

Телегина М.А., Белая Ж.Е.

## РЕДКИЕ ФОРМЫ ТИРЕОТОКСИКОЗА: ТИРЕОТРОПИН-СЕКРЕТИРУЮЩИЕ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА

ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

*Тиреотоксикоз, чаще всего, возникает из-за аутоиммунных заболеваний щитовидной железы или многоузлового токсического зоба. Однако иногда он может быть вызван ТТГ-секретирующими аденомами гипофиза (ТТГ-омами). При наличии ТТГ-ом, уровень циркулирующих свободных Т3 и Т4 повышается на фоне отсутствия подавления или даже при повышенном уровне ТТГ. Неправильная трактовка результатов исследования с определением только уровня ТТГ может привести к ошибочному диагнозу и тактике ведения пациента, включая ненужные операции или проведение терапии радиоактивным йодом, что может способствовать увеличению размера гипофизарной опухоли. При диагностике ТТГ-ом были испробованы различные тесты, включая стимулирующие и ингибирующие, однако диагностическая ценность ни одного из них не доказана. Лишь лабораторные данные в сочетании с МРТ гипофиза, помогают правильно поставить диагноз и назначить соответствующее лечение. При выборе метода лечения ТТГ-ом предпочтение отдается хирургической трансфеноидальной аденомэктомии. В случаях, когда операция невозможна или неэффективна, методом нормализации уровня ТТГ является назначение аналогов соматостатина. В ряде случаев, возможно предварительное лечение аналогами соматостатина с последующим проведением нейрохирургического вмешательства. В исключительных случаях, как и при других аденомах, возможна лучевая терапия.*

**Ключевые слова:** тиреотропин-секретирующая аденома гипофиза; центральный гипертиреоз; ТТГ; резистентность к тиреоидным гормонам; трансфеноидальная хирургия; аналоги соматостатина.

**Для цитирования:** Телегина М.А., Белая Ж.Е. Редкие формы тиреотоксикоза: тиреотропин-секретирующие аденомы гипофиза. *Клиническая медицина*. 2024;102(4):291–296. DOI: <http://dx.DOI.org/10.30629/0023-2149-2024-102-4-291-296>

**Для корреспонденции:** Телегина Мария Алексеевна — e-mail: [telegina-07@yandex.ru](mailto:telegina-07@yandex.ru)

**Maria A. Telegina, Zhanna E. Belaya**

### RARE FORMS OF THYROTOXICOSIS: THYROTROPIN-SECRETING PITUITARY ADENOMAS

National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia

*Thyrototoxicosis most often occurs due to autoimmune diseases of the thyroid gland or a multi-nodular toxic goiter, but it can also be caused by TSH-secreting pituitary adenomas. In the presence of these adenomas, the levels of circulating free T3 and T4 increase in the absence of suppression, even with elevated TSH levels. Incorrect interpretation of results from studies that only measure TSH can lead to erroneous diagnoses and management strategies for patients, including unnecessary surgery or radioactive iodine therapy. This can contribute to the growth of pituitary tumors. Various tests have been used to try to diagnose them, but none have proven to be effective. Only laboratory tests in combination with MRI of the pituitary can accurately diagnose and prescribe treatment. When choosing a treatment for TSH-producing pituitary adenomas, preference is given to the surgical method of transphenoidal adenomectomy. If surgery is not possible or effective, the method used to normalize TSH levels is to prescribe somatostatin analogs. In some cases, it is possible to use somatostatin analog therapy before neurosurgery. In exceptional circumstances, radiation therapy may be used, as with other types of adenomas.*

**Key words:** thyrotropin-producing adenoma; central hyperthyroidism; TSH; resistance to thyroid hormone; transphenoidal surgery; somatostatin analogue.

**For citation:** Telegina M.A., Belaya, Zh.E. Rare forms of thyrototoxicosis: thyrotropin-secreting pituitary adenomas. *Klinicheskaya medicina*. 2024;102(4):291–296. DOI: <http://dx.DOI.org/10.30629/0023-2149-2024-102-4-291-296>

**For correspondence:** Maria A. Telegina — e-mail: [telegina-07@yandex.ru](mailto:telegina-07@yandex.ru)

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received 02.11.2023  
Accepted 19.12.2023

Одной из редких причин гипертиреоза являются опухоли гипофиза, которые вырабатывают тиреотропин (ТТГ-омы). В таких случаях ТТГ вырабатывается автономно и не реагирует на отрицательную обратную связь щитовидной железы. Это приводит к чрезмерной стимуляции щитовидной железы и повышенной выработке гормонов Т4 и Т3 [1, 2]. Впервые случай центрального гипертиреоза, вызванного аденомой гипофиза, которая продуцирует ТТГ, был описан в 1960 г. [3]. Однако до сих

пор диагностика и лечение центрального гипертиреоза вызывают определенные сложности.

Ранее диагностика ТТГ-ом происходила только на стадии инвазивной макроаденомы и потому заболевание считалось трудноизлечимым. Однако современное лабораторное оборудование значительно улучшило диагностику гипертиреоза, и теперь мы можем выявлять повышенную секрецию ТТГ на ранних стадиях, до того как опухоль достигнет больших размеров. Раннее обна-

ружение и правильное лечение ТТГ-ом могут предотвратить развитие нервно-эндокринных осложнений, таких как нарушения зрения, вызванные сдавлением хиазмы, головные боли и гипопитуитаризм.

### Эпидемиология

Тиреотропин-продуцирующая аденома гипофиза является редким заболеванием. Всего 0,5–2% всех аденом гипофиза являются ТТГ-продуцирующими, а общая распространенность этого заболевания составляет 1–2 случая на 1 млн человек [4, 5]. Однако есть вероятность, что эти цифры недооценены, поскольку данные из Шведского регистра гипофиза показывают увеличение случаев ТТГ-ом с течением времени. Вероятно, это связано с более чувствительными тестами для определения уровня ТТГ и повышенной осведомленностью врачей [6, 7]. Возрастной диапазон пациентов с ТТГ-омами варьирует от 8 до 84 лет, средний возраст постановки диагноза составляет примерно 46 лет [8]. ТТГ-омы встречаются одинаково часто как у мужчин, так и у женщин, в отличие от заболеваний щитовидной железы, которые чаще встречаются у женщин. Также существуют данные о семейных случаях ТТГ-ом как части множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (MEN1) [9].

### ТТГ-омы: новый взгляд на молекулярные механизмы заболевания

Пока неизвестны молекулярные механизмы, которые приводят к развитию ТТГ-ом и большинства аденом гипофиза. Однако исследования показали, что большинство аденом гипофиза, включая ТТГ-омы, возникают из клетки, подвергшейся клональной экспансии [10]. Это указывает на общие принципы онкогенеза, включающие первоначальное трансформирующее событие, которое приводит к усилению пролиферации, и последующие мутации или изменения, которые способствуют прогрессированию опухоли.

Развитие опухолей может быть связано с активирующими мутациями или сверхэкспрессией протоонкогенов, а также с нарушением действия генов, обладающих антипролиферативными свойствами. Однако в случае потери генов-супрессоров опухолей потеря гена *p53* не наблюдается во всех случаях исследованных ТТГ-ом [11]. Активные мутации в гене *Ras*, которые обнаруживаются при различных типах рака, также не были обнаружены в тиреотропных клетках [12].

Тиреотропиномы встречаются в составе множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (MEN1), которая включает в себя опухоли гипофиза, паращитовидных желез и поджелудочной железы [13]. Различные генетические мутации также были обнаружены в спорадических случаях ТТГ-ом. Потеря гетерозиготности хромосомы 11q13, где располагался ген *MEN1*, наблюдалась в 3 из 13 случаев со спорадическим тиреотропным синдромом, но ни в одном из случаев мутации *MEN1* обнаружено не было [14].

Соматические мутации в гене *GNAS*, кодирующем  $\alpha$ -субъединицу G-белка, которые обнаруживаются в 30–40% соматотропных сетей, также отсутствовали. Кроме того, соматические мутации в генах, кодирующих другие субъединицы G-белка, *aq*, *α11* и *α12*, аналогично отсутствовали [15]. Также были исследованы спорадические мутации гена рецептора тиреоидных гормонов (TR), поскольку опухолевые клетки тиреотропной сети невосприимчивы к негативной обратной связи. Гены рецептора TRH и дофамина D2-рецептора также были исследованы как рецепторы, участвующие в выработке гормонов, но никаких генетических мутаций обнаружено не было [16, 17].

Иммуногистохимические исследования экспрессии p27KIP1, ингибитора циклинзависимой киназы, показали снижение экспрессии в 8 из 11 тиреотропных сетей по сравнению с нормальной тканью гипофиза, что позволяет предположить, что нарушения клеточного цикла могут быть вовлечены в онкогенез [18]. В PIT-1, транскрипционном факторе, который играет важную роль в развитии и клеточной дифференцировке соматотропных, лактотрофных и тиреотропных клеток гипофиза, мутации не выявлены, однако обнаружена его сверхэкспрессия как в тиреотропных, так и в соматотропных клетках [19].

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, как эти различия в экспрессии могут способствовать механизму онкогенеза.

### Морфология

ТТГ-омы — это в основном доброкачественные опухоли, а их превращение в злокачественные варианты очень редкое явление [20]. Такие опухоли обычно имеют большие размеры, инвазивный рост и фиброзную структуру. У пациентов, у которых удалена щитовидная железа из-за неправильной постановки диагноза, обычно

### Распространенность ТТГ-ом (по данным мировых регистров за 2022 г.)

#### The prevalence of TSH-secreting pituitary adenomas (according to world registers for 2022)

Виды опухолей/Types of tumors	Число/Number	% от общего
Общее число случаев/Total number of cases	598	–
Опухоли с продукцией только ТТГ/Tumors with only TSH production	450	75,2
Смешанные ТТГ-омы/Mixed TSH-secreting pituitary adenomas совместная секреция с другим тропным гормоном/co-secretion with another tropic hormone	148	24,8
ТТГ+гормон роста/TSH+Growth Hormone	90	15,1
ТТГ+пролактин/TSH+Prolactin	50	8,4
ТТГ+ФСГ+ЛГ/TSH+FSH+LH	8	1,3

встречаются опухоли большего размера и с более агрессивным течением заболевания [21, 22].

До 70–80% ТТГ-ом вырабатывают только ТТГ, что в основном характерно для микроаденом [23]. Однако гиперсекреция ТТГ часто сопровождается гиперпродукцией  $\alpha$ -субъединицы гликопротеиновых гормонов ( $\alpha$ -СГПГ). Иногда такие опухоли сопровождаются секрецией других гормонов гипофиза, наиболее часто — гормона роста, или пролактина [24]. Около 30% пациентов имеют смешанные аденомы, которые характеризуются одновременной гиперсекрецией других гормонов передней доли гипофиза. Причиной этого может служить наличие общих факторов транскрипции между соматотропными и лактотропными клетками и тиреотропами, такими как Prop-1 и Pit-1 [25]. Редко встречаются смешанные опухоли ТТГ/гонадотропин, а о случаях сопутствующей секреции АКТГ не сообщалось, возможно, из-за различного происхождения кортикотропных и тиреотропных линий. Также описываются тиреотропиномы с дефектной продукцией ТТГ, то есть не вызывающие тиреотоксикоза [26–28].

### Клинические проявления тиреотропином

У пациентов с аденомами, продуцирующими ТТГ, клинические признаки гипертиреоза встречаются до 75% случаев [29]. Иногда они могут проявляться в более легкой форме, чем можно было бы ожидать, учитывая уровень гормонов щитовидной железы, а также длительной продолжительности этого состояния и адаптации организма [30, 31]. Более того, у пациентов со смешанными аденомами ТТГ/соматотропин, признаки гипертиреоза могут быть скрыты признаками акромегалии [32–36]. Это подчеркивает необходимость регулярного измерения уровней ТТГ и ИФР-1 у пациентов с гипофизарными опухолями.

В единичных случаях сообщалось о кардиотоксичности с развитием фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности, массивных плевральных и перикардальных выпотах [23, 25, 37, 38]. Недавние исследования также указывают на высокую частоту переломов тел позвонков у ряда пациентов с аденомами гипофиза, секретирующими ТТГ [22], что свидетельствует о негативном влиянии тиреотоксикоза на костную ткань.

Возникновение одно- или многоузловой зоба встречается часто (около 72% зарегистрированных случаев), а также возможно увеличение щитовидной железы [2, 39]. Мониторинг узлов щитовидной железы и проведение тонкоигольной аспирационной биопсии рекомендуется при повышенном уровне тиреотропного гормона. Это связано с обнаружением дифференцированных карцином щитовидной железы у некоторых пациентов [24, 40, 41].

Гипофизарный гипогонадизм встречается часто, а нарушения менструального цикла наблюдаются в трети случаев, главным образом при смешанных аденомах ТТГ/пролактин.

Одним из интересных случаев является история 37-летней женщины, страдавшей от галактореи и на-

рушения менструального цикла, и прошедшей лечение от бесплодия за год до обнаружения у нее повышенного уровня ТТГ [42]. Центральный гипогонадизм, задержка полового созревания и снижение либидо также наблюдались у нескольких мужчин с диагнозом ТТГ-ома или смешанными аденомами ТТГ/ФСГ [43].

### Лабораторная диагностика

Лабораторная картина вторичного гипертиреоза характеризуется высокими уровнями циркулирующих свободных гормонов щитовидной железы при наличии определяемых уровней ТТГ. Исследование, в котором было рассмотрено 533 случая ТТГ-ом, показало, что медианное значение ТТГ составляло 6,75 (4,02–11,90) мкМЕ/мл при постановке диагноза, а уровень свободного Т4 в среднем достигал  $35,7 \pm 8,5$  [44]. Интересно, что у некоторых пациентов с ТТГ-омами наблюдались нормальные значения общего Т4, несмотря на наличие клинических признаков гипертиреоза. Это подчеркивает важность измерения уровня циркулирующих свободных гормонов щитовидной железы [44].

При диагностике ТТГ-ом были испробованы различные тесты, включая стимулирующие и ингибирующие, однако ни один из них не является исключительно диагностическим. При ТТГ-оме у 90% пациентов отмечается недостаточная реакция на стимуляцию тиреолиберином (ТРГ) (производится введение 200 мкг ТРГ в/в, а затем производится взятие крови на 0, 20-й, 60-й, 90-й и 120-й минуте), а также всегда отсутствует снижение уровня ТТГ при приеме Т3 (80–100 мкг L-T3 в день в течение 10 дней; забор крови на 0, 5-й и 10-й день). Пациенты с резистентностью к тиреоидным гормонам могут иметь сходную биохимическую картину с ТТГ-омами. Для верификации тканевого поражения дополнительно исследуются глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), и маркеры костного ремоделирования. Эти показатели повышены при ТТГ-омах, но нормальные или даже понижены при синдроме резистентности к тиреоидным гормонам [20].

### Инструментальная диагностика

В настоящее время для визуализации ТТГ-ом предпочтительной является магнитно-резонансная томография (МРТ) гипофиза с контрастным усилением. В случае противопоказаний, таких как наличие кардиостимулятора, компьютерная томография высокого разрешения (КТ) может быть использована как альтернативное исследование.

Микроаденомы составляют около 20–30% всех случаев ТТГ-ом. Сцинтиграфия гипофиза с радиоактивно меченым октреотидом (Octreoscan) успешно локализует ТТГ-омы, которые экспрессируют рецепторы соматостатина. Однако специфичность этого метода невысока, так как положительные результаты могут отмечаться и в случае других опухолей гипофиза, как гормонально активных, так и неактивных.

Также описаны случаи внечерепной локализации ТТГ-ом. Опухоль была обнаружена в носоглотке у не-

скольких пациентов с признаками центрального гипертиреоза. Гистологические и иммуногистохимические исследования подтвердили наличие ТТГ-ом в данных случаях. Для обнаружения внечерепной локализации может быть использован либо Октреоскан, либо позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография с галлием-ДОТАТЕ [35].

## Лечение

Как указано в рекомендациях Европейской ассоциации щитовидной железы за 2013 г. [34], нейрохирургическое вмешательство является рекомендуемым методом лечения опухолей гипофиза, секретирующих ТТГ, с целью удаления опухолевой ткани и восстановления нормальной функции гипофиза/щитовидной железы. Удаление крупных опухолей, которые все еще составляют большинство ТТГ-ом, является сложной задачей. Это опухоли часто с выраженным фиброзом и инвазией в окружающие структуры, такие как кавернозный синус, внутренняя сонная артерия или хиазма зрительного нерва. Чтобы достичь максимального эффекта от лечения, рекомендуется проводить хирургическое удаление опухоли как можно быстрее [45].

В исследовании De Herdt, включавшем 535 случаев ТТГ-ом, аденома была удалена хирургическим путем у 87,7% пациентов. В 33,5% случаев была обнаружена остаточная аденома гипофиза [19], что свидетельствует о технической сложности полного удаления опухоли.

Предоперационная подготовка пациента играет важную роль и включает в себя лечение аналогами соматостатина. Хотя предоперационное лечение аналогами соматостатина может снизить симптомы гипертиреоза и уменьшить размер аденомы у некоторых пациентов [46], не было обнаружено прямой связи между нормализацией уровней гормонов щитовидной железы и высокой частотой ремиссии после операции [47].

Однако недавнее исследование в Японии показало, что предоперационное лечение Ланреотидом было эффективным в плане нормализации функции щитовидной железы у 10 из 13 пациентов и привело к среднему уменьшению размера опухоли гипофиза на 23,8% по сравнению с исходным значением [48].

На данный момент опубликован единственный отчет об эффективности Пасиреотида при предоперационном лечении ТТГ-ом [49].

В недавних исследованиях, проведенных Ilouz, обнаружено, что использование аналогов соматостатина может вызвать дефицит ТТГ у 15% пациентов, причем дефицит ТТГ возник после одной-трех инъекций аналогов соматостатина длительного действия [50]. Эти результаты указывают на необходимость оценки тиреотропной функции после начала лечения аналогами соматостатина, чтобы избежать дефицита ТТГ и скорректировать частоту инъекций.

Если хирургическое вмешательство на гипофизе невозможно или пациент предпочитает его не проводить, а также в случае неудачи операции, пациентам назначается длительная терапия аналогами соматостатина про-

лонгированного действия (Ланреотид или Октреотид) и крайне редко — лучевая терапия гипофиза.

При проведении лучевой терапии рекомендуется использовать дозу не менее 45 Гр, разделенную на фракции по 2 Гр в день, или однократную дозу 10–25 Гр при наличии стереотаксического гамма-ножа [51]. Исследования показывают, что лучевая терапия и радиохирургия способны нормализовать функцию щитовидной железы у 37% пациентов в течение 2 лет [52].

При лечении аналогами соматостатина уменьшение размеров опухоли наблюдается примерно у 50% пациентов, а улучшение зрения — у 75% [53]. Некоторые случаи резистентности к октреотиду также были задокументированы.

Пациенты, получающие аналоги соматостатина, должны находиться под постоянным медицинским наблюдением из-за возможных побочных эффектов, таких как желчнокаменная болезнь, нарушение толерантности к глюкозе или развитие сахарного диабета. Дозировка препарата должна быть индивидуализирована для каждого пациента в зависимости от терапевтического эффекта.

В целом послеоперационное лечение аналогами соматостатина вызвало биохимическую ремиссию у 76% пациентов и привело к стабильному течению заболевания в 81,3% случаев с остаточной опухолью [54].

## Критерии излечения

Критерии излечения у пациентов, подвергшихся операции или лучевой терапии по поводу ТТГ-ом, пока не установлены четко из-за редкости этого заболевания и разнообразия применяемых методов. Обнаружение нормальных концентраций свободных тиреоидных гормонов или показателей действия периферических тиреоидных гормонов не всегда означает полное удаление или разрушение опухолевых клеток, так как возможна временная клиническая ремиссия с нормализацией функции щитовидной железы.

Исчезновение неврологических симптомов является хорошим прогностическим индикатором, но оно не всегда достаточно чувствительно и специфично, так как даже неполное удаление опухоли может вызывать нормализацию полей зрения и исчезновение головной боли.

Критерии нормализации циркулирующего ТТГ не применимы к пациентам, которым ранее выполняли тиреоидэктомию, а также к 26% пациентов с нормальными базальными значениями ТТГ. Неопределяемый уровень ТТГ через неделю после операции, вероятно, указывает на полное удаление аденомы при условии, что у пациента был гипертиреоз и предоперационное лечение было прекращено. Недавнее исследование корейской группы, анализирующей результаты аденомэктомии у 31 пациента с ТТГ-омой, показало, что уровень ТТГ через 12 ч после операции является сильным предиктором излечения с пороговым значением 0,62 мкМЕ/мл [34]. Наиболее чувствительным и специфичным тестом для документирования полного удаления аденомы остается, при отсутствии противопоказаний, тест на подавление Т3 [40].

Данные о рецидиве ТТГ-ом после хирургического лечения или лучевой терапии представлены ограниченно [40]. В исследовании J. Liu [52], в котором 59 пациентов с ТТГ-омами получали предоперационное лечение аналогами соматостатина и перенесли последующую хирургическую резекцию опухоли, частота ремиссии в течение 3 мес. составила 86,44%. У 8 пациентов обнаружилась остаточная опухоль из-за инвазии в соседние ткани и недоступности для полной резекции. Следует отметить критерии ремиссии в данном исследовании: стабильный, подавленный уровень ТТГ и послеоперационная МРТ без остатков опухоли [39].

Чтобы определить эффективность лечения, пациентам рекомендуется проходить клиническое и биохимическое обследование 2–3 раза в первый год после операции, а затем ежегодно. Визуализацию гипофиза следует проводить каждые 2–3 года, но в случае повышения уровня ТТГ или гормонов щитовидной железы или появления клинических симптомов исследование должно быть проведено незамедлительно. Особое внимание должно уделяться наблюдению за полями зрения у пациентов с макроаденомами, так как возможно ограничение зрительной функции [40]. Пациенты, у которых базальная секреция ТТГ и стимулированная секреция ТТГ полностью подавляются введением ТЗ, вероятно, могут быть считаться излеченными.

## Заключение

Опухоли гипофиза, секретирующие тиреотропин, являются редкой причиной гипертиреоза из-за чего диагностика и лечение центрального гипертиреоза до сих пор представляют некоторые сложности. Неправильная дифференциальная диагностика между первичным тиреотоксикозом и ТТГ-продуцирующими аденомами может привести к опасным осложнениям, таким как ненужное удаление щитовидной железы или неправильные нейрохирургические вмешательства, а у лиц с удаленной щитовидной железой неоправданному наращиванию дозы тиреоидных гормонов. При подозрении на тиреотоксикоз центрального генеза важно сопоставлять клинику с результатами лабораторного обследования и направлять пациентов на исследования не только ТТГ, но и гормонов щитовидной железы. Нейрохирургическое вмешательство является оптимальным методом лечения. Однако для подготовки к операции, а также при консервативном ведении пациентов оптимально использовать аналоги соматостатина пролонгированного действия.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Участие авторов.** Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Beck-Peccoz P., Brucker-Davis F., Persani L., Smallridge R.C., Weintraub B.D. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocr. Rev.* 1996;17:610–638.
2. Beck-Peccoz P., Lania A., Persani L. TSH-producing adenomas: in *Endocrinology, Adult and Pediatric* (7th Edition, vol. I), edited by Jameson L.J. and DeGroot L.J. Saunders Elsevier, Philadelphia, PA. 2015:266–274.
3. Jailer J.W., Holub D.A. Remission of Graves' disease following radiotherapy of a pituitary neoplasm. *Am. J. Med.* 1960;28(3):497–500. DOI: 10.1016/0002-9343(60)90181-9
4. Refetoff S., Dumitrescu A.M. Impaired sensitivity to thyroid hormone: defects of transport, metabolism and action, 2010. URL: <https://www.thyroidmanager.org/chapter/thyroid-hormone-resistance-syndromes/>
5. Hannoush Z.C., Weiss R.E. Defects of Thyroid Hormone Synthesis and Action. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2017;46:375–388.
6. Önnestam L., Berinder K., Burman P., Dahlqvist P., Engström B.E., Wahlberg J., Filipsson Nyström H. National incidence and prevalence of TSH-secreting pituitary adenomas in Sweden. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;98:626–635.
7. De Herdt C., Philipse E., De Block C. ENDOCRINE TUMORS: Thyrotropin-secreting pituitary adenoma: a structured review of 535 adult cases. *Eur. J. Endocrinol.* 2021;185(2):R65–R74.
8. Taylor T.J., Donlon S.S., Bale A.E., Smallridge R.C., Francis T.B., Christensen R.S., Burma K.D. Treatment of a thyrotropinoma with octreotide-LAR in a patient with multiple endocrine neoplasia-1. *Thyroid.* 2000;10:1001–1007.
9. Kuo C.S., Ho D.M., Yang A.H., Lin H.D. Thyrotropin-secreting pituitary adenoma with growth hormone hypersecretion. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* 2002;65:489–493.
10. Socin H.V., Chanson P., Delemer B. et al. The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients. *Eur. J. Endocrinol.* 2003;148(4):433–442.
11. Beck-Peccoz P., Persani L., Mannavola D., Campi I. Pituitary tumours: TSH-secreting adenomas. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;23(5):597–606. DOI: 10.1016/j.beem.2009.05.006
12. Bertherat J., Brue T., Enjalbert A. et al. Somatostatin receptors on thyrotropin-secreting pituitary adenomas: comparison with the inhibitory effects of octreotide upon in vivo and in vitro hormonal secretions. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992;75(2):540–546. DOI: 10.1210/jcem.75.2.1353505
13. Pereira B.D., Raimundo L., Mete O., Oliveira A., Portugal J., Asa S.L. Monomorphous plurihormonal pituitary adenoma of Pit-1 lineage in a giant adolescent with central hyperthyroidism. *Endocr. Pathol.* 2016;27:25–33.
14. Bertholon-Grégoire M., Trouillas J., Guigard M.P., Loras B., Tournaire J. Mono- and plurihormonal thyrotropic pituitary adenomas: pathological, hormonal and clinical studies in 12 patients. *Eur. J. Endocrinol.* 1999;140:519–527.
15. Banerjee A.K., Sharma B.S., Kak V.K. Clinically and biochemically silent thyrotrope adenoma with oncocytic change. *Neurol. India.* 2000;48:374–377.
16. Pawlikowski M., Pisarek H., Jaranowska M., Radek M., Winczyk K., Kunert-Radek J. "Silent" thyrotropin (TSH) expression in acromegaly and clinically non-functioning pituitary adenomas. *Endokrynol. Pol.* 2016;67:515–518.
17. Losa M., Mortini P., Minelli R., Giovanelli M. Coexistence of TSH-secreting pituitary adenoma and autoimmune hypothyroidism. *J. Endocrinol. Invest.* 2006;29:555–559.
18. Iskandar S.B., Supit E., Jordan R.M., Peiris A.N. Thyrotropin-secreting pituitary tumor and Hashimoto's disease: a novel association. *South. Med. J.* 2003;96:933–936.
19. Ma W., Ikeda H., Watabe N., Kanno M., Yoshimoto T. A plurihormonal TSH-producing pituitary tumor of monoclonal origin in a patient with hypothyroidism. *Horm. Res.* 2003;59:257–261.
20. Sakata K., Fujimori K., Komaki S., Furuta T., Sugita Y., Ashida K., Nomura M., Morioka M. Pituitary Gangliocytoma Producing TSH and TRH: A Review of "Gangliocytomas of the Sellar Region" *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020;105(10):3109–3121.
21. Socin H.V., 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.
22. Ткачук А.В., Гребенникова Т.А., Лапшина А.М., Владимиров В.П., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. ТТГ-секретирующая аденома гипофиза в сочетании с первичным гипотиреозом в

- исходе хронического аутоиммунного тиреоидита: трудности диагностики. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2018;14(3):162–168. [Tkachuk A.V., Grebennikova T.A., Lapshina A.M., Vladimirova V.P., Belaya Zh.E., Melnichenko G.A. TSH-secreting pituitary adenoma in combination with primary hypothyroidism in the outcome of chronic autoimmune thyroiditis: diagnostic difficulties. *Clinical and experimental thyroidology*. 2018;14(3):162–168. (In Russian)]. DOI: 10.14341/ket10021
23. Chien W.M., Garrison K., Caufield E., Orthel J., Dill J., Fero M.L. Differential gene expression of p27Kip1 and Rb knockout pituitary tumors associated with altered growth and angiogenesis. *Cell Cycle*. 2007;6:750–757.
  24. Asteria C., Anagni M., Persani L., Beck-Peccoz P. Loss of heterozygosity of the MEN1 gene in a large series of TSH-secreting pituitary adenomas. *J. Endocrinol. Invest.* 2001;24:796–801.
  25. De Herdt C., Philippe E., De Block C. Endocrine tumors: Thyrotropin-secreting pituitary adenoma: a structured review of 535 adult cases. *Eur. J. Endocrinol.* 2021;185(2):R65–R74.
  26. Daya S.K., Paulus A.O., Braxton E.E. Jr., Vroman P.J., Mathis D.A., Lin R., True M.W. Delayed diagnosis of TSH-Secreting adenoma attributed to worsening post-traumatic stress disorder symptoms in a military veteran because of provider anchoring bias. *Mil. Med.* 2017;182:e1849–e1853.
  27. Beck-Peccoz P., Piscitelli G., Amr S., Ballabio M., Bassetti M., Giannattasio G., Spada A., Nissim M., Weintraub B.D., 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.
  28. 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;81:3086–3090.
  29. Maisnam I., Dutta D., Jain R., Ghosh S., Mukhopadhyay S., Chowdhury S. Plurihormone secreting pituitary macroadenoma masquerading as thyrotoxicosis: Clinical presentation and diagnostic challenges. *Indian. J. Endocrinol. Metab.* 2012;16(2):S315–S317.
  30. Glynn N., Agha A. Unexpected clinical course during treatment of a TSH-secreting pituitary adenoma. *Endocr. Pract.* 2013;19:e88–e91.
  31. Петрик Г.Г., Космачева Е.Д., Полякова Ю.И., Бутаева С.В., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. Тиреотропиннома: поздний диагноз и эффективность терапии. *Проблемы эндокринологии*. 2017;63(1):39–45. [Petrik G.G., Kosmacheva E.D., Polyakova Yu.I., Butaeva S.V., Rozhinskaya L.Ya., Belaya Zh.E. Thyrotropinoma: late diagnosis and effectiveness of therapy. *Problems of endocrinology*. 2017;63(1):39–45. (In Russian)]. DOI: 10.14341/probl201763139-45
  32. Johnston P.C., Hamrahian A.H., Prayson R.A., Kennedy L., Weil R.J. 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.
  33. George J.T., Thow J.C., Matthews B., Pye M.P., Jayagopal V. 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 Reports*. 2008;2:67.
  33. Fujio S. Ashari., Habu M., Yamahata H., Moinuddin F.M., Bohara M., Arimura H., Nishijima Y., Arita K. Thyroid storm induced by TSH-secreting pituitary adenoma: a case report. *Endocr. J.* 2014;61:1131–1136.
  34. Kao Y.H., Chang T.J., Huang T.S. Thyrotropin-secreting pituitary tumor presenting with congestive heart failure and good response to dopaminergic agonist cabergoline. *J. Formos Med. Assoc.* 2013;112:721–724.
  35. Mousiolis A.C., Rapti E., Grammatiki M., Yavropoulou M., Efstathiou M., Foroglou N., Daniilidis M., Kotsa K. Somatostatin analogue treatment of a TSH-secreting adenoma presenting with accelerated bone metabolism and a pericardial effusion: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e2358.
  36. Lee J.H., Park M., Park M.J., Jo Y.S. Massive pleural and pericardial effusion dueto hypothyroidism in a patient with a surgically treated thyroid-stimulating hormone-producing pituitary adenoma. *Acta Clin. Belg.* 2018;73:398–401.
  37. Frara S., Losa M., Doga M., Formenti A.M., Mortini P., Mazziotti G., Giustina A. High prevalence of radiological vertebral fractures in patients with TSH-secreting pituitary adenoma. *J. Endocr. Soc.* 2018;2:1089–1099.
  38. 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;131:355–358.
  39. Aksoy D.Y., Gedik A., Cinar N., Soylemezoglu F., Berker M., Gurlek O.A. Thyrotropinoma and multinodular goiter: A diagnostic challenge for hyperthyroidism. *J. Res. Med. Sci.* 2013;18:1008–1010.
  40. Gasparoni P., Rubello D., Persani L., Beck-Peccoz P. Unusual association between a thyrotropin-secreting pituitary adenoma and a papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 1998;8:181–183.
  41. Poggi M., Monti S., Pascucci C., Toscano V. A rare case of follicular thyroid carcinoma in a patient with thyrotropin-secreting pituitary adenoma. *Am. J. Med. Sci.* 2009;337:462–465.
  42. Perticone F., Pigliaru F., Mariotti S., Deiana L., Furlani L., Mortini P., Losa M. Is the incidence of differentiated thyroid cancer increased in patients with thyrotropin-secreting adenomas? Report of three cases from a large consecutive series. *Thyroid*. 2015;25:417–424.
  43. Ünlütürk U., Sriphrapradang C., Erdoğan M.F., Emral R., Güldiken S., Refetoff S., Güllü S. Management of differentiated thyroid cancer in the presence of resistance to thyroid hormone and TSH-secreting adenomas: a report of four cases and review of the literature. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;98:2210–2217.
  44. Kaneto H., Kamei S., Tatsumi F., Shimoda M., Kimura T., Obata A., Anno T., Nakanishi S., Kaku K., Mune T. Syndrome of inappropriate secretion of TSH in a subject with galactorrhoea and menstrual disorder and undergoing infertility treatment: Case report. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(52):e28414.
  45. Sy A.R.G., Bernstein R., Chynn K.I., Kourides I.A. Reduction in size of a thyrotropin- and gonadotropin-secreting pituitary adenoma treated with octreotide acetate (somatostatin analogue). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992;74:690–694.
  46. De Herdt C., Philippe E., De Block C. Endocrine tumors: Thyrotropin-secreting pituitary adenoma: a structured review of 535 adult cases. *Eur. J. Endocrinol.* 2021;185(2):R65–R74.
  47. Roelfsema F., Kok S., Kok P., Pereira A.M., Biermasz N.R., Smit J.W., Frolich M., Keenan D.M., Veldhuis J.D., Romijn J.A. Pituitary-hormone secretion by thyrotropinomas. *Pituitary*. 2009;12:200–210.
  48. Losa M., Magnani P., Mortini P., Persani L., Acerno S., Giugni E., Fazio F., Beck-Peccoz P., Giovanelli M. 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;24:728–731.
  49. Cooper D.S., Wenig B.M. Hyperthyroidism caused by an ectopic TSH-secreting pituitary tumor. *Thyroid*. 1996;6:337–343.
  50. Song M., Wang H., Song L., Tian H., Ge Q., Li J., Zhu Y., Li J., Zhao R., Ji H.L. Ectopic TSH-secreting pituitary tumor: a case report and review of prior cases. *BMC Cancer*. 2014;14:544.
  51. Tong A., Xia W., Qi F., Jin Z., Yang D., Zhang Z., Li F., Xing X., Lian X. Hyperthyroidism caused by an ectopic thyrotropin-secreting tumor of the nasopharynx: a case report and review of the literature. *Thyroid*. 2013;23:1172–1177.
  52. Kim S., Dillon W.P., Hope T.A., El-Sayed I.H., van Zante A., Wu K., Masharani U. Ectopic Thyroid-Stimulating Hormone-Secreting Pituitary Adenoma of the Nasopharynx Diagnosed by Gallium 68 DOTATATE Positron Emission Tomography/Computed Tomography. *World Neurosurg.* 2019;125:400–404.
  53. Beck-Peccoz P., Lania A., Beckers A., Chatterjee K., Wemeau J.L. European thyroid association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Eur. Thyroid. J.* 2013;2:76–82.
  54. Varlamov E.V., McCartney S., Fleseriu M. Functioning pituitary adenomas — Current treatment options and emerging medical therapies. *Eur. Endocrinol.* 2019;15(1):30–40.

Поступила 02.11.2023  
Принята в печать 19.12.2023

#### Информация об авторах

Телегина Мария Алексеевна — <https://orcid.org/0009-0001-2805-4460>.  
Researcher ID: JMB-6130-2023

Белая Жанна Евгеньевна — д-р мед. наук, профессор, заведующая отделением остеопороза и остеопатии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-6674-6441>;  
eLibrary SPIN: 4746-7173

#### Information about the authors

Maria A. Telegina — <https://orcid.org/0009-0001-2805-4460>  
Zhanna E. Belaya — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Osteoporosis and Osteopathy, National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6674-6441>