46,25; mujeres: 104,75)⁶, resulta ser muy baja. En Venezuela se desconoce la prevalencia de esta patología.

Desde el punto de vista histológico, los TSHomas están compuestos de células cromofóbicas y son positivas para la fracción β y la subunidad α (TSH β y α SU) por inmunohistoquímica¹⁰, y 55% de ellas también demuestran expresión plurihormonal (GH y/o PRL)¹¹. Ellos frecuentemente exhiben fibrosis estromal. Los adenomas tiotropos silentes son a menudo macroadenomas en pacientes eutiroideos clínica y bioquímicamente, representando más de un tercio de los casos^{12,13}, y expresan Pit-1 y GATA-2 además de TSH, en más del 20% de las células tumorales. La proteína Pit-1, la cual es un factor de transcripción cuya presencia es requerida in útero para el desarrollo normal de las células somatotropas que producen GH y PRL, también se requiere para el mantenimiento de la expresión normal de GH, PRL, y TSH después de la diferenciación celular embriológica de las células tiotropas, y se ha postulado su rol en el desarrollo de los adenomas hipofisarios co-secretores¹⁴.

Los pacientes que se presentan en estado hipertiroides exhiben hormonas tiroideas elevadas en presencia de niveles no suprimidos de TSH, debido a la secreción autónoma e inapropiada de TSH, y por tanto, falla en la retroalimentación negativa de la hormona tiroidea^{1,15}.

Varios pacientes con TSHoma no tratados han sido descritos como clínicamente eutiroideos⁹, sin embargo, más de la mitad de los casos de TSHomas se presentan con síntomas claros de tirotoxicosis, y con frecuencia son diagnosticados erróneamente como hipertiroidismo primario. Ambos tipos

de pacientes, los portadores de TSHomas y aquellos con hipertiroidismo primario, pueden tener síntomas de tirotoxicosis y agrandamiento difuso de la glándula tiroides, pero los TSHomas usualmente se presentan con síntomas leves^{16,17}, diferente a la clínica exhibida por nuestro paciente, quien presentó manifestaciones severas de tirotoxicosis, incluyendo pérdida importante de peso.

Un estudio desarrollado por el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos¹⁸ encontró en una serie de 25 pacientes con TSHomas, 3 pacientes (12%) asintomáticos y 22 (78%) con síntomas leves o severos de tirotoxicosis; la mayoría se presentaron como macroadenomas. Mientras que los microadenomas en pacientes asintomáticos son detectados incidentalmente en pruebas sanguíneas de rutina, los macroadenomas suelen diagnosticarse durante la realización de estudios de imagen de hipófisis solicitados para aclarar la etiología de síntomas compresivos que incluyen cefalea y defectos visuales¹⁷. Por esta razón ellos son llamados TSHomas silentes. Los TSHomas pueden producir TSH activa o inactiva biológicamente³. Según la clasificación de Hardy, los adenomas pituitarios mayores de 4 cm de diámetro se denominan adenomas gigantes¹⁹, como el de nuestro paciente, quien a los 6 meses de su primera consulta experimentó cefalea hemicraneana izquierda y disminución de agudeza visual izquierda, que se relaciona con los hallazgos en resonancia magnética de un macroadenoma gigante con tamaño de 7 x 8 x 5 cm, que comprometía ambos senos cavernosos y producía efecto compresivo sobre vía óptica, parénquima cerebral temporal izquierdo y mesencéfalo.

Por otra parte, en un grupo de pacientes evaluados con TSHomas, 71% mostró sólo hipersecreción de TSH y 29% hipersecreción de otras hormonas pituitarias. La hormona más común co-secretada fue la GH en 16%, PRL en 11%, FSH y LH en 1,4% de los casos²⁰. Los adenomas que secretan TSH y GH son reportados raramente²¹. De modo similar al caso publicado por Kiatpanabhikul y col²², en nuestro paciente los signos clínicos de tirotoxicosis fueron prominentes (palpitaciones,

diaforesis, pérdida de peso, etc.). También estaba presente el crecimiento acral acompañado desde el punto de vista bioquímico con nivel elevado de GH (el valor de IGF -1 no fue cuantificado por limitaciones económicas), lo cual contrasta con los casos publicados por Berker y col²³ y Johnston y col²⁴, en los cuales a pesar de niveles elevados de GH e IGF-1, no había rasgos clínicos de acromegalia, lo cual se puede deber a baja actividad biológica de la GH secretada tal como ha sido reportado previamente en somatotropinomas silentes²⁵, o a que, a pesar de que el adenoma estaba presente desde hace tiempo, la producción de GH excesiva por el adenoma podría haber sido un fenómeno reciente²⁴. En nuestro caso, la presencia de macroadenoma sugiere que la enfermedad no era de comienzo reciente y la secreción de GH ya estaba produciendo sintomatología clínica expresada en hipercrecimiento acral y talla final por encima del potencial genético estimado. Cabe resaltar que la edad de nuestro paciente es de las más jóvenes reportadas en la literatura; la presencia de TSHoma ha sido informada en pacientes con 8 y 13 años de edad^{26,27} aunque no presentaron clínica evidente de hipertiroidismo ni gigantismo.

En cuanto al hallazgo bioquímico de hiperprolactinemia, los niveles de PRL pueden aumentar 3-4 veces por encima del límite normal debido al “efecto de tallo”. Esto puede ser explicado por la interrupción de la regulación inhibitoria de la PRL vía dopamina; la pérdida de la conexión con el hipotálamo debido a la presión sobre el tallo pituitario frecuentemente lleva a elevación de los niveles de PRL, contribuyendo también al hipogonadismo central, mientras que raramente se manifiesta como galactorrea¹, lo cual explicaría la ausencia de la misma en nuestro paciente.

Las guías para el manejo de TSHomas de la Asociación Europea de Tiroides recomiendan la resección quirúrgica como tratamiento de primera línea²⁸. Con respecto al tratamiento médico, los análogos de somatostatina de acción prolongada inducen reducción de la secreción de TSH en la mayoría de los casos, generalmente

con restauración del estado eutiroideo²⁹. Los niveles de hormonas tiroideas circulantes se normalizan en más de 90% de los pacientes con los análogos y el tamaño del bocio también se reduce significativamente en cerca del 30% de los casos. La masa del tumor pituitario se reduce hasta en 40% de los pacientes que usan los análogos y la visión mejora en cerca del 70% de ellos; los agonistas de dopamina tienen resultados mixtos en el tratamiento de TSHomas, con sólo supresión parcial de la secreción de TSH en la mayoría de los casos²⁸. Con respecto al manejo terapéutico del paciente descrito, inicialmente sería sometido a resección transesfenoidal del adenoma, sin embargo por circunstancias perioperatorias la cirugía no se llevó a cabo. Un año después del inicio de los síntomas el paciente consultó a nuestro Servicio de Endocrinología y dada la evidencia de co-secreción de TSH-GH se le indicó octreótide (Sandostatin LAR) 20 mg VIM mensual, iniciándolo previo a la cirugía, además del tratamiento antitiroideo, y aguardando tiempo prudencial para ver su evolución. Lamentablemente el paciente no ha regresado a consulta.

CONCLUSIÓN

Este caso subraya la clínica inusual de un paciente masculino joven, con un adenoma pituitario gigante co-secretor de TSH-GH en quien el hipertiroidismo sintomático y los signos de compresión de la vía visual indujeron su consulta a nuestra Institución. Se enfatiza la importancia de la medición sistemática de GH e IGF-1 en pacientes con adenoma pituitario que consulten inicialmente por signos de hipertiroidismo. La cirugía constituye la terapia de primera elección, sin embargo los análogos de somatostatina son una alternativa a la cirugía en tumores plurihormonales que no puedan ser totalmente resecados. Este caso estimuló la revisión de la literatura debido a que los TSHomas son una causa extremadamente rara de hipertiroidismo y a la inusual edad de presentación de esta patología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lim CT, Korbonits M. Update on the clinicopathology of pituitary adenomas. *Endocr Pract* 2018;24:473-488.
2. Socin HV, 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* 2003;148:433-442.
3. Zemskova MS, Skarulis MC. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: Diagnosis and Management of Pituitary Disorders. Humana Press, Louisville: Contemporary Endocrinology; 2008. p. 237-370.
4. Beck-Peccoz P, Persani L, Lania A. Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2015.
5. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirila T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4268-4275.
6. Gruppeta M, Mercieca C, Vassallo J. Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta. *Pituitary* 2013;16:545-553.
7. Berker D, Isik S, Aydin Y, Tutuncu Y, Akdemir G, Ozcan HN, Guler S. Thyrotropin Secreting Pituitary Adenoma. *Turk Neurosurg* 2011;21:403-407.
8. Jailer Jw, Holub Da. Remission of Graves' disease following radiotherapy of a pituitary neoplasm. *Am J Med* 1960;28:497-500.
9. Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, Smallridge RC, Weintraub BD. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocr Rev* 1996;17:610-638.
10. Osamura RY, Kajiya H, Takei M, Egashira N, Tobita M, Takekoshi S, Teramoto A. Pathology of the human pituitary adenomas. *Histochem Cell Biol* 2008;130:495-507.
11. Sanno N, Teramoto A, Matsuno A, Inada K, Itoh J, Osamura RY. Clinical and immunohistochemical studies on TSH-secreting pituitary adenoma: its multihormonality and expression of Pit-1. *Mod Pathol* 1994;7:893-899.
12. Kirkman MA, Jaunmuktane Z, Brandner S, Khan AA, Powell M, Baldeweg SE. Active and silent thyroid-stimulating hormone-expressing pituitary adenomas: presenting symptoms, treatment, outcomes, and recurrence. *World Neurosurg* 2014;82:1224-1231.
13. Wang EL, Qian ZR, Yamada S, Rahman MM, Inosita N, Kageji T, Endo H, Kudo E, Sano T. Clinicopathological characterization of TSH-producing adenomas: special reference to TSH-immunoreactive but clinically non-functioning adenomas. *Endocr Pathol* 2009;20:209-220.
14. Simmons DM, Voss JW, Ingraham HA, Holloway JM, Broide RS, Rosenfeld MG, Swanson LW. Pituitary cell phenotypes involve cell specific Pit-1 mRNA translation and synergistic interactions with other transcription factors. *Genes Dev* 1990;4:695-711.
15. Kuzu F, Bayraktaroğlu T, Zor F, G N BD, Salihoğlu YS, Kalaycı M. A thyrotropin-secreting macroadenoma with positive growth hormone and prolactin immunostaining: A case report and literature review. *Niger J Clin Pract* 2015;18:693-697.
16. Losa M, Giovanelli M, Persani L, Mortini P, Faglia G, Beck-Peccoz P. Criteria of cure and follow-up of central hyperthyroidism due to thyrotropin-secreting pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3084-3090.
17. Laws ER, Vance ML, Jane JA Jr. TSH adenomas. *Pituitary* 2006;9:313-315.
18. Brucker-Davis F, Oldfield EH, Skarulis MC, Doppman JL, Weintraub BD. Thyrotropin-secreting pituitary tumors: Diagnostic criteria, thyroid hormone sensitivity, and treatment outcome in 25 patients followed at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:476-486.
19. Hardy J. Transphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. *Clin Neurosurg* 1969;16:185-217.
20. Felix I, Asa SL, Kovacs K, Horvath E, Smyth HS. Recurrent plurihormonal bimorphous pituitary adenoma producing growth hormone, thyrotropin, and prolactin. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:66-70.
21. Beck-Peccoz P, Piscitelli G, Amr S, Ballabio M, Bassetti M, Giannattasio G, Spada A, Nissim M, Weintraub BD, Faglia G. Endocrine, biochemical, and morphological studies of a pituitary adenoma secreting growth hormone, thyrotropin (TSH), and alpha-subunit: Evidence for secretion of TSH with increased bioactivity. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:704-711.
22. Kiatpanabhikul P, Shuangshoti S, Chantira K, Navichareern P, Kingpetch K, Hounngam N, Snaboon T. A case of coexistence of TSH/GH-secreting pituitary tumor and papillary thyroid carcinoma: Challenges in pathogenesis and management. *J Clin Neurosci* 2017;41:78-80.
23. Berker D, Isik S, Aydin Y, Tutuncu Y, Akdemir G, Ozcan HN, Guler S. Thyrotropin secreting pituitary adenoma accompanying a silent somatotropinoma. *Turk Neurosurg* 2011;21:403-407.

24. Johnston PC, Hamrahian AH, Prayson RA, Kennedy L, Weil RJ. Thyrotoxicosis with absence of clinical features of acromegaly in a TSH- and GH-secreting, invasive pituitary macroadenoma. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2015;2015:140070. doi: 10.1530/EDM-14-0070.
25. Yamada S, Aiba T, Sano T, Kovacs K, Shishiba Y, Sawano S, Takada K: Growth hormone-producing pituitary adenomas: correlations between clinical characteristics and morphology. *Neurosurgery* 1993;33:20-27.
26. Nakayama Y, Jinguji S, Kumakura S, Nagasaki K, Natsumeda M, Yoneoka Y, Saito T, Fujii Y. Thyroid-stimulating hormone (thyrotropin)-secretion pituitary adenoma in an 8-year-old boy: case report. *Pituitary* 2012;15:110-115.
27. Rabbiosi S, Peroni E, Tronconi GM, Chiumello G, Losa M, Weber G. Asymptomatic thyrotropin-secreting pituitary macroadenoma in a 13-year-old girl: successful first-line treatment with somatostatin analogs. *Thyroid* 2012;22:1076-1079.
28. Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, Chatterjee K, Wemeau JL. 2013 European thyroid association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Eur Thyroid J* 2013;2:76-82.
29. van Varsseveld NC, Bisschop PH, Biermasz NR, Pereira AM, Fliers E, Drent ML. A long-term follow-up study of eighteen patients with thyrotrophin-secreting pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;80:395-402.