

## Revisión de Tema

# Adenomas hipofisarios secretores de tirotropina: Tirotropinoma o TSH-oma. Artículo de Revisión

## *Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas: thyrotropinoma or TSH-oma. Review Article*

ALIN ABREU LOMBA<sup>1</sup> , MELISSA FERNANDA LARA VIÁFARA<sup>2</sup> , ANDRÉS FELIPE MEJÍA CARDONA<sup>3</sup>   
JOSÉ LEONEL ZAMBRANO URBANO<sup>4</sup> , JUAN FELIPE MUÑOZ<sup>5</sup> 

### Resumen

Los tirotropinomas son adenomas hipofisarios productores de tirotropina (hormona estimulante de tiroides), representan una causa poco común de hipertiroidismo menos del 1% de los casos totales y menos del 3% de todos los tumores hipofisarios. Se consideran tumores infrecuentes y de difícil diagnóstico, pero con un incremento de su incidencia en los últimos años por una mayor sospecha de la misma. Esta entidad se caracteriza bioquímicamente por tener niveles de TSH normal o alta, asociada a concentraciones séricas altas de tiroxina total y libre (T4) y triyodotironina (T3), pero sin contar con una prueba única de diagnóstico, asociada a manifestaciones clínicas diversas y variables entre cada paciente, por lo cual debería considerarse un reto diagnóstico en la práctica clínica, asociado a un retraso en el tratamiento oportuno, por esta razón nos planteamos como objetivo realizar una actualización sobre los adenomas hipofisarios productores de tirotropina tanto

en su definición, epidemiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento, demostrando la evidencia que existe al respecto, para lograr aumentar la sospecha de esta patología, con un enfoque integral, un diagnóstico y tratamiento oportuno.

**Palabras clave:** Hipertiroidismo central; Tirotropinoma (TSHoma); Adenoma secretor de TSH.

### Abstract

Thyrotropinomas are thyrotropin (thyroid stimulating hormone) producing pituitary adenomas, representing a rare cause of hyperthyroidism in less than 1% of total cases and less than 3% of all pituitary tumors. They are considered infrequent tumors and difficult to diagnose, but with an increase in their incidence in recent years due to a greater suspicion of it. This entity is biochemically characterized by having normal or high TSH levels, associated with high serum concentrations of total and free thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3), but

<sup>1</sup> Docente, Postgrado de Medicina Interna, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia. Médico Endocrinólogo, Universidad de la Habana, Cuba. Grupo Interinstitucional Medicina Interna (GIMI1). e-mail: [alin.abreu@unilibre.edu.co](mailto:alin.abreu@unilibre.edu.co)

<sup>2</sup> Residente Medicina Interna, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia, Grupo interinstitucional medicina interna (GIMI) 1. e-mail: [melissaf-larav@unilibre.edu.co](mailto:melissaf-larav@unilibre.edu.co)

<sup>3</sup> Residente Medicina Interna, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia, Grupo interinstitucional medicina interna (GIMI) 1. e-mail: [andresf-mejiac@unilibre.edu.co](mailto:andresf-mejiac@unilibre.edu.co)

<sup>4</sup> Residente Medicina Interna, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia, Grupo interinstitucional medicina interna (GIMI) 1. e-mail: [jose-zambrano@unilibre.edu.co](mailto:jose-zambrano@unilibre.edu.co)

<sup>5</sup> Residente Medicina Interna, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia, Grupo interinstitucional medicina interna (GIMI) 1. e-mail: [juanf-munoz@unilibre.edu.co](mailto:juanf-munoz@unilibre.edu.co)

Recibido: agosto 24 de 2020

Revisado: noviembre 30 de 2020

Aceptado: diciembre 30 de 2020

Cómo citar: Abreu Lomba A, Lara Viáfara MF, Mejía Cardona AF, Zambrano Urbano JL, Muñoz JF. Adenomas hipofisarios secretores de tirotropina: Tirotropinoma o TSH-oma. Artículo de Revisión. *Rev Colomb Salud Libre*. 2020; 15 (2): e407761.

<https://doi.org/10.18041/1900-7841/rcslibre.2020v15n2.7761>

<https://doi.org/10.18041/1900-7841/rcslibre.2020v15n2.7761>

without having a single diagnostic test, associated with diverse and variable clinical manifestations between each patient, for which it should be considered a diagnostic challenge in clinical practice, associated with a delay in timely treatment, for this reason we set ourselves the objective of carrying out an update on thyrotropin-producing pituitary adenomas in their definition, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment, demonstrating the evidence that exists in this regard, to increase the suspicion of this pathology, with a comprehensive approach, timely diagnosis and treatment.

**Keywords:** Central hyperthyroidism; Thyrotropinoma (TSHoma); TSH-secreting adenoma.

## Introducción

Los tiotropinomas son los adenomas de hipófisis funcionantes menos frecuentes y de muy difícil diagnóstico; se caracterizan por ser productores de tiotropina (hormona estimulante de tiroides), el cual se caracteriza por tener niveles de TSH inapropiados (Elevados o normales) en presencia de t4 libre elevada, que sobrepasa los mecanismos regulatorios<sup>1-4</sup>

El primer caso fue reportado en 1970 por Hamilton y col. y desde entonces se han descrito más de 450 casos<sup>5</sup>. La prevalencia de estos adenomas explica el 0.5-3% de todos los tumores hipofisarios y menos de 1% de los casos de hipertiroidismo<sup>3,4,6</sup>

La incidencia se ha incrementado gracias al advenimiento de los métodos inmunométricos ultrasensibles de TSH y a un mejor reconocimiento clínico de la entidad, en Finlandia por ejemplo se ha informado alrededor de 0.32 por millón por año, mientras que en Suecia se ha evidenciado un incremento de 0.05 por millón por año (1990-1994) a 0.26 por millón por año (2005-2009)<sup>6</sup>, siendo más significativo en Japón donde se encontró una proporción del 4%, en un estudio

realizado entre 2008-2013<sup>7</sup>. Hasta el momento no contamos con registros en américa latina, ni en Colombia.

La mayoría de los pacientes son diagnosticados entre la 5ta y 6ta década de la vida (No obstante hay casos reportados desde los 8 hasta los 84 años), sin que se definan diferencias de sexo<sup>2,3,6,8</sup>. Sin embargo en algunos estudios se han descrito una mayor tendencia en mujeres que en hombres<sup>9</sup>.

## Patología, fisiopatología y aspectos moleculares

Las células tiotropas de la adenohipófisis están ubicadas a nivel anteromedial y a su vez representan aproximadamente el 5% de todas las células a nivel hipofisario<sup>10</sup>. Esto explica, el porque la mayoría de estos adenomas son encontrados medialmente<sup>4</sup>.

El mecanismo molecular que causa esta transformación adenomatosa aún no está bien identificado. Análisis de inactivación del cromosoma X en algunos pocos casos que se han podido investigar atribuyen una expansión monoclonal a partir de una sola célula transformada. Se ha encontrado sobreexpresión del gen Pit-1 en un pequeño grupo de tiotropinomas estudiados, pero sin mutación demostrada y tampoco se han encontrado mutaciones en oncogenes presentes en cáncer como los del tipo Ras. En contraste con adenomas secretores de GH, en los cuales el gsp está presente en cerca del 40% de los casos, ninguno de los TSH-omas investigados expresan actividad o mutación de genes que codifican subunidades de la proteína G<sup>2,11</sup>. Estos adenomas son casi siempre grandes, invasivos y muy fibrosos (característica que no se ve en otros tumores hipofisarios), con calcificación parcial e incluso con cálculos hipofisarios y esto es debido a la acción del factor de crecimiento de

fibroblastos (bFGF), un potente mitogénico y antiangiogénico que se expresa en las células folículo-estrelladas<sup>12</sup>.

Entre el 70 y el 80% secretan solo TSH, pero del 20 al 25% tienen producción mixta, principalmente de hormona de crecimiento (GH) o de prolactina (PRL). Además, pueden producir gonadotropinas con menos frecuencia por contener también la subunidad alfa en su composición<sup>3,6</sup>.

Las células adenomatosas secretoras de TSH son habitualmente cromóforas en apariencia, por lo general se agrupan en cordones y se caracterizan por tener núcleos grandes y nucléolos prominentes. Ultraestructuralmente, las células adenomatosas tirotropas bien diferenciadas se asemejan a las células normales, mientras que las poco diferenciadas son diferentes (forma elongada, núcleos irregulares, retículo endoplásmico rugoso poco desarrollado y gránulos secretorios pequeños)<sup>13</sup>. Desde el punto de vista de su naturaleza, son usualmente tumores benignos, pero han sido descritos en algunos pacientes carcinomas tirotrópos con metástasis<sup>14</sup>.

### Tamaño del tumor

Se presenta con mayor frecuencia como un adenoma mayor de 10 mm, con elevado contenido fibroso y es habitual que presente crecimiento supraselar e invasión de estructuras adyacentes. Se confirma con la presencia de síntomas de tirotoxicosis y la inapropiada secreción de TSH (normal o elevada), lo que contrasta con las causas primarias de hipertiroidismo (Ej: enfermedad de Graves, nódulo tóxico y bocio multinodular tóxico); además de la presencia de una imagen sugestiva de tumor hipofisario por IRM o TC. El diagnóstico diferencial más importante de estos tumores lo constituye el síndrome de resistencia hipofisaria a las hormonas

tiroideas (SRHT)<sup>20</sup> como se mencionará más adelante.

### Manifestaciones clínicas

La mayoría de estos tumores son grandes e invasivos, por lo que sus síntomas y signos, están condicionados por el efecto de masa, tales como: defectos en el campo visual temporal, pérdida de la visión, cefalea, hipopituitarismo total o parcial<sup>15,16</sup>.

La sospecha clínica se establece ante un paciente con cefalea persistente, trastornos visuales y manifestaciones de hiperfunción tiroidea (taquicardia, nerviosismo e intranquilidad, sudoraciones, piel caliente, aumento del apetito con pérdida de peso, aumento de la tensión sistólica y presencia de bocio). Generalmente la afectación cardiovascular dada por fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca, al igual que los episodios de parálisis periódica tirotóxica son poco frecuentes y de comportamiento diferente al observado en pacientes con hipertiroidismo primario<sup>3</sup>. Sin embargo hay algunos casos reportados en la literatura de tirotrópinomas que coexisten con la enfermedad de Graves<sup>3</sup>.

La presencia de bocio es muy común, y se reporta en el 72% de casos (uni o multinodular), incluso en aquellos se han sido tiroidectomizados, ya que el tejido residual es susceptible a hiperestimulación por TSH y la mayoría tienen indicación de estudio citológico, ya que se han identificado casos con carcinoma de tiroides<sup>20,17</sup>.

No obstante, la presentación clínica es tan variable, puede ir desde manifestaciones silentes (incidentalomas), hasta la tirotoxicosis manifiesta leve o moderada, con o sin bocio difuso o nodular, por lo que en algunos casos puede confundir con el hipertiroidismo primario. En el pasado se diagnosticaron casos erróneamente como enfermedad de graves y

fueron sometidos a cirugía tiroidea o ablación tiroidea con yodo radioactivo, el cual se ha asociado con el desarrollo de macroadenomas invasivos (Es un fenómeno visto también en pacientes sometidos a adrenalectomía bilateral por enfermedad de Cushing)<sup>14,18</sup>.

Contrario al hipertiroidismo primario, estos pacientes no presentan frecuentemente oftalmopatía o mixedema pretibial. No obstante, puede coexistir exoftalmos por la invasión orbitaria del tumor<sup>6,20,19</sup>, se han informado casos de exoftalmos bilateral, en algunos pacientes que posteriormente desarrollaron tiroiditis autoinmune<sup>20</sup>.

La posibilidad de un hipopituitarismo por el efecto de masa tumoral, no resulta infrecuente. En especial la afectación del eje gonadal que puede conducir a trastornos menstruales en un tercio de los casos relacionados, sobre todo con tumores mixtos de TSH y prolactina (PRL). También se han descrito casos con pubertad retrasada y disminución de la libido en hombres<sup>2,3</sup>

La presencia de síntomas leves o incluso ausentes en algunos pacientes, está condicionado por un estado de tolerancia o resistencia a los niveles elevados de hormonas tiroideas o por un desarrollo gradual del hipertiroidismo, lo que conduciría a fenómenos de "down-regulation" de los receptores a las hormonas tiroideas<sup>3</sup>.

## Diagnóstico

Primero debemos sospechar esta entidad, principalmente encontraremos un paciente hipertiroideo con concentraciones séricas altas de hormonas tiroideas libres circulantes (T4 y T3 libres), más la concentración sérica de TSH no suprimida (normal o alta)<sup>9</sup>. La medición de T4L y T3L es obligatoria, ya que se han registrado niveles normales de T4 total en varios pacientes con TSH-omas a pesar de

la presencia de signos clínicos y síntomas de hipertiroidismo, estas medidas muestran la mayor sensibilidad para el diagnóstico correcto de hipertiroidismo central y previenen errores de clasificación en caso de exceso de niveles circulantes de globulina transportadora de tiroxina<sup>10</sup>, las cuales pueden elevarse en casos de hipotiroidismo, embarazo, enfermedad hepáticas, entre otros.

También nos podemos encontrar con casos de pacientes con TSH-oma con una glándula tiroides intacta con niveles de TSH dentro del rango normal hasta en un 30%<sup>20</sup>, por lo cual la importancia de solicitarlo junto con la medición de hormonas tiroideas libres, ya que podría llevar a subdiagnósticos de esta entidad. Se ha podido observar que el ritmo diurno se conserva en los TSH-omas y la secreción de TSH comparte muchas características de otros adenomas secretores de hormonas hipofisarias<sup>14</sup>, pero en contra a lo anterior, recientemente se ha informado de un caso de TSH-oma con fluctuaciones cíclicas en los niveles séricos de TSH<sup>15</sup>.

Al encontrarnos ante un paciente con manifestaciones de hipertiroidismo, asociado a cefalea con o sin trastornos visuales, y niveles de TSH ultrasensible (normal, elevados o incluso bajos, pero no suprimidos)<sup>16</sup>, se debe realizar un estudio de imagen de la región hipofisaria, principalmente una IRM, que puede informar la presencia del adenoma.

En estos pacientes se debe realizar una combinación de pruebas para confirmar el diagnóstico, ya que no existe una prueba única que diagnostique de manera absoluta esta afección, entre estas pruebas contamos con la determinación de la subunidad alfa de la TSH, que en el 50-85% de los pacientes estará elevada<sup>11</sup>, pero principalmente en los macroadenomas, y en el 80% se encontrará elevación del índice  $\alpha$ -SU/TSH [ $\alpha$ -SU ( $\mu$ g/l)/TSH (mU/l)]  $\times$  10], este cálculo de la relación molar aumenta la sensibilidad diagnóstica de la medición hormonal, y un valor de la



relación superior a 1.0 se ha asociado con la presencia de un TSH-oma<sup>16,18,20</sup>, sin embargo no resulta fidedigno sacar conclusiones diagnósticas, ya que se ha observado en grupos de pacientes control niveles normales de TSH y gonadotropinas los cuales pueden tener relaciones molares de alfa-GSU / TSH tan altas como 5.7, y se pueden encontrar valores tan altos como 29.1 en mujeres posmenopáusicas eutiroideas<sup>16</sup>.

Tomando lo anteriormente dicho, debemos resaltar que la hipersecreción de alfa-GSU no es exclusiva de los TSH-omas, ya que está presente en la mayoría de los gonadotropinomas verdaderos, en un subconjunto de adenomas hipofisarios no funcionantes y en varios tumores secretores de GH o PRL, y también encontrándose elevados en afecciones distintas de los adenomas hipofisarios, como en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (p. Ej., Colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) o con otros tumores neuroendocrinos (p. Ej., Carcinoides)<sup>18</sup>, por lo cual se reconoce que es una prueba que carece de especificidad, y se sigue insistiendo que para llegar al diagnóstico es una suma de factores, como la determinación de la negatividad de los anticuerpos antitiroperoxidasas sumado a la subunidad alfa elevada, logrando un diagnóstico positivo hasta en el 80% de los casos<sup>3,20,21</sup>.

Se han descrito pacientes con adenomas mixtos es obligado realizar estudios de la función hipofisaria para PRL, FSH, LH y GH, ya que aproximadamente del 20 al 25% de los adenomas secretan una o más hormonas hipofisarias, y de estas las más predominantes son la hormona del crecimiento o prolactina<sup>16</sup>.

Se han recomendado pruebas dinámicas para el diagnóstico de TSH-oma, y la que se considera más sensible y específica especialmente en paciente con ablación tiroidea previa, es la prueba de supresión de T3 (80 a 100 µg / día durante 8 a 10 días), la

cual se utiliza generalmente para diagnosticar a pacientes con TSHoma cuya TSH no se suprime en respuesta a la administración de T3<sup>22,23</sup>, el problema es que esta prueba está contraindicada en pacientes de edad avanzada o con cardiopatía coronaria. En lo que respecta a las pruebas estimulantes, la administración de TRH (200 µg i.v.) no aumenta ni la TSH ni la  $\alpha$ -GSU en hasta el 85% de los pacientes con TSH-oma<sup>23</sup>. Se ha observado que la TSH se reduce significativamente por la somatostatina nativa y los análogos de la somatostatina (es decir, octreótido o lanreótido) en la mayoría de los TSH-omas, ya que expresan receptores del tipo SSRT 2 y 5, y esta respuesta puede predecir la eficacia del tratamiento a largo plazo con SSA<sup>16,24,25</sup>.

En cuanto a los estudios imagenológicos, la localización de TSH-omas se basa en la resonancia magnética nuclear (MRI) y la tomografía computarizada (TC) de alta resolución, siendo la MRI de elección y la TC útil en pacientes con marcapasos cardíacos. Alrededor del 80% de los casos son diagnosticados como macroadenomas hipofisarios, y en un 60% de ellos se confirmarán grados variables de extensión extraselar o invasión del seno esfenoidal<sup>4,5</sup>. También se ha empleado con baja especificidad diagnóstica, el octreoscan (gammagrafía con octreótide radiomarcado), estudio que será útil en el diagnóstico de localización de tumores con receptores para la somatostatina<sup>4,13</sup>. Sin embargo, la especificidad del Octreoscan es baja, ya que se pueden ver exploraciones positivas en el caso de una masa hipofisaria de diferentes tipos, ya sea secretor o no secretor<sup>26</sup>.

En la literatura se han reportado casos de localización ectópicas tanto en la región nasofaríngea como en la supraselar<sup>4,5</sup>, y casos con características clínicas y bioquímicas de TSH-oma pero con imagen negativa, presumiblemente por adenomas muy pequeños y que no se visualizan con los métodos por imágenes disponibles<sup>5</sup>.

**Tabla 1. Diagnóstico diferencial entre TSH-omas y SRHT**

Características	TSH- omas	SRHT
Carácter familiar	Esporádica	85%*
Síntomas neurológicos	Sí	No
TSH	Elevada o normal.	Normal (mayor frecuencia)
Imagen hipofisaria	Macro o microadenoma	Negativa a adenoma
Globulina unida a hormonas sexuales (SHBG)	Elevada	Normal o baja
Índice $\alpha$ SU/TSH	Elevado	Normal
Prueba de TRH	Alterada*	Normal*
Supresión con T3	Negativa*	Inhibición parcial
Disminución de hormonas tiroideas con AS	Respuesta favorable *	No respuesta
Mutación germinal del gen TR $\beta$	No	75-84% de casos*

\*Evidencias más sólidas  $\alpha$ SU (alfa subunidad), AS (análogos de la somatostatina), TR $\beta$  (Locus Beta del Receptor de Células T).

**Fuente: Adaptado de Beck-Peccoz, 2013, 2019.**

El diagnóstico de confirmación definitivo se hace por anatomía patológica con la inmunohistoquímica y la microscopía electrónica. Se identifican los gránulos teñidos con TSH y/o subunidad alfa y beta de la TSH; se describen células policlonales con retículo-endoplásmico bien desarrollado, aparato de Golgi pequeño y múltiples gránulos de secreción en el citoplasma<sup>2,20,27,28</sup>.

### Diagnóstico diferencial

En un paciente con signos y síntomas de hipertiroidismo, la presencia confirmada de T4L/T3L elevado y niveles detectables de TSH descarta la enfermedad de Graves u otras formas de hipertiroidismo primario. En pacientes en terapia de reemplazo hormonal con levotiroxina, con hallazgos de TSH medible en presencia de niveles altos de FT4 / FT3 puede deberse a un cumplimiento deficiente o a una dosis alta incorrecta de L-T4, probablemente administrada antes de la muestra de sangre. Cuando se confirma la existencia de

hipertiroidismo central, se deben realizar varios pasos diagnósticos para diferenciar un TSH-oma de síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas (SRHT) (Tabla 1)<sup>4,16,20,26-30</sup>.

Algunas de las características principales para su diferenciación, es la presencia de signos y síntomas neurológicos como defectos visuales, cefalea, que hagan pensar en una masa intracraneal en expansión, o características clínicas de hipersecreción concomitante de otras hormonas hipofisarias como acromegalia, galactorrea/amenorrea, apunta a la presencia de un TSH-oma, sumado a la presencia de alteraciones del contenido hipofisario en la RMI o la TC apoya fuertemente el diagnóstico. Pero llegar a la conclusión diagnóstica puede ser difícil cuando el adenoma hipofisario es muy pequeño, o en el caso de lesiones confusas, como una silla turca vacía. Además, siempre se debe considerar la posibilidad de incidentalomas hipofisarios, debido a su alta prevalencia. En una serie de pacientes con SRHT, alrededor del 20% tienen una lesión hipofisaria en la RM<sup>5</sup>.

Con el patrón clínico mencionado, es importante excluir la interferencia de los métodos de laboratorio empleados por la presencia de anticuerpos heterófilos circulantes, en casos de concentraciones de T4L y T3L elevadas en presencia de niveles de TSH medibles, ya sea por la presencia de autoanticuerpos circulantes (por ejemplo, contra T3 y T4) o anticuerpos heterófilos (por ejemplo, para TSH<sup>20</sup>).

Establecer las diferencias entre los TSH-oma y el SRHT es conveniente para un diagnóstico de certeza, lo cual se presenta en la Tabla 1.

## Tratamiento

Como se indica en la guía publicada por la Asociación Europea de Tiroides en el 2013<sup>16</sup>, la resección quirúrgica es la terapia recomendada para los TSH-omas, con el objetivo de eliminar el tejido neoplásico y restaurar la función pituitaria / tiroidea normal, pero hay un inconveniente con la extirpación radical en el caso de los macroadenomas, debido a la marcada fibrosis de estos tumores, en algunos casos llegan a tener una consistencia tan dura que han sido denominados “piedra” hipofisaria<sup>31</sup>, sumado a la invasión local que involucra el seno cavernoso, la arteria carótida interna o el quiasma óptico, considerándose por lo anterior un procedimiento quirúrgico de alta complejidad. Debido a esta invasión tumoral descrita, se considera en estos casos la extirpación quirúrgica o citorreducción del tumor mediante adenomectomía transesfenoidal o subfrontal, realizándose lo antes posible<sup>32</sup>; se han reportado mejores tasas de curación cuando los tumores son microadenomas. Los resultados son similares en ambos procedimientos en dependencia de la experiencia y pericia del neurocirujano<sup>31,32</sup>.

En los casos en que la cirugía hipofisaria este contraindicada, sea rechazada por el paciente, o se documente fracaso quirúrgico, la radioterapia hipofisaria y/o el tratamiento

médico con análogos de somatostatina son dos alternativas válidas<sup>16</sup>. La radioterapia es eficaz para normalizar la función tiroidea en el 37% de los pacientes en 2 años<sup>33</sup>. Aunque el diagnóstico temprano ha mejorado la tasa de curación quirúrgica de los TSH-omas, varios pacientes han requerido tratamiento médico para controlar el hipertiroidismo<sup>33-36</sup>.

Hoy en día, el tratamiento médico de los TSH-omas se basa en análogos de somatostatina (AS) de acción prolongada, como octreótido LAR intramuscular (20-30 mg mensual) y lanreótido (30 mg intramuscular cada 14 días), y también contamos con octreótido subcutáneo (2 o 3 veces al día en dosis de 50 - 750 µg)<sup>16,31,37</sup>. De hecho, muchos artículos sugieren el uso de análogos de somatostatina como terapia de primera línea para pacientes con TSH-omas, particularmente para macroadenomas invasivos<sup>38-41</sup>, ya que existe una buena correlación entre la capacidad de unión de los AS a sus receptores y la respuesta biológica, lo cual se manifiesta por la inhibición en la secreción de tirotrópina, alfa-GSU y la recuperación del estado eutiroideo en la mayoría de los casos y siendo seguro incluso durante el embarazo<sup>42-45</sup>. El tratamiento con estos análogos se puede indicar entre 4 - 6 meses previos a la cirugía, para intentar disminuir el volumen y la vascularización tumoral y mejorar los resultados quirúrgicos, aunque se puede optar por su indicación como segunda línea de tratamiento, en aquellos pacientes que no han tenido buenos resultados con la cirugía<sup>42,43</sup>.

En algunos pacientes, en manejo con AS, la inhibición de la secreción de TSH tumoral puede ser tan profunda que incluso puede progresar a hipotiroidismo. Hasta en un 50% ocurre reducción del tumor y mejoría de la visión en un 75%<sup>33,46,47</sup>. La resistencia al tratamiento con octreótido se ha documentado en algunos casos. Estos pacientes usuarios de AS pueden manifestar efectos secundarios como coleditis e intolerancia a los carbohidratos, por lo cual se

deben vigilar estos efectos adversos. La dosis administrada debe adaptarse a cada paciente, ya que depende de la respuesta terapéutica. La tolerancia por lo general es buena, ya que los efectos secundarios gastrointestinales son transitorios con los análogos de acción prolongada<sup>37,40,46,48,49</sup>.

Por otro lado, la presencia de receptores D<sub>2</sub> en TSH-omas ha permitido que en algunos pacientes se observe respuesta variable con agonistas de dopamina, señalándose en algunas series resultados favorables (bromocriptina a 5 mg diarios o cabergolina en dosis de 0.5 - 1 mg una o dos veces en la semana); este tratamiento parece ser mucho más efectivo en los pacientes con adenomas mixtos productores de TSH y PRL<sup>20,16</sup>.

### *Preparación prequirúrgica de los pacientes para la cirugía hipofisaria*

Se debe normalizar la función tiroidea o llegar al eutiroidismo con fármacos antitiroideos de síntesis (metimazol o propiltiuracilo) o con análogos somatostatina (AS) como octreotido, acompañados o no de propranolol<sup>20</sup>.

El tratamiento preoperatorio con análogos de somatostatina puede ser útil para reducir los signos y síntomas de hipertiroidismo, así como el tamaño del adenoma<sup>50,51</sup>. En pacientes con hipertiroidismo severo, puede emplearse el ácido iopanoico<sup>52</sup>, con el objetivo de evitar una crisis tirotóxica en estos casos, que has sido reportadas<sup>53</sup>. Se debe prevenir al paciente acerca de la interrupción del tratamiento prequirúrgico al menos 10 días antes de la cirugía<sup>54</sup>.

Después de la cirugía, puede producirse hipopituitarismo parcial o completo<sup>55,56</sup>, pero se pudo documentar un caso de tormenta tiroidea después de una cirugía hipofisaria<sup>53</sup>. En caso de fracaso de la cirugía hipofisaria y en presencia de hipertiroidismo potencialmente mortal, está indicada la tiroidectomía total o la ablación tiroidea con

yodo radiactivo<sup>56</sup>. Según la serie más grande publicada, la cirugía hipofisaria es eficaz para restaurar el eutiroidismo en el 75-83% de los pacientes con TSH-omas<sup>33,46</sup>.

## **Criterios de curación**

Los criterios no han sido establecidos aún de forma definida, debido a la rareza de la enfermedad y la gran heterogeneidad de los métodos utilizados. La remisión clínica del hipertiroidismo, la desaparición de los síntomas neurológicos, la resolución de las alteraciones neuro-radiológicas y la normalización de las hormonas tiroideas o índices de acción de la hormona tiroidea periférica (TSH, Globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), y del índice  $\alpha$ SU/TSH) son tomados en cuenta para la evaluación de la eficacia de la cirugía o la radioterapia (Tabla 2). En los casos de ablación tiroidea previa, algunos de estos criterios no pueden ser tomados en cuenta<sup>16,26</sup>.

Se debe poner a consideración que el restablecimiento del eutiroidismo tanto clínico como bioquímico en pacientes no tratados, no es sinónimo de curación, ya que se ha observado que puede existir una remisión clínica transitoria<sup>54</sup>. Sin embargo, la desaparición de los síntomas y signos neurológicos es de buen pronóstico evolutivo y puede ocurrir aún con la incompleta remoción tumoral. Una TSH indetectable una semana después de la cirugía sugiere la completa adenomectomía en pacientes en que el tratamiento prequirúrgico se detuviera previo a la cirugía, se debe tener en cuenta que este criterio no es aplicable a pacientes previamente tiroidectomizados<sup>54</sup>.

La prueba más sensible y específica para documentar la extirpación completa del adenoma sigue siendo, en ausencia de contraindicación, la prueba de supresión de T3 (inhibición completa de la secreción de TSH basal<sup>54</sup>).



**Tabla 2. Criterios para la evaluación del resultado del tratamiento**

Criterios	Comentarios
Remisión de las manifestaciones hipertiroideas (clínicas y bioquímicas)	La mejoría clínica puede ser transitoria
Remisión de las manifestaciones hipertiroideas (clínicas y bioquímicas)	Sin valor predictivo
Desaparición de manifestaciones neurológicas (imagen de adenoma, defectos del campo visual, cefalea)	Puede ser transitorio Mal valor predictivo
Normalización de los niveles de hormona tiroidea libre	La remisión bioquímica puede ser transitoria Mal valor predictivo
Normalización de los niveles de TSH circulante	No aplicable a pacientes con TSH normal Mal valor predictivo
TSH indetectable una semana después de la neurocirugía	Aplicable a pacientes con hipertiroidismo que interrumpieron los tratamientos al menos 10 días antes de la cirugía Buen valor pronóstico
Normalización de los niveles de alfa-GSU y la relación molar de alfa-GSU / TSH	No aplicable a pacientes con valores normales antes de la neurocirugía Falta de sensibilidad
Prueba de supresión de T3 positiva con TSH indetectable y sin respuesta a TRH (o hipotiroidismo central)	No se aplica a pacientes de edad avanzada o en aquellos con enfermedades cardíacas Sensibilidad / especificidad óptimas y valor predictivo
<b>Fuente: Adaptado de Beck-Peccoz, 2013, 2019.</b>	

## Seguimiento

Se han informado pocos datos sobre las tasas de recurrencia de TSH-oma en pacientes considerados curados ya sea después de cirugía o radioterapia, esta recurrencia no parece ser frecuente, al menos en los primeros años después de una cirugía exitosa<sup>54,57</sup>.

En general, el paciente debe ser evaluado clínica y bioquímicamente, 2 o 3 veces durante el primer año del postoperatorio y después una vez cada año. La evaluación deberá incluir la medición de TSH, y hormonas tiroideas libres. En el caso de disfunción de otras hormonas hipofisarias, estas deberán ser indicadas también en cada control si así se considera<sup>54</sup>.

La imagen hipofisaria se realizará cada 2 o 3 años o inmediatamente que se detecte el incremento de las hormonas TSH y tiroideas libres en alguno de los controles del seguimiento, o si aparecen síntomas o signos sugestivos de hipertiroidismo<sup>54</sup>. En caso de un macroadenoma persistente, se realizará seguimiento con evaluación del campo visual, que implique amenaza a la función visual y secuelas de esta, estos pacientes requerirán de reevaluación si aparece alteraciones a este nivel y debe valorarse la reintervención o el tratamiento con análogos de la somatostatina<sup>20</sup>.

## Conclusión

A pesar de que el tirotropinoma es una entidad muy poco frecuente, es muy importante tener una alta sospecha clínica,

ya que de esto depende su progresión y tratamiento, sin embargo, hoy en día con el advenimiento de los métodos inmunométricos ultrasensibles aunado a las técnicas de imagen actuales, el diagnóstico de los tirotropinomas se ha facilitado considerablemente. De la misma manera basada en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, se han logrado utilizar otras alternativas terapéuticas asociado a la resección quirúrgica o incluso se ha proporcionado la justificación para el uso de análogos de somatostatina y agonistas de la dopamina, cuando la resección quirúrgica, está contraindicada e incluso cuando no es posible tener remisión de la enfermedad posterior a la cirugía. En un futuro sería útil conocer muchos más a fondo los mecanismos moleculares clave, para diseñar nuevas moléculas o alternativas terapéuticas que faciliten la terapia de estos pacientes.

### Conflicto de interés

Los autores no tienen conflictos de interés.

### Fuente de financiamiento

Esta investigación es patrocinada por la Oficina de Investigaciones de la Universidad Libre (Análisis a Gerente Académico en Colombia: estudio desde las perspectivas de Comportamiento Organizacional y Gestión del Conocimiento, C.I.8126), y realizada por investigadores y personal del Grupo de Gestión y Humanismo.

### Referencias

- Gershengorn MC, Weintraub BD. Thyrotropin-induced hyperthyroidism caused by selective pituitary resistance to thyroid hormone. A new syndrome of 'inappropriate secretion of TSH' J Clin Invest. 1975;56:633-642. <https://doi.org/10.1172/JCI108133>
- Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, et al. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocr Rev.* 1996;17:610. <https://doi.org/10.1210/edrv-17-6-610>
- Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D, Campi I. Pituitary tumours: TSH-secreting adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23:597-606. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.05.006>
- Gurnell M, Visser TJ, Beck-Peccoz P, Chatterjee VKK. Resistance to thyroid hormone. In: Jameson LJ, DeGroot LJ, editors. *Endocrinology, Adult and Pediatric.* ed 6. II. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010;pp1745-1759. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2010.10.017>
- Hamilton C, Adams LC, Maloof F. Hyperthyroidism due to thyrotropin-producing pituitary chromophobe adenoma. *N Engl J Med* 1970; 283:1077-1080. <https://doi.org/10.1056/NEJM197011122832003>
- Onnestam L, Berinder K, Burman P, Dahlqvist P, Engström BE, Wahlberg J, Nyström HF. National incidence and prevalence of TSH-secreting pituitary adenomas in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:626-635. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3362>
- Yamada S et al (2014) Clinicopathological characteristics and therapeutic outcomes in thyrotropin-secreting pituitary adenomas: a single-center study of 90 cases. *J Neurosurg* 121(6):1462-1473. <https://doi.org/10.3171/2014.7.JNS1471>
- 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 Mar;15(1):110-5. <https://doi.org/10.1007/s11102-010-0275-y>
- Weiss, RE., Refetoff, S., Adenomas hipofisarios secretores de TSH. [Monografía en Internet]. Ross, DS., (Ed): Uptodate; 2019 [acceso 29 de diciembre de 2020] Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
- Soubhi Nizam M, Kennedy L. Co-occurrence of thyroid binding globulin excess and a pituitary macroadenoma containing thyroid stimulating hormone-producing cells. *Postgrad Med J.* 2004; 80: 114-115. <https://doi.org/10.1136/pmj.2003.009514>
- Roelfsema F, Kok S, Kok P, Pereira AM, Biermasz NR, Smit JW, Frolich M, Keenan DM, Veldhuis JD, Romijn JA. Pituitary-hormone secretion by thyrotropinomas. *Pituitary.* 2009; 12 : 200-210. <https://doi.org/10.1007/s11102-008-0159-6>
- Okuma H, Hashimoto K, Ohashi T, Mihara M, Minami I, Izumiyama H, Sasaki S, Inoshita N, Nishioka H, Yamada S, Yoshimoto T. A case of TSH-secreting pituitary adenoma with cyclic fluctuations in serum TSH levels. *Endocr J.* 2018; 65 : 737-746. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ18-0006>
- Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, Chatterjee K, Wehmeu JL. European thyroid association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Eur Thyroid J.* 2013;2(2):76-82. <https://doi.org/10.1159/000351007>

14. Kamoun M., D'Herbomez M., Lemaire C., Fayard A., Desaillood R., Huglo D., Wemeau J.L., Coexistence of thyroidstimulating hormone-secreting pituitary adenoma and graves hyperthyroidism. *Eur. Thyroid J.* 3(1), 60-64 (2014). <https://doi.org/10.1159/000355386>
15. Socin HV, Chanson P, Delemer B et al. The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients. *Eur J Endocrinol.* 2003; 148:433-442. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1480433>
16. Beck-Peccoz P, Persani L, Faglia G., Glycoprotein hormone  $\alpha$ -subunit in pituitary adenomas. *Trends Endocrinol Metab*, 1992; 3:41-45. [https://doi.org/10.1016/1043-2760\(92\)90041-x](https://doi.org/10.1016/1043-2760(92)90041-x)
17. Refetoff S, Dumitrescu AM. Resistance to thyroid hormone; in: *Thyroid Disease Manager*, chapter 16D. 2010. <http://www.thyroidmanager.org>
18. Jailer JW, Holub DA. Remission of Graves' disease following radiotherapy of a pituitary neoplasm. *Am J Med.* 1960;28:497-499. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(60\)90181-9](https://doi.org/10.1016/0002-9343(60)90181-9)
19. Tjörnstrand A, Nyström HF. Diagnostic approach to TSH-producing pituitary adenoma. *Eur J Endocrinol.* 2017. 177:R183-R197. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-1029>
20. Beck-Peccoz P, Persani L, Lania A. Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas. *Endotext* [Internet]. 2019 Jan 11 [cited 2021 Jul 15]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278978/>
21. Hung-Juan F, Yang-Fang L, Yu F, Li-Yong Z, Ya-Zhuo Z. Immunohistochemical expression on somatostatin receptor subtypes 2 and 5 in thyrotropin-secreting pituitary adenomas: a consecutive case series of pituitary adenomas. *Int J Clin Exp Pathol* 2017; 10(1): 479-488. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2017.10.024>
22. Mannavola D, Persani L, Vannucchi G, Zanardelli M, Fugazzola L, Verga U, Facchetti M, Beck-Peccoz P. Different responses to chronic somatostatin analogues in patients with central hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Feb;62(2):176-81. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02192.x>
23. Song M, Wang H, Song L et al. Ectopic TSH-secreting pituitary tumor: a case report and review of prior cases. *BMC Cancer* 14:544-544. 2015. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-544>
24. Wang Q, Lu XJ, Sun J, Wang J, Huang CY, Wu ZF. Ectopic suprasellar TSH-secreting pituitary adenoma: case report and literature review. *World Neurosurg* 2016. 95(617):e13. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.08.062>
25. Beck-Peccoz P, Persani L, Lania A. Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas. *Endotext* [Internet]. 2019 Jan 11 [cited 2020 Dec 15]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278978/>
26. Kleinschmidt-DeMasters B. Histological features of pituitary adenomas and sellar region masses. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2016; 23: 476-484. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000293>
27. Hannoush ZC, Weiss RE. Defects of Thyroid Hormone Synthesis and Action. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017 Jun;46(2):375-388. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.01.005>
28. 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 Feb;84(2):476-86. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.2.5505>
29. Beck-Peccoz P, Persani L. TSH-induced hyperthyroidism caused by a pituitary tumor. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006 Sep;2(9):524-8; quiz following p528. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0276>
30. 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 (Oxf)* 1994; 40:137-43. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1994.tb02456.x>
31. Dyer MW, Gnagey A, Jones BT, Pula RD, Lanier WL, Atkinson JLD, Pasternak JJ. Perianesthetic Management of Patients With Thyroid-Stimulating Hormone-Secreting Pituitary Adenomas. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2017 Jul;29(3):341-346. <https://doi.org/10.1097/ANA.0000000000000325>
32. Malchiodi E, Profka E, Ferrante E, Sala E, Verrua E, Campi I, Lania AG, Arosio M, Locatelli M, Mortini P, Losa M, Motti E, Beck-Peccoz P, Spada A, Mantovani G. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: outcome of pituitary surgery and irradiation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jun;99(6):2069-76. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4376>
33. Kao YH, Chang TJ, Huang TS. Thyrotropin-secreting pituitary tumor presenting with congestive heart failure and good response to dopaminergic agonist cabergoline. *J Formos Med Assoc.* 2013 Nov;112(11):721-4. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2012.07.015>
34. Mulinda JR, Hasinski S, Rose LI. Successful therapy for a mixed thyrotropin-and prolactin-secreting pituitary macroadenoma with cabergoline. *Endocr Pract.* 1999 Mar-Apr;5(2):76-9. <https://doi.org/10.4158/EP.5.2.76>
35. Mouton F, Faivre-Defrance F, Cortet-Rudelli C, Assaker R, Soto-Ares G, Defoort-Dhellemmes S, Blond S, Wemeau JL, Vantyghem MC. TSH-secreting adenoma improved with cabergoline. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2008 Jun;69(3):244-8. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2008.02.001>
36. Caron P, Arlot S, Bauters C, Chanson P, Kuhn JM, Pugeat M, Marechaud R, Teutsch C, Vidal E, Sassano P. Efficacy of the long-acting octreotide formulation (octreotide-LAR) in patients with thyrotropin-secreting pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jun;86(6):2849-53. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.6.7593>

<https://doi.org/10.18041/1900-7841/rcslibre.2020v15n2.7761>



37. Fliers E, van Furth WR, Bisschop PH. Cure of a thyrotrophin (TSH)-secreting pituitary adenoma by medical therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Nov;77(5):788-90. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04405.x>
38. Neggers SJ, van der Lely AJ. Medical approach to pituitary tumors. *Handb Clin Neurol*. 2014;124:303-16. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59602-4.00020-4>
39. Gatto F, Grasso LF, Nazzari E, Cuny T, Anania P, Di Somma C, Colao A, Zona G, Weryha G, Pivonello R, Ferone D. Clinical outcome and evidence of high rate post-surgical anterior hypopituitarism in a cohort of TSH-secreting adenoma patients: Might somatostatin analogs have a role as first-line therapy? *Pituitary*. 2015 Oct;18(5):583-91. <https://doi.org/10.1007/s11102-014-0611-8>
40. Rimareix F, Grunenwald S, Vezzosi D, Rivière LD, Bennet A, Caron P. Primary Medical Treatment of Thyrotrophin-Secreting Pituitary Adenomas by First-Generation Somatostatin Analogs: A Case Study of Seven Patients. *Thyroid*. 2015 Aug;25(8):877-82. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0041>
41. Blackhurst G, Strachan MW, Collie D, et al. The treatment of a thyrotrophin-secreting pituitary macroadenoma with octreotide in twin pregnancy. *Clinical Endocrinology*. 2002 Sep;57(3):401-404. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2002.01549.x>
42. Chaiamnuay S, Moster M, Katz MR, Kim YN. Successful management of a pregnant woman with a TSH secreting pituitary adenoma with surgical and medical therapy. *Pituitary*. 2003 Sep;6(2):109-13. <https://doi.org/10.1023/b:pitu.0000004802.47010.00>
43. Araujo PB, Vieira Neto L, Gadelha MR. Pituitary tumor management in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015 Mar;44(1):181-97. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2014.10.015>
44. Bolz M, Körber S, Schober HC. TSH-sezernierendes Hypophysenadenom (TSHom) - seltene Ursache einer Hyperthyreose in der Schwangerschaft [TSH secreting adenoma of pituitary gland (TSHom) - rare cause of hyperthyroidism in pregnancy]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2013 Feb;138(8):362-6. German. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1332921>
45. Yamada S, Fukuhara N, Horiguchi K, Yamaguchi-Okada M, Nishioka H, Takeshita A, Takeuchi Y, Ito J, Inoshita N. Clinicopathological characteristics and therapeutic outcomes in thyrotrophin-secreting pituitary adenomas: a single-center study of 90 cases. *J Neurosurg*. 2014 Dec;121(6):1462-73. <https://doi.org/10.3171/2014.7.JNS1471>
46. Beck-Peccoz P, Persani L. Medical management of thyrotrophin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary*. 2002;5(2):83-8. <https://doi.org/10.1023/a:1022360414062>
47. Kuhn JM, Arlot S, Lefebvre H, Caron P, Cortet-Rudelli C, Archambaud F, Chanson P, Tabarin A, Goth MI, Blumberg J, Catus F, Ispas S, Beck-Peccoz P. Evaluation of the treatment of thyrotrophin-secreting pituitary adenomas with a slow release formulation of the somatostatin analog lanreotide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Apr;85(4):1487-91. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.4.6548>
48. Chanson P, Weintraub BD, Harris AG. Octreotide therapy for thyroid-stimulating hormone-secreting pituitary adenomas. A follow-up of 52 patients. *Ann Intern Med*. 1993 Aug 1;119(3):236-40. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-119-3-199308010-00010>
49. Wallace IR, Healy E, Cooke RS, Ellis PK, Harper R, Hunter SJ. TSH-secreting pituitary adenoma: benefits of pre-operative octreotide. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2015;2015:150007. <https://doi.org/10.1530/EDM-15-0007>
50. Fukuhara N, Horiguchi K, Nishioka H, Suzuki H, Takeshita A, Takeuchi Y, Inoshita N, Yamada S. Short-term preoperative octreotide treatment for TSH-secreting pituitary adenoma. *Endocr J*. 2015;62(1):21-7. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ14-0118>
51. Dhillon KS, Cohan P, Kelly DF, Darwin CH, Iyer KV, Chopra IJ. Treatment of hyperthyroidism associated with thyrotrophin-secreting pituitary adenomas with iopanoic acid. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Feb;89(2):708-11. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031629>
52. Page KA, Roehmholdt BF, Jablonski M, Mayerson AB. Development of thyroid storm after surgical resection of a thyrotrophin-secreting pituitary adenoma. *Endocr Pract*. 2008 Sep;14(6):732-7. <https://doi.org/10.4158/EP.14.6.732>
53. Losa M, Giovanelli M, Persani L, Mortini P, Faglia G, Beck-Peccoz P. Criteria of cure and follow-up of central hyperthyroidism due to thyrotrophin-secreting pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Aug;81(8):3084-90. <https://doi.org/10.1210/jcem.81.8.8768879>
54. McCutcheon IE, Weintraub BD, Oldfield EH. Surgical treatment of thyrotrophin-secreting pituitary adenomas. *J Neurosurg*. 1990 Nov;73(5):674-83. <https://doi.org/10.3171/jns.1990.73.5.0674>
55. Losa M, Mortini P, Franzin A, Barzaghi R, Mandelli C, Giovanelli M. Surgical management of thyrotrophin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary*. 1999 Aug;2(2):127-31. <https://doi.org/10.1023/a:1009987530852>
56. Daousi C, Foy PM, MacFarlane IA. Ablative thyroid treatment for thyrotoxicosis due to thyrotrophin-producing pituitary tumours. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Jan;78(1):93-5. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.095661>
57. Kirkman MA, Jaunmuktane Z, Brandner S, Khan AA, Powell M, Baldeweg SE. Adenomas hipofisarios activos y silenciosos que expresan hormonas estimulantes del tiroides: síntomas de presentación, tratamiento, resultados y recurrencia. *World Neurosurg*. 2014; 82 : 1224-1231. <https://doi.org/10.4321/s1889-836x2017000200006>