

## Тиреотропинома: поздний диагноз и эффективность терапии

© Г.Г. Петрик<sup>1,2\*</sup>, Е.Д. Космачева<sup>1,2</sup>, Ю.И. Полякова<sup>2</sup>, С.В. Бутаева<sup>2</sup>, Л.Я. Рожинская<sup>3</sup>, Ж.Е. Белая<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар, Россия; <sup>2</sup>ГБУЗ НИИ «Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского», Краснодар, Россия; <sup>3</sup>ФБГУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Современные лечебно-диагностические алгоритмы позволяют своевременно выявить нарушения функции щитовидной железы, назначить адекватное лечение. Между тем в процессе интерпретации тиреоидного статуса необходимо учитывать крайне редкую, но реально существующую возможность развития тиреотоксикоза центрального генеза, диагностика которого, как показывает общемировая практика, затруднена.

Представлен клинический случай ТТГ-продуцирующей аденомы гипофиза у женщины 47 лет, длительное время получающей тиреостатики по поводу тиреотоксикоза. Пациентке был установлен диагноз болезнь Грейвса, однако истинной причиной тиреотоксикоза являлась тиреотропинома. Основные лабораторные проявления тиреотоксикоза центрального генеза заключались в сочетании эпизодов нормального или повышенного уровня ТТГ с высокой или нормальной концентрацией свободного Т4. При МРТ выявлена макроаденома гипофиза. Наличие клинических проявлений тиреотоксикоза позволило исключить синдром резистентности к тиреоидным гормонам. Пробное лечение октреотидом купировало клинические и лабораторные проявления тиреотоксикоза, что обусловило выбор консервативного метода в качестве первой линии терапии. Обсуждаются особенности клинико-лабораторных проявлений, а также принципы дифференциальной диагностики и современных методов лечения ТТГ-продуцирующих аденом гипофиза.

**Ключевые слова:** клинический случай, тиреотоксикоз, ттг продуцирующая аденома гипофиза, тиреотропинома.

### TSH-secreting pituitary adenoma: late diagnosis and effectiveness of therapy

© Galina G. Petrik<sup>1,2\*</sup>, Elena D. Kosmacheva<sup>1,2</sup>, Yuliya I. Polyakova<sup>2</sup>, Svetlana V. Butaeva<sup>2</sup>, Ludmila Ya. Rozhinskaya<sup>3</sup>, Zhanna E. Belaya<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; <sup>2</sup>S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1, Krasnodar, Russia; <sup>3</sup>Endocrinology Research Center, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

The modern therapeutic and diagnostic algorithms allow timely detection of pituitary disorder to prescribe adequate treatment. Meanwhile, when interpreting the thyroid status, physicians need to take into account the extremely rare but the actually existing possibility of central thyrotoxicosis. The worldwide practice shows that diagnosis of this condition is rather challenging.

We report a clinical case of a TSH-secreting pituitary adenoma in a 47-year-old female who received a long-term thyrostatic therapy for thyrotoxicosis. The patient was diagnosed with Graves' disease; however, thyrotoxicosis was actually caused by TSH-oma. The key laboratory signs of central thyrotoxicosis included the combination of episodes of normal or elevated TSH level with the high or normal free T4 level. MRI showed a pituitary macroadenoma. The clinical manifestations of thyrotoxicosis made it possible to rule out the thyroid hormone resistance syndrome. The attempted therapy with octreotide eliminated the clinical and laboratory signs of thyrotoxicosis, so the conservative method was selected as first-line therapy. The features of clinical and laboratory signs, as well as the principles of differential diagnosis and modern methods for treating TSH-secreting pituitary adenomas are discussed.

**Keywords:** case report, thyrotoxicosis, TSH-secreting pituitary adenoma, TSH-oma.

Синдром тиреотоксикоза широко распространен в практике эндокринолога [1]. Современные лечебно-диагностические алгоритмы позволяют своевременно выявить нарушения функциональной активности щитовидной железы (ЩЖ), назначить адекватное лечение. При интерпретации показателей тиреоидного статуса необходимо учитывать крайне редкую, но реально существующую возможность развития тиреотоксикоза центрального генеза, диагностика которого, как показывает общемировая практика, затруднена. Многим пациентам ошибочно устанавливается диагноз болезнь Грейвса с последующими неуместными в данной ситуации назначениями тиреостатиков, выполнением тиреоидэктомии и/или радиоабляции.

Цель публикации — привлечение внимания практикующих эндокринологов к особенностям клинико-лабораторных проявлений тиреотоксико-

за центрального генеза, обусловленного ТТГ-продуцирующей аденомой гипофиза (тиреотропиномой), и обсуждение современных возможностей лечения данного контингента больных.

### Описание случая

Пациентка А., 46 лет, поступила в эндокринологическое отделение ГБУЗ НИИ-ККБ №1 им. С.В. Очаповского с жалобами на учащенное сердцебиение, эпизоды дрожания тела, дискомфорт в области шеи.

**Из анамнеза:** в течение 10 лет отмечает эпизоды сердцебиений. В 2013 г. при исследовании тиреоидного статуса патологических изменений не обнаружено (табл. 1), УЗИ щитовидной железы — без структурных изменений, объем 9,7 см<sup>3</sup>.

В марте 2015 г. при повторном обследовании по поводу тахикардии впервые выявлены высоконо-

Таблица 1. Параметры тиреоидного статуса

Дата, год	ТТГ, мМЕ/мл (референсные значения 0,35–4,9)	Св. Т4 пмоль/л (референтные значения 12,0–22,0)	Св.Т3, пмоль/л (референсные значения 3,07–6,9)	Доза тирозола, мг
2013 г.	3,2	20,7	3,2	—
03.15	4,9	36,02		
04.15	5,14	20,7	9,0	
05.15	21,7	17,0	5,74	20
06.15	35,3	17,6	8,07	30
08.15	5,4	21,4	11,0	
10.15	11,4	21,7	9,0	5
11.15	12,0	29,7	10,7	10

Таблица 2. Результаты гормонального исследования от 26.11.15

Показатель	Значение	Референсные значения
ТТГ, мкМЕ/мл	12,2	0,35–4,5
Общий Т3, нмоль/л	3,31	0,92–2,79
Свободный Т3, пмоль/л	10,7	3,50–6,50
Общий Т4, нмоль/л	192	58–161
Свободный Т4, пмоль/л	29,7	11,5–22,7
АТТПО, Ед/мл	Abs	до 60
АТрТТГ, МЕ/мл	0,1	0,0–1,75
Лютеинизирующий гормон, мМЕ/мл	7,14	1,9–12,5
Фоликулостимулирующий, мМЕ/л	4,66	2,5–10,2
Пролактин, мМЕ/л	275,56	59–619
ИРФ-1, нг/мл	193,0	94–252
АКТГ, пг/мл	15,8	0,0–46,0

*Примечание. Используемые сокращения:* ТТГ – тиреотропный гормон гипофиза, Общий Т3 – общий трийодтиронин, Свободный Т3 – свободный трийодтиронин, Общий Т4 – общий тироксин, Свободный Т4 – свободный тироксин, АТТПО – антитела к тиреоидной пероксидазе, АТрТТГ – антитела к рецепторам ТТГ, ИРФ1 – инсулиноподобный ростовой фактор 1, АКТГ – аденокортикотропный гормон.

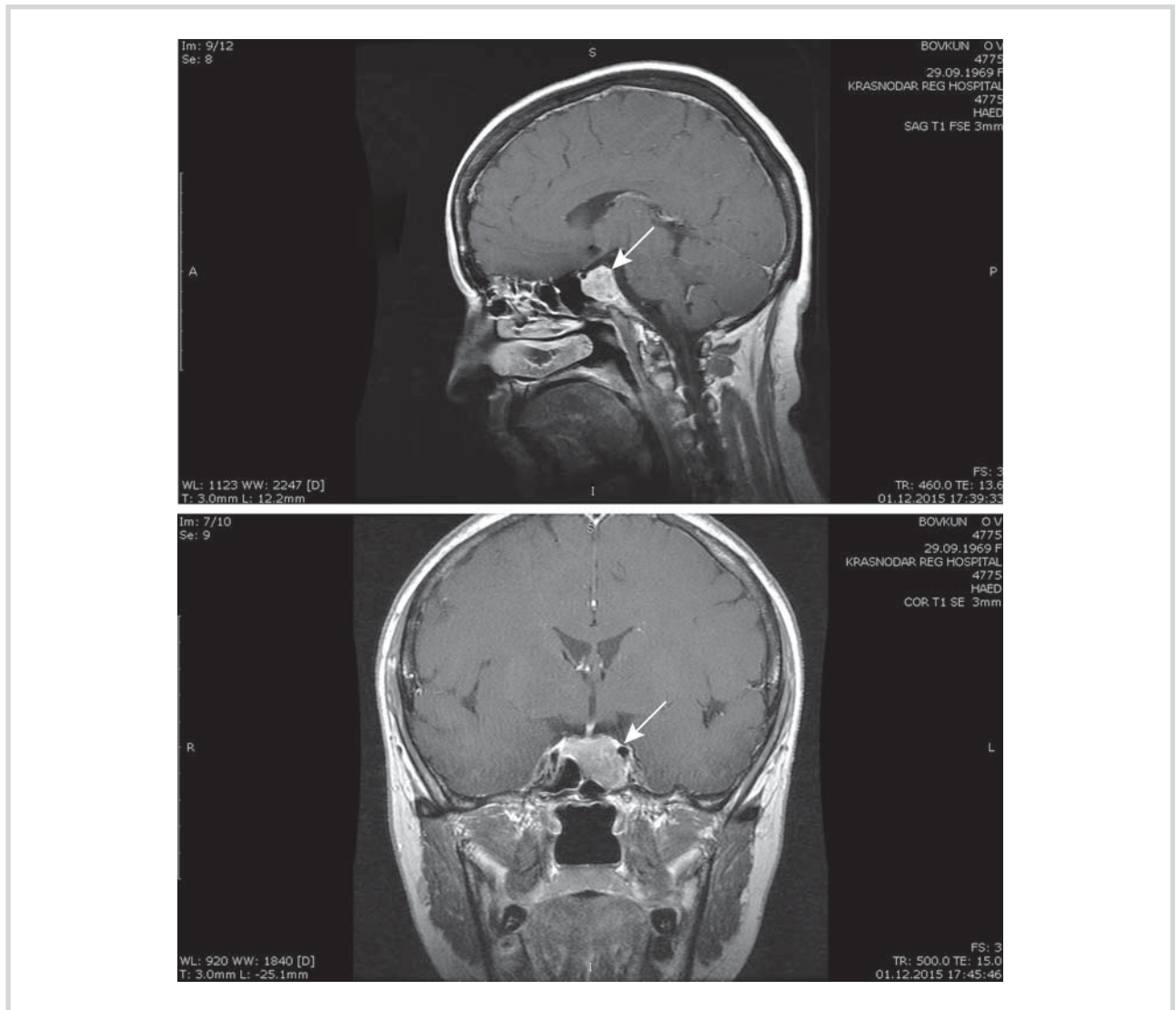
мальные уровни ТТГ и повышение концентрации свободного тироксина (св.Т4), АТ-ТПО в пределах референсных значений. При перепроверке показателей в апреле 2015 г. — повышенный уровень ТТГ, свободного трийодтиронина (св.Т3). Диагностирован диффузный токсический зоб, начато лечение тирозолом исходно в дозе 20 мг, а затем ввиду отсутствия эффекта — 30 мг в сутки. Прием и последующее увеличение доз тирозола сопровождался повышением уровня ТТГ с одновременным превышением референсных значений св.Т3 при нормальных концентрациях св.Т4. Рекомендовано продолжение приема тирозола (30 мг в сутки), который она самостоятельно прекратила 3 нед спустя в связи с появлением крапивницы. На фоне отмены тиреостатика (август 2015 г.) отмечено снижение ТТГ, повышение св.Т3, при референсных значениях св.Т4. Возобновление приема 5 мг и 10 мг тирозола сопровождалось изменением всех показателей тиреоидного статуса (октябрь, ноябрь 2015 г.). В связи с неэффективностью лечения и для определения дальнейшей тактики ведения пациентка с диагнозом — диффузный токсический зоб 2-й стадии, средней тяжести, медикаментозно некомпенсированный — направлена в эндокринологическое отделение ГБУЗ НИИ-ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского.

**Из анамнеза жизни:** в 2011 г. зафиксировано отслоение сетчатки (этиология не уточнена), проводились курсы лазеротерапии. В декабре 2014 г. оперирована по поводу миомы матки. Наличие патологии гипофиза и ЩЖ у родственников отрицает.

**Данные осмотра.** Общее состояние удовлетворительное. Пациентка правильного телосложения, нормального питания, рост 160 см, масса тела 62 кг. Отмечается умеренная влажность кожных покровов, легкий тремор пальцев рук. ЩЖ — 0 ст. по ВОЗ, плотно-эластичная, неоднородная, узловые образования не пальпируются. Глазные симптомы тиреотоксикоза отсутствуют. На фоне приема 2,5 мг биспролола частота сердечных сокращений 80 в мин, артериальное давление 120/80 мм рт.ст. Результаты повторного гормонального исследования приведены в **табл. 2**.

**Результаты лабораторного и инструментального исследования.** Концентрация щелочной фосфатазы в пределах нормы, уровень общего холестерина несколько повышен — 5,8 ммоль/л (норма 2,3–5,17 ммоль/л). Выявлено незначительное повышение уровня глобулина, связывающего половые гормоны, 154,3 нмоль/л (норма 34,3–147,7 нмоль/л).

По данным УЗИ ЩЖ (01.12.15), признаки изоэхогенных узлов обеих долей до 8 мм в диаметре с



Магнитно-резонансная томограмма головного мозга: макроаденома гипофиза.

периодальным кровотоком, диффузные изменения ЩЖ, кровотоки обычный  $15 \text{ см/с}$ ,  $V=8,5 \text{ см}^3$ .

По данным скинтиграфии ЩЖ (02.12.15), изображение обеих долей не увеличено, форма обычная. Контуры ровные, нечеткие. Распределение РФП диффузно-неравномерное: по всем полям обеих долей умеренно выраженные диффузные зоны повышенного накопления РФП («горячие» зоны). Заключение: умеренно выраженные диффузные изменения в обеих долях ЩЖ.

По данным МРТ гипофиза (01.12.15), объемное образование интра-, инфраселлярной локализации  $17,7 \times 27,1 \times 19,5 \text{ мм}$ , нижнелевые контуры массы расположены под левой внутренней сонной артерией. Воронка смещена вправо (см. рисунок).

Пациентка осмотрена офтальмологом (03.12.15), установлен диагноз: периферическая дегенерация

сетчатки, миопия слабой степени, состояние после лазерной коагуляции сетчатки обоих глаз; осмотрена нейрохирургом (03.12.15) диагноз: объемное образование интра-, инфраселлярной локализации.

На основании клинической картины заболевания, результатов гормонального исследования — повышенный уровень ТТГ, св.Т3, св.Т4 в отсутствие антител к рецептору ТТГ, своеобразные изменения тиреоидного статуса на фоне приема тиреостатиков [снижение св.Т3 до  $5,74 \text{ пмоль/л}$  с повышением ТТГ до  $35,3 \text{ мкМЕ/мл}$  и последующая при отмене тирозола нормализация уровня ТТГ ( $5,4 \text{ мМЕ/мл}$ ) и наличие лабораторных признаков гипертиреоза (св.Т4 —  $21,47 \text{ пмоль/л}$ , св.Т3 —  $11,0 \text{ пмоль/л}$ ), а также наличие макроаденомы гипофиза на МРТ — высказано предположение о тиреотоксикозе центрального генеза — ТТГ-секретирующей аденоме гипофиза.

Таблица 3. Результаты гормонального обследования через 6 мес лечения аналогами соматостатина пролонгированного действия

Показатель		Референсные значения
ТТГ, мкМЕ/мл	1,75	0,35–4,94
Свободный Т3, пмоль/л	4,68	2,6–5,7
Свободный Т4, пмоль/л	14,86	9,01–19,1
Лютеинизирующий гормон, мМЕ/мл	3,04	1,68–15,0
Фоликулостимулирующий, мМЕ/л	4,52	1,37–8,08
Пролактин, мМЕ/л	330	126–628

С целью уточнения диагноза и определения тактики лечения больная направлена в ФБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ (ЭНЦ).

19.01.16 в ЭНЦ установлен диагноз: макроаденома гипофиза с гиперпродукцией ТТГ. Тиреотоксикоз центрального генеза. Запланировано нейрохирургическое лечение. Для предварительной компенсации тиреотоксикоза рекомендован прием аналога соматостатина длительного действия в дозе 20 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней.

На фоне терапии аналогами соматостатина пролонгированного действия был достигнут эутиреоз (март 2016 г.): ТТГ — 2,162 мМЕ/л, св.Т4 — 15,35 пмоль/л, св.Т3 — 4,4 пмоль/л. Данных о смешанном характере секреции аденомы не получено (пролактин — 42 мЕд/л, ИРФ 1—122 нг/мл). При МРТ (01.12.15) подтверждена макроаденома гипофиза размером 20×27×18 мм с пара- и инфраселлярным распространением. Учитывая отказ пациентки от нейрохирургического лечения, а также высокую чувствительность к терапии аналогами соматостатина, рекомендовано продолжить консервативное лечение аналогами соматостатина пролонгированного действия с повторным рассмотрением показаний к хирургическому лечению через 6 мес. Из осложнений тиреотоксикоза выявлена начальная остеопения в лучевой кости (до  $-1,1$  SD по Z-критерию) и гиповитаминоз D, в связи с чем назначены препараты витамина D. Выписана в удовлетворительном состоянии.

21.06.16 телефонный контакт: на фоне терапии аналогами соматостатина пролонгированного действия состояние удовлетворительное, жалоб нет, приступы сердцебиения не беспокоят. Результаты оценки гормонального статуса от 21.06.16 представлены в табл. 3.

## Обсуждение

Представленная клиническая ситуация отражает сложности диагностики ТТГ-продуцирующих аденом гипофиза. Несмотря на хорошую осведомленность эндокринологов о возможности развития тиреотоксикоза центрального генеза, низкая распространенность тиреотропином подчас не позво-

ляет преодолеть стереотипность мышления врача. Нетипичные исходные показатели тиреоидного статуса — повышение уровня тиреоидных гормонов на фоне нормальных или слегка повышенных значений ТТГ, а при назначении тиреостатиков выраженное повышение уровня ТТГ на фоне снижения концентраций тиреоидных гормонов — позволяют провести обследование, направленное на выявление ТТГ-секретирующей аденомы гипофиза.

Распространенность тиреотропином невелика и в структуре аденом гипофиза составляет 0,5—3%. За последнее время в отечественной литературе описан один случай тиреотропиномы у ребенка, другой — у молодой женщины [2, 3]; всего в мире с 1960 г. описано около 350 случаев заболевания [4]. Клиническая манифестация ТТГ-продуцирующих аденом гипофиза происходит в различные возрастные периоды, однако пик приходится на пятое десятилетие. Женщины и мужчины подвержены данной патологии в равной степени [5].

В подавляющем большинстве случаев ТТГ-секретирующие аденомы являются макроаденомами и характеризуются моносекретцией ТТГ. Предшествующие хирургические или радиационные аблации ЩЖ негативно влияют на размер и инвазивность опухоли (макроаденомы обнаружены у 49% больных после вмешательств на ЩЖ и у 27% пациентов без таких вмешательств) [4]. Морфологически аденомы имеют волокнистую структуру, иногда столь плотную, что их называют «гипофизарным камнем» [6]. Как правило, тиреотропиномы доброкачественны, однако в литературе [7] имеются сведения и о ТТГ-секретирующих карциномах. К клиническим особенностям тиреотропиномы относят мягкость течения, или «молчание», которое связывают с низкой биологической активностью секретруемых аденомой молекул ТТГ. Описаны случаи эутиреоидного состояния у пациентов со случайно выявленными тиреотропиномами [8]. Однако тяжелый тиреотоксикоз с фибрилляцией предсердий, сердечной недостаточностью, проходящими параличами отмечен в каждом четвертом случае [4, 9, 10]. Вследствие масс-эффекта возможны нарушения полей зрения (40%), головная боль (20%), парциальное или полное выпадение тропных функций



гипофиза. Частичный гипогонадизм отмечен примерно у  $1/3$  пациентов, проявляясь у женщин нарушением менструального цикла, а у мужчин — явлениями центрального гипогонадизма, задержкой полового развития, снижением либидо [4].

Особое внимание у пациентов с тиреотропиномами уделяется состоянию ЩЖ. В условиях гиперстимуляции формирование диффузного зоба происходит даже после частичной тиреоидэктомии. Кроме того, ЩЖ у пациентов с тиреотропиномой склонна к узловым трансформациям, однако функциональная автономия развивается нечасто [11]. Наблюдение за имеющимися узлами подлежит общепринятой тактике, поскольку в ряде случаев в таких узлах ЩЖ обнаруживают карциномы [12]. Что касается иной патологии, то, согласно литературным данным титры антител к ТПО и рецептору ТТГ не отличаются от общепопуляционных, однако имеются сообщения о развитии болезни Грейвса после аденомэктомии и двусторонней офтальмопатии на фоне появления аутоиммунного тиреоидита, а также одностороннего экзофтальма вследствие инвазий гипофизарной опухоли [13, 14].

У  $1/3$  пациентов тиреотропиномы имеют смешанный характер, обусловленный общностью факторов транскрипции *Prop-1* и *Pit-1* для сомато-, лакто- и тиреотрофов [15]. Наиболее часто секреция ТТГ сочетается с продукцией гормона роста (16%) и пролактина (10%) и крайне редко — с продукцией гонадотропных гормонов (1,4%). В таких случаях доминируют проявления акромегалии, гиперпролактинемии, гипогонадизма. Также описаны тиреотропиномы в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа, синдрома МакКьюна—Олбрайта и у одного пациента с мутациями гена *AIP* [4].

Дифференциальный диагноз ТТГ-продуцирующей аденомы в первую очередь проводят с болезнью Грейвса и многоузловым токсическим зобом. Диагностическими критериями тиреотропиномы являются повышение уровня тиреоидных гормонов на фоне повышенной либо нормальной концентрации ТТГ, а также наличие аденомы гипофиза при КТ/МРТ-исследовании. Тиреотропиномы, как правило, резистентны к повышению уровня тиреоидных гормонов, но очень чувствительны к снижению их количества, что объясняет высокую секрецию ТТГ и более агрессивный рост опухоли после назначения тиреостатиков, тиреоидэктомии, радиоiodтерапии. Диагностика ТТГ-стимулирующей аденомы у пациентов, получающих заместительную терапию после предшествующей тиреоидэктомии или радиоiodтерапии, сложна. По данным Р. Век-Рессоз и др. [5], уровень ТТГ у пациентов, перенесших аблацию ЩЖ, во много раз выше, чем у нелеченных, хотя концентрации тиреоидных гормонов находятся в гипертиреоидном диапазоне. В таких случаях диа-

гноз можно предположить, если на фоне полной заместительной дозы левотироксина сохраняется повышенный уровень ТТГ. В сложных диагностических ситуациях проводят функциональные пробы — либо стимуляционные с тиреорелизинг-гормоном, антагонистами допамина, либо подавляющую с трийодтиронином (проба Вернера). У пациентов с тиреотропиномой во всех случаях отсутствует адекватная реакция ТТГ.

После подтверждения тиреотоксикоза центрального генеза необходимо провести дифференциальный диагноз между тиреотропиномой и синдромом резистентности к тиреоидным гормонам (СРТГ), для которого также характерно повышение концентрации свободных Т3 и Т4 в сочетании с повышенной или нормальной концентрацией ТТГ.

СРТГ относится к группе крайне редких заболеваний, обусловленных снижением чувствительности периферических тканей к тиреоидным гормонам вследствие мутаций в гене, кодирующем рецепторы ЩЖ. У 80% больных заболевание имеет наследственный аутосомно-доминантный характер, что обуславливает возможность появления семейных форм. Клинические проявления СРТГ зависят от локализации и степени функциональной активности мутации. Характерные признаки: зоб, задержка физического и полового развития, гиперактивность и тахикардия в покое. Напротив, неврологическая симптоматика (нарушения зрения, головная боль) или клинические признаки гиперсекреции гормонов гипофиза (акромегалия, галакторея/аменорея), а также визуализация аденомы гипофиза при МРТ/КТ, свидетельствуют в пользу тиреотропиномы. Дифференциальный диагноз может быть затруднен в случае малых размеров аденомы, наличия синдрома «пустого турецкого седла» и инциденталом.

При дифференциальной диагностике СРТГ с тиреотропиномой могут быть полезны лабораторные методы. Клинические проявления тиреотоксикоза при ТТГ-продуцирующих аденомах сопряжены с повышением уровня секс-гормон-связывающего глобулина (СССГ), С-концевого телопептида коллагена 1-го типа и снижением концентрации холестерина [16, 17]. Однако методом, верифицирующим СРТГ, является молекулярно-генетическое исследование, подтверждающее наличие мутаций в генах кодирующих рецепторы тиреоидных гормонов [18].

При подтвержденном диагнозе ТТГ-секретирующей опухоли гипофиза предпочтительным методом лечения является удаление тиреотропиномы, позволяющее добиться гормональной ремиссии в 75—84% случаев [4, 19, 20]. Однако радикальное удаление макротиреотропиномой достаточно часто сопряжено с техническими трудностями, связанными с фиброзом, инвазией опухоли в кавернозные синусы, внутреннюю сонную артерию или хиазму. При противопоказаниях к оперативному лечению

или отказе пациента возможно проведение лучевой терапии и/или (учитывая экспрессию соматостатинных рецепторов в большинстве ТТГ-секретирующих аденом) назначение аналогов соматостатина.

## Заключение

Разграничение синдрома тиреотоксикоза центрального, тиреоидного (первичного) и периферического (СРТГ) генеза — принципиально важно. Представленный случай служит типичным примером ошибочного диагноза первичного тиреотоксикоза с последующим безуспешным лечением тиреостатиками и закономерным приростом ТТГ без ликвидации симптомов тиреотоксикоза. Дифференциация с СРТГ проведена на основании наличия симптомов тиреотоксикоза, макроаденомы гипофиза, повышенного уровня СССГ и отсутствия родственников с аналогичными лабораторными сдвигами. Лечение длительно-действующим аналогом сомато-

статина позволило достичь клинической и лабораторной ремиссии тиреотоксикоза, что подтверждает диагноз тиреотропиномы. Таким образом, правильный диагноз и патогенетическое лечение позволили компенсировать состояние пациентки и добиться существенного клинического улучшения. Вопрос о динамике размеров опухоли на фоне консервативной терапии и необходимости последующего нейрохирургического лечения остается открытым. Ответить на этот вопрос позволит контрольное МРТ-исследование через год после начала терапии длительно-действующим аналогом соматостатина.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Согласие пациента.** Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме (именно в этом журнале).

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

- Бузиашвили И., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Лечение токсического зоба. // Врач. — 2005. — №3. — С. 32-35. [Buziashvili I, Fadeyev VV, Mel'nichenko GA. Lechenie toksicheskogo zoba. *Vrach*. 2005;(3):32-35. (In Russ.)].
- Мазеркина Н.А., Трунин Ю.Ю., Горелышев С.К., и др. Тиреотропинома у ребенка: описание клинического случая и обзор литературы. // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. — 2012. — Т.76. — №5. — С.63-69. [Mazerkina NA, Trunin II, Gorelyshev SK, et al. Thyrotropin secreting pituitary adenoma in a child: case report and literature review. *Zh Vopr Neurokhir im NN. Burdenko*. 2012;76(5):63-69. (In Russ.)].
- Пржиялковская Е.Г., Газизова Д.О., Григорьев А.Ю., и др. Тиреотропинома: трудности дифференциальной диагностики (клинический случай) // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. - 2011. - Т.7. - №2 - С. 68-73. [Prjijalkovskaja EG, Gasisova DO, Grigoriev AYU, et al. Thyrotropin-producing adenoma: diagnostic challenges (case report). *Clinical and experimental thyroidology*. 2011;7(2):68-73. (In Russ.)]. doi: 10.14341/ket20117268-73
- Beck-Peccoz P, Lania A, Persani L. TSH-producing adenomas. In: Jameson JL, Degroot LJ, editors. *Endocrinology*. 7th ed. USA: W.B. Saunders Pub.; 2015;266-274.
- Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, et al. 2013 European thyroid association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Eur Thyroid J*. 2013;2(2):76-82. doi: 10.1159/000351007
- Webster J, Peters JR, John R, et al. Pituitary stone: two cases of densely calcified thyrotrophin-secreting pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;40(1):137-143.
- Mixson AJ, Friedman TC, Katz DA, et al. Thyrotropin-secreting pituitary carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(2):529-533. doi: 10.1210/jcem.76.2.8432799
- Yamakita N, Ikeda T, Murai T, et al. Thyrotropin-producing pituitary adenoma discovered as a pituitary incidentaloma. *Intern Med*. 1995;34(11):1055-1060.
- Hsu FS, Tsai WS, Chau T, et al. Thyrotropin-secreting pituitary adenoma presenting as hypokalemic periodic paralysis. *Am J Med Sci*. 2003;325(1):48-50.
- 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;2:67. doi: 10.1186/1752-1947-2-67
- Abs R, Stevenaert A, Beckers A. Autonomously functioning thyroid nodules in a patient with a thyrotropin-secreting pituitary adenoma: possible cause—effect relationship. *Eur J Endocrinol*. 1994;131(4):355-358.
- Kishida M, Otsuka F, Kataoka H, et al. Hyperthyroidism in a patient with tsh-producing pituitary adenoma coexisting with thyroid papillary adenocarcinoma. *Endocr J*. 2000;47(6):731-738. doi: 10.1507/endocrj.47.731
- Losa M, Mortini P, Minelli R, Giovanelli M. Coexistence of TSH-secreting pituitary adenoma and autoimmune hypothyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2014;29(6):555-559. doi: 10.1007/bf03344147
- 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. doi: 10.1210/jcem-53-2-338
- Bertholon-Gregoire M, Trouillas J, Guigard MP, et al. Mono- and plurihormonal thyrotropic pituitary adenomas: pathological, hormonal and clinical studies in 12 patients. *Eur J Endocrinol*. 1999;140(6):519-527.
- 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. doi: 10.1210/jcem-71-1-19
- Persani L, Preziati D, Matthews CH, 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 Endocrinol (Oxf)*. 1997;47(2):207-214.
- Калдымова В.А., Кияев А.В., Тюльпаков А.Н. Синдром резистентности к тиреоидным гормонам. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2013. — Т.9. — №1. — С. 51-53. [Kaldymova VA, Kiyayev AV, Tyulpakov AN. Syndromes

- of resistance to thyroid hormone. *Clinical and experimental thyroidology*. 2013;9(1):51-53. (In Russ.).  
doi: 10.14341/ket20139151-53
19. Malchiodi E, Profka E, Ferrante E, et al. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: outcome of pituitary surgery and irradiation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):2069-2076.  
doi: 10.1210/jc.2013-4376
20. Yamada S, Fukuhara N, Horiguchi K, et al. Clinicopathological characteristics and therapeutic outcomes in thyrotropin-secreting pituitary adenomas: a single-center study of 90 cases. *J Neurosurg*. 2014;121(6):1462-1473. doi: 10.3171/2014.7.jns1471

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

\*Петрик Галина Георгиевна — к.м.н., доц. [Galina G. Petrik, MD, PhD, assistant professor]; адрес: Россия 350063, Краснодар, ул. Седина, д. 4 [address: 4, Sedina Street, Krasnodar, Russian Federation, 350063]; email: pgg@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4145-5602>; eLibrary SPIN-код: 3001-4807

Космачева Елена Дмитриевна — д.м.н. [Elena D. Kosmacheva, MD, PhD]; email: kosmacheva\_h@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8600-0199>; eLibrary SPIN-код: 5277-2982

Полякова Юлия Игоревна [Uliya I. Polyakova, MD]; email: upoll@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0064-4917>

Бутаева Светлана Васильевна [Svetlana V. Butaeva, MD]; email: havivi@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7774-0494>

Рожинская Людмила Яковлевна — д.м.н., проф. [Ludmila Y. Rozhinskaya, MD, PhD, Professor]; email: Rozhinskaya@rambler.ru; eLibrary SPIN-код: 5691-7775.

Белая Жанна Евгеньевна — д.м.н. [Zhanna E. Belaya, MD, PhD]; email: jannabelaya@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; eLibrary SPIN-код: 4746-7173

#### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Петрик Г.Г., Космачева Е.Д., Полякова Ю.И., Бутаева С.В., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. Тиреотропинома: поздний диагноз и эффективность терапии. // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — №1. — С. 39-45.  
doi: 10.14341/probl201763139-45

Получена: 30.07.2016. Принята к публикации: 28.11.2016. Опубликована: 25.02.2017.

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Petrik GG, Kosmacheva ED, Polyakova UI, Butaeva SV, Rozhinskaya LY, Belaya ZE. Thyrotropin (TSH)-secreting pituitary adenomas: late diagnosis and treatment efficacy. *Problems of endocrinology*. 2017;63(1):39-45.  
doi: 10.14341/probl201763139-45

Received: 30.07.2016. Accepted: 28.11.2016. Published online: 25.02.2017.