

Adenoma hipofisário secretor de TSH: uma revisão sistemática

TSH-secreting pituitary adenoma: a systematic review

Paulyanara Monique Alves de Souza¹, Jefferson Ricardo Rodrigues Morais²,
Karla Vanessa Rodrigues Morais¹, Josué da Silva Brito¹, Talitha Araújo Faria¹

Resumo

Introdução: Os adenomas hipofisários são tumores caracterizados pela proliferação de células adeno-hipofisárias produtoras de hormônios tróficos. Dentre eles, os adenomas hipofisários produtores de TSH (TSHomas), neoplasias benignas pouco frequentes, que correspondem a menos do que 3% dos adenomas hipofisários. **Método:** Pesquisamos os termos TSHomas, tireotropinomas e adenomas pituitários secretores de TSH nas bases Pubmed, Lilacs e Scielo. Incluímos artigos publicados entre 2010 e 2020, sendo excluídos relatos de casos, artigos indisponíveis e que não tratavam sobre o tema. **Resultados e discussão:** Os TSHomas são tumores fibrosos, monoclonais, com incidência entre 0,015 a 0,03 casos/100.000 habitantes, que se manifestam por hipertireoidismo e sintomas causados por efeito de massa. São diagnosticados diante da elevação de TSH juntamente a hormônios tireoidianos, na presença de alterações neurorradiológicas. O tratamento de primeira escolha consiste na neurocirurgia transesfenoidal, sendo os análogos de somatostatina e a radioterapia alternativas para o manejo de pacientes em que a intervenção cirúrgica é desaconselhada. **Conclusão:** Os TSHomas são raros, contudo, precisam ser investigados diante da secreção inadequada de TSH.

Palavras chave: Adenoma, Hormônios tireoidianos, Neoplasias hipofisárias, Síndrome da secreção inadequada de TSH; Hipertireoidismo central

Abstract

Introduction: Pituitary adenomas are tumors characterized by the proliferation of adenohypophysis cells that produce trophic hormones. Among them, TSH-producing pituitary adenomas (TSHomas), uncommon benign neoplasms, which correspond to less than 3% of pituitary adenomas. **Method:** We searched for the terms TSHomas, thyrotropinomas and pituitary adenomas secreting TSH in the Pubmed, Lilacs and Scielo databases. We included articles published between 2010 and 2020, excluding case reports, articles that were unavailable and did not deal with the topic. **Results and discussion:** TSHomas are fibrous, monoclonal tumors, with an incidence of 0.015 to 0.03 cases / 100,000 inhabitants, which are manifested by hyperthyroidism and symptoms caused by a mass effect. They are diagnosed with elevated TSH along with thyroid hormones, in the presence of neuroradiological changes. The first-choice treatment consists of transsphenoidal neurosurgery, with somatostatin analogs and radiotherapy being alternatives for the management of patients in whom surgical intervention is not recommended. **Conclusion:** TSHomas are rare, however, they need to be investigated due to inadequate TSH secretion.

Keywords: Adenoma, Thyroid hormones, Pituitary neoplasms, Inappropriate TSH secretion syndrome, Central hypothyroidism

Introdução

Os adenomas hipofisários (AH) são tumores resultantes da proliferação anormal das células adeno-hipofisárias produtoras de hormônios tróficos. Normalmente, monoclonais, benignos, com sintomatologia variável causada pela hipersecreção de certos hormônios e, devido ao efeito de massa exercido pela neoplasia, redução de outros⁽¹⁻³⁾.

Atualmente há um crescimento da incidência e da prevalência dos adenomas hipofisários de forma que já correspondem por 15% dos tumores intracranianos, embora a maioria dos países não apresenta dados sobre a prevalência e as bases de dados, muitas das

1. Centro Universitário Atenas (UniAtenas). Faculdade de Medicina. Paracatu – MG – Brasil

2. Centro Universitário de Belo Horizonte. Faculdade de Medicina. Belo Horizonte – MG – Brasil

Trabalho realizado: Centro Universitário UniAtenas. Faculdade de Medicina – Paracatu – MG – Brasil / Centro Universitário de Belo Horizonte. Faculdade de Medicina. Belo Horizonte – MG – Brasil

Endereço para correspondência: Josué da Silva Brito. Rua das Mansões, 210, B. Esplanada, Paracatu-MG, 38.608-230. E-mail: Josuedasilvabrito1998@gmail.com

vezes, não distinguem entre os tipos de tumores hipofisários⁽³⁾. Desses, 0,5-3,0% correspondem a tumores secretores de TSH (TSHomas ou tireotropinomas)⁽⁴⁻⁶⁾.

Os TSHomas são tumores raros, inicialmente presumidos na década de 1960, já havendo mais de 500 casos descritos, que acometem pacientes de 8 a 84 anos, sem diferença por sexo. Constituem, geralmente, um diagnóstico raro e tardio, realizado por volta de 4,5 a 9 anos após o surgimento, que se manifesta por elevadas concentrações de TSH e perda dos mecanismos de retroalimentação do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide⁽⁴⁻⁶⁾.

Este artigo busca discutir e atualizar conceitos relativos à patogênese, diagnóstico e tratamento dos TSHomas.

Metodologia

Para esta revisão sistemática da literatura, foram pesquisados os termos “adenomas secretores de TSH”, “tireotropinoma” e “TSHoma”, utilizando o operador Booleano “OR”, nas bases eletrônicas e motores de busca *Scientific Electronic Library Online (SCIELO)*, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*

(MEDLINE/PUBMED), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Foram incluídos artigos em inglês, português e espanhol publicados entre 2010 e 2020, sendo eliminados artigos que não trataram sobre o tema, relatos de caso, outros tipos de documentos ou redigidos em outras línguas.

Resultados e discussão

A pesquisa nas bases de dados resultou em 456 artigos, sendo 427 na MEDLINE, 18 na LILACS e 11 na SCIELO. Após aplicação dos critérios de elegibilidade foram excluídos 398 trabalhos pelo título e leitura do resumo, sendo 52 avaliados pelo texto completo, sendo, por fim, 39 incluídos para a redação final do trabalho.

A figura 1 retrata o fluxo de seleção dos artigos científicos.

Epidemiologia

Embora haja um interesse crescente sobre os adenomas hipofisários, devido a raridade do diagnóstico,

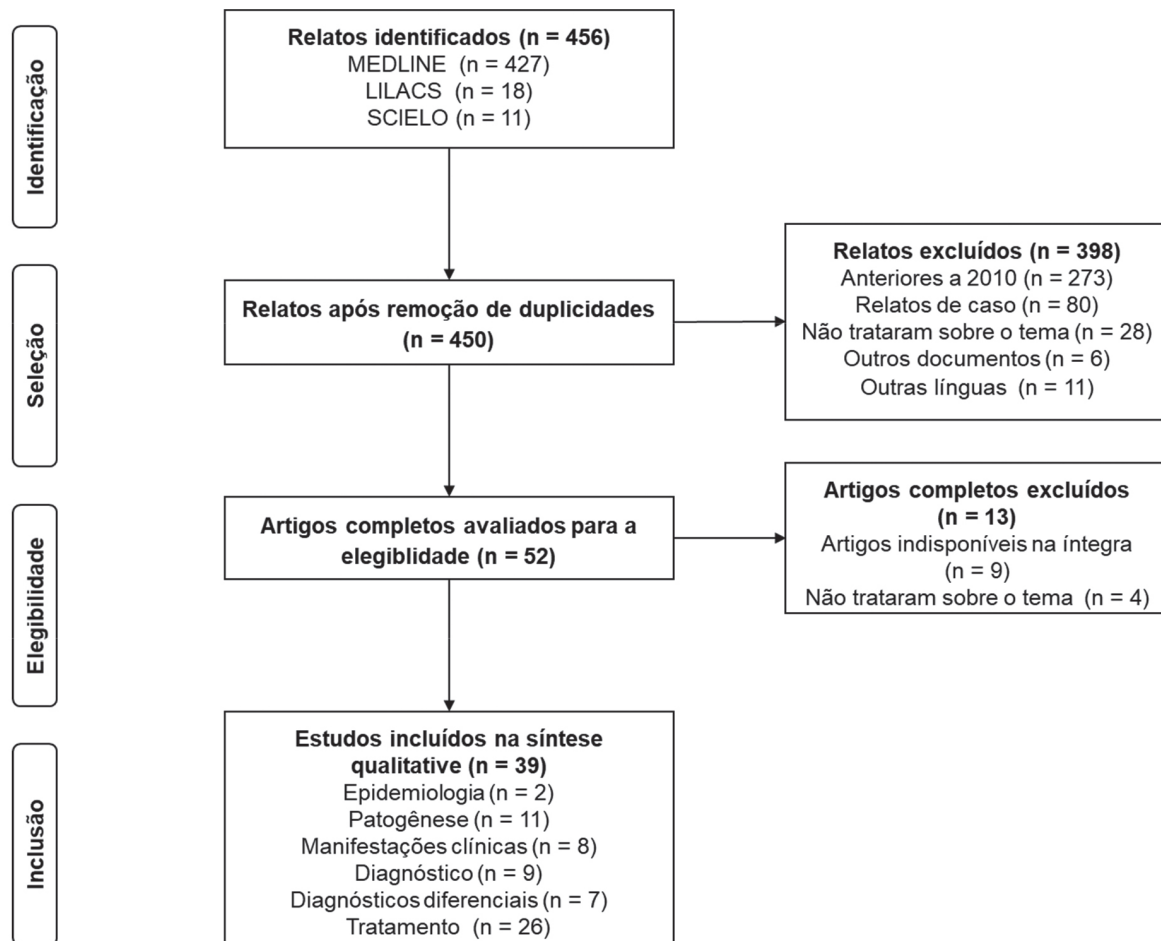


Figura 1 - Fluxo de seleção de artigos científicos.

poucos estudos foram realizados com a finalidade de descrever os dados epidemiológicos dos TSHomas. Um estudo realizado na Finlândia relatou incidência padronizada anual de 0,03 casos/100.000 habitantes, com idade média ao diagnóstico de 22 anos, com razão sexo masculino/sexo feminino de 2/1⁽⁷⁾. Já na Suíça, a incidência padronizada anual, relatada por Önnestam et al⁽⁵⁾, é de 0,015 casos/100.000 habitantes, sendo de 0,026 casos/100.000 habitantes se for considerado apenas o período de 2005 a 2009. A incidência apresentou pico entre 55 e 59 anos, com incidência de 0,04 casos/100.000 habitantes. A prevalência apresentada foi de 0,28 casos/100.000 habitantes. Aproximadamente 46% dos tumores secretavam outros hormônios, sendo mais frequente a secreção de PRL.

Patogênese e patologia

Os TSHomas são tumores monoclonais, todavia são desconhecidos os mecanismos de transformação das células tireotróficas em adenomatosas, sendo descartadas mutações em oncogenes, como RAS, p53, proteína quinase C, receptor TRH, subunidades da proteína G, ou proto-oncogenes, como Rb e MEN1⁽⁸⁾. Um estudo que sequenciou o exoma completo de oito TSHoma identificou média de 1,5 mutações somáticas por tumor, nenhuma recorrente, sendo dois (SMOX, SYTL3) com papel conhecido na carcinogênese maligna e quatro (ZSCAN23, ASTN2, R3HDM2 e CWH3) de papel ainda obscuro⁽⁹⁾. Em outra avaliação, foi detectada uma mutação pontual sem sentido no gene receptor aril hidrocarbono (I257V)⁽¹⁰⁾.

Raramente sofrem malignização e, na maioria dos casos, secretam apenas o TSH e a subunidade -GSU. Cerca de 25% dos tumores são mistos, secretando, na maior parte dos casos, GH e/ou prolactina, podendo levar, portanto, a acromegalia e/ou amenorreia ou galactorreia. A co-secreção se deve a expressão de fatores de transcrição comuns nas diferentes linhagens celulares hipofisárias, como Pit-1⁽⁸⁾.

Em um estudo que avaliou a presença de -internexina, uma proteína de filamento intermediário neuronal de classe IV, em adenomas hipofisários, observou-se maior intensidade dela em TSHomas, indicando que esse tumor sofre transdiferenciação neuronal, entretanto o impacto na patogênese e na secreção hormonal permanece desconhecido⁽¹¹⁾.

Os macroadenomas correspondem a maioria dos TSHomas. A frequência atual de microadenomas (< 1 cm), contudo, está em crescimento. Passou de 15%, encontrado em estudos das décadas de 1970-80, para 30% a 35%, talvez influenciada pela melhoria dos exames de imagem⁽¹²⁾. Geralmente se localizam medialmente, onde se concentram as células tireotróficas na hipófise anterior⁽⁶⁾.

Um estudo multicêntrico que envolveu 70 TSHomas encontrou idade média de diagnóstico de 44,1 ± 12,0 anos, sendo que 70% dos quadros eram de macroadenomas e, desses, 77,5% apresentavam extensão extrasselar. O GH foi o principal hormônio a ser secretado, sendo encontrado em 24% dos pacientes, sendo mais comum em macroadenomas, seguido pela prolactina⁽¹³⁾.

Uma metanálise, por sua vez, que avaliou 23 artigos, incluindo 536 pacientes, encontrou macroadenomas em 79% dos casos, sendo 44% desses com extensão extrasselar. A co-secreção foi observada em 42% dos tumores, sendo que 53% eram secretores de GH, 40% de PRL, 4% de uma combinação de GH e PRL. Outras co-secreções, como GH + FSH + LH, PRL + FSH ou FSH + LH, representaram cada uma 1% dos casos⁽¹⁴⁾.

Os TSHomas apresentam aspecto fibroso, com células poligonais cromofóbicas ou de fuso curto, polimórficas, dispostas em cordões e com grandes núcleos e nucléolos destacados. Em tumores menos diferenciados, há pouco desenvolvimento do retículo neoplástico rugoso, presença de grânulos secretores esparsos, as células são alongadas e com núcleos irregulares. Ocasionalmente estão presentes células com morfologia anormal e mitoses são visualizadas. Ainda pode se observar, fibrose estromal e calcificações^(6,15-16).

Um elemento marcante dos TSHomas é a presença de receptores de somatostatina (SSTR), principalmente SSTR 2 e 5, os quais regulam negativamente a secreção de TSH quando ativados por análogos da somatostatina. Na imuno-histoquímica, cerca de 90% dos tumores apresentam coloração de alta intensidade para o SSRT 2⁽¹⁷⁾.

Manifestações clínicas

Os TSHomas são definidos pela presença de concentrações séricas aumentadas de T3 e/ou T4, causando os sintomas típicos do hipertireoidismo, porém o quadro não é sempre sintomático ou mesmo evidente em exames bioquímicos⁽⁸⁾. O hipertireoidismo sintomático é encontrado em 67% dos pacientes, enquanto que a alteração bioquímica é presente em 90% dos casos⁽¹⁴⁾. Costuma ser menos grave do que o que ocorre no hipertireoidismo primário não tratado, sendo raras as complicações graves, como cardiotoxicose com fibrilação atrial e insuficiência cardíaca^(6,8). Devido a sua raridade, pode ser confundido com a doença de Graves, conquanto essa doença autoimune possa ainda coexistir com o TSHoma, quadro que deve ser suspeito diante de concentrações séricas normais de TSH ou resposta inadequada de TSH diante da terapia de reposição de tireoide^(12,18).

No quadro, o bócio uni ou multi-nodular está presente em cerca de 70% dos casos, mesmo em pa-

cientes tireoidectomizados, devido a estimulação do TSH sobre o tecido residual. A exoftalmia não é um achado comum, podendo estar presente bilateral ou unilateralmente, essa relacionada à invasão orbital⁽⁶⁾. A fertilidade é também afetada, tanto em homens quanto em mulheres, havendo distúrbios menstruais em um terço das mulheres com TSHomas, contudo, eventualmente, podem ocorrer gravidezes; sem risco documentado para o feto⁽¹⁹⁾.

Em macroadenomas estão presentes sintomas causados pelo efeito de massa, incluindo alterações visuais, cefaleia e alteração de outros eixos hipofisários, causando queda de libido, vertigem, fadiga, amenorreia ou oligomenorreia. Esses são essencialmente importantes em TSHomas silenciosos, tumores nos quais o hipertireoidismo está ausente, a despeito da imunopositividade de TSH^(6,20). A co-secreção de outros hormônios hipofisários também pode determinar quadro clínicos diferenciados que incluem a acromegalia (co-secreção de GH) e a síndrome de galactorreia-amenorreia (co-secreção de PRL)⁽⁶⁾.

A presença concomitante de câncer diferenciado de tireoide é relatada em até cerca de 5% dos casos, podendo ser detectada mesmo após da ressecção do TSHoma. A ligação entre os tumores parece sugerir papel do estímulo gerado pelo TSH na carcinogênese⁽⁶⁾.

Há alta frequência de perda óssea e fraturas, relacionada ao grau de hipertireoidismo e idade do paciente. Em um estudo com 22 pacientes, lesões radiológicas foram encontradas em 59,1%, com *odds ratio* de 10,5 ($P = 0,005$) quando a presença foi comparada com adenomas hipofisários não funcionantes⁽²¹⁾.

Diagnóstico

O TSHoma produz um hipertireodismo secundário caracterizado por concentrações séricas alteradas de hormônios tireoidianos livres diante de concentrações anormais ou inadequadamente normais de TSH. O diagnóstico também pode ser dado, quando ocorreu ablação da tireoide, diante de concentrações aumentadas de TSH aumentadas⁽¹⁹⁾. Deve-se, todavia, diante da alteração de hormônios tireoidianos e do TSH se excluir interferências metodológicas desses, como presença de anticorpos anti-T4 e/ou anti-T3 ou formas anormais de albumina, como ocorre na hipertiroxinemia disalbuminêmica familiar, e transtirretina que causam superestimação de T4 e/ou T3. Dessa forma, o método direto de “duas etapas” oferece maior segurança na medicação^(16,18).

Nos TSHomas, o diagnóstico inicial é incorreto em 17% dos pacientes, sendo que cerca de 34% são tratados com ablação química ou cirúrgica da tireoide⁽¹⁴⁾. O diagnóstico é muitas vezes difícil diante de tumores mistos, visto que sintomas causados por

alterações de outros eixos hormonais podem mascarar o hipertireoidismo. O diagnóstico também pode ser mascarado diante da existência de tireoidite de Hashimoto, quadro que deve ser investigado quando altas doses de levotiroxina não causam redução das concentrações de TSH^(8,12,16).

Além da avaliação da concentração de TSH e dos hormônios tireoidianos, outros exames complementares e testes podem ser necessários para o diagnóstico do quadro. Pode-se dosar a concentração de α -GSU. Concentrações anormais estão presentes em 70% dos casos, porém não estão presentes somente em TSHomas, podendo ocorrer em tumores secretores de GH, PRL ou até mesmo na presença de adenomas hipofisários não funcionantes. A sensibilidade pode ser aumentada pelo cálculo da razão molar α -GSU / TSH $\{[\alpha\text{-GSU} (\mu\text{g} / \text{l}) / \text{TSH} (\text{mU} / \text{l})] \times 10\}$, contudo não há consenso quanto ao valor de corte, anteriormente estabelecido como $> 1,0$, não sendo mais a razão molar recomendada para fins diagnósticos. Além disso, o quadro não pode ser descartado na presença de valores normais^(8,12,16,18).

No teste de estimulação com TRH, que consiste na administração de TRH (*bolus* de 200 μg por via intravenosa, amostragem aos 0, 20, 60, 90 e 120 min), não se observa elevação de TSH, visto que os tumores de TSH são normalmente insensíveis a esse estímulo^(8,17,12). O teste é considerado normal quando a resposta ao estímulo resulta em aumento $> 50\%$ ou $> 4 \text{ mil/L}$ de TSH. O teste está alterado entre 80 a 90% dos pacientes⁽¹⁸⁾.

O teste de supressão de TSH (teste de Werne), que consiste na administração de 80-100 μg de liotironina sódica oral, em doses de 40, 20 e 40 μg , com intervalo de 8 horas, por 10 dias, medindo-se o TSH no início e 2 h após a última dose de T3, não resulta em alterações dos níveis de TSH, sendo o teste de maior sensibilidade e especificidade. Em casos de doença coronariana ou paciente idoso, é contraindicado^(8,12,16,22).

Um teste diagnóstico menos usual consiste no teste de análogo de somatostatina de curta duração. O teste consiste na administração subcutânea de octreotida, subcutânea, 3 vezes, com intervalo de 8 h, em dose de 100 mcg, realizando a medicação dos níveis de TSH com 0, 2, 4, 6, 8 e 24 horas após a primeira injeção. A supressão igual ou maior a 44,46% apresenta sensibilidade 95%, com especificidade de 93,75% e valor preditivo positivo de 88,89%⁽²⁴⁾. Outro protocolo consiste em octreotida 20 mg, via subcutânea, verificando-se hormônios tireoidianos após 6 horas. O teste auxilia a prever a resposta ao tratamento⁽¹⁸⁾.

Entre os exames de imagem, a ressonância magnética (RM) é a forma preferencial de avaliação, revelando, em sua maioria, a presença de macroadenomas, que possuem aparência hipointensa em relação a imagem hipofisária normal após administração de

gadólíno. Os macroadenomas possuem, frequentemente, fibrose peritumoral e invasão microscópica, por isso é preferível a investigação que utilize várias sequências. Os microadenomas, por sua vez, são difíceis de detectar, sendo melhor identificados em *scanner* por RM de alto campo, de forma que exames negativos não descartam a presença do tumor^(8,16,18).

A cintilografia com análogo de somatostatina, devido a presença de receptores de somatostatina nos tumores, e a tomografia de emissão de prótons também podem ser utilizadas na investigação, entretanto o uso é limitado pela baixa especificidade do primeiro exame, que pode se positivar mesmo com massa hipofisária não secretora e tecido normal, quanto pela falta de estudos que embasem o uso do segundo exame⁽¹⁸⁾.

Diagnósticos diferenciais

O TSHoma é um achado raro, portanto, diante da presença de exames laboratoriais alterados, precisam ser descartadas as interferências laboratoriais. Em caso de ausência de interferência, o principal diagnóstico diferencial é a síndrome de resistência aos hormônios tireoidianos (RHT), que junto aos tumores compõe a síndrome de secreção inadequada de TSH^(8,12,16,18).

A RHT é uma condição causada, geralmente, por mutação no gene que codifica a isoforma β do receptor do hormônio tireoidiano (TR β) — não havendo a inibição da produção de TSH —, com prevalência de 1 caso / 50.000 habitantes, que se manifesta pela presença de bócio tireoidiano. Seu diagnóstico é estabelecido pela presença de concentrações séricas elevadas de T3 e T4 associada à TSH não suprimido, na ausência de defeito de transporte de hormônio tireoidiano ou de interferência por anticorpos nos ensaios; ausência de supressão do TSH a doses suprafisiológicas de hormônio tireoidiano; ou na presença eventual da síndrome em outros familiares e/ou demonstração de mutações^(8,13,22,24).

Vários elementos auxiliam na diferenciação entre a RHT e um TSHoma. Na RHT, diferentemente do quadro do TSHoma, não há aumento de α -GSU, os sintomas causados pelo efeito de massa da neoplasia (alterações visuais e cefaleia) e os causados pela hipersecreção de outros hormônios hipofisários. Há acréscimo de TSH, sem alteração de α -GSU, no teste de estimulação com TRH. Na ressonância magnética, há ausência de tumores, embora o emprego do exame requeira cautela, visto que 20% dos casos apresentam incidentalomas e lesões atípicas^(16,18,24).

Os testes de supressão de TSH e o teste de análogo de somatostatina de curta duração podem ser também empregados. TSH final < 0,11 μ UI / mL e ausência de resposta ao análogo de somatostatina de curta duração

são altamente sugestivos de SRHT, havendo sensibilidade de 100% no primeiro teste^(8,13,22). Também se pode analisar, diante de dúvida, o gene TR β , entretanto as mutações nesse gene podem estar ausentes em cerca de 20% dos casos⁽¹²⁻¹³⁾.

Tratamento

Os análogos de somatostatina (AS), octreotida e lanreotida, atuam nos SSTR 2 e 5, respectivamente, o mais frequente e o de maior afinidade, sendo indicados em diferentes momentos do tratamento. São recomendados no período pré-cirúrgico com a finalidade de reduzir o tamanho do bócio, as dimensões do tumor e obter o eutireodismo, resultados obtidos, respectivamente, em 30%, 50% e 70% dos casos. Não há consenso, não obstante, se há benefício em obter o eutireodismo, já que a tempestade hormonal, evento temido durante o procedimento, é rara. Também é consensual o tempo de uso e se é necessário usar até a normalização. A lanreotida é capaz de normalizar o perfil hormonal tireoidiano em 3 a 6 meses^(17,25-28). Também podem ser indicados como tratamento único do tumor em casos nos quais a cirurgia não é viável ou contraindicada e nos quadros de falha cirúrgica. São medicamentos seguros e que podem ser associados a levotiroxina quando há supressão dos níveis dos hormônios tireoidianos. Em alguns casos, contudo, podem causar colelitíase e hiperglicemia, por isso é preciso que os pacientes sejam monitorados durante todo o tratamento^(17,26-29).

Como alternativa aos AS, pode ser empregada a bromocriptina, visto que os receptores de dopamina 2 também estão presentes nos tumores. Esse medicamento, não obstante, possui resultados menos impactantes no quadro e as evidências dessa alternativa são ainda escassas⁽²⁹⁾.

Outros fármacos que podem ser utilizados incluem as drogas inibidoras da síntese de hormônios tireoidianos, como o metimazol e o propiltiouracil, propranolol, e o ácido iopanoico em associação aos fármacos antitireoidianos. As drogas antitireoidianas são maiormente indicadas para restaurar o eutireodismo antes do procedimento cirúrgico^(17,30).

Embora haja um avanço com as drogas AS, já havendo registro de cura com o tratamento exclusivo, a ressecção do tumor por via transesfenoidal ainda persiste como primeira escolha no tratamento, principalmente em casos nos quais há deficiência visual crítica e/ou distúrbios endocrinológicos que podem levar a óbito. O procedimento ser evitado em casos de invasão da artéria carótida interna, quiasma óptico e seio cavernoso. Durante a gravidez também não deve ser adotado por aumentar a morbimortalidade materna e fetal^(12,31).

A cirurgia pode levar ao eutireoidismo em até 92,8% dos casos, todavia a taxa de sucesso é muito variável, sendo a média de 40%^(12,32). As próprias características dos tumores, como invasão local e extensão extrasselar e a consistência dificultam os procedimentos e estão relacionados às variações⁽³³⁻³⁴⁾. Um importante indicador do sucesso são concentrações indetectáveis de TSH uma semana após o procedimento neurocirúrgico quando a interrupção de análogos de somatostatina se deu ao menos 10 dias antes da cirurgia⁽¹⁷⁾.

O procedimento neurocirúrgico apresenta diversos tipos de complicações, como rinorreia líquórica, infecção, hemorragia, hiponatremia, lesão de carótida, perda de visão epistaxe e hipopituitarismo temporário ou permanente, complicação mais frequente, náuseas e vômitos no pós-operatório e diabetes insípido transitório ou permanente^(8,25,28,35).

Quando a cirurgia é recusada ou contraindicada e não há acesso aos AS, a radioterapia ou a radiocirurgia estereotáxica fracionada constituem alternativas que precisam ser consideradas. Atualmente há diversos protocolos de tratamento, no entanto não se deve prescrever menos do que 45 Gy fracionada em 2 Gy por dia ou, na presença de unidade gama estereotáxica,

10-25 GY em dose única^(14,16). Esse tratamento resulta em eutireoidismo em menos do que 40% dos casos em dois anos, valor inferior a ressecção transefenoidal e ao tratamento com análogos de somatostatina^(8,12,16). A radioterapia também pode constituir tratamento adjuvante, resultando em remissão bioquímica em 65,9% dos pacientes (IC95%, 48,0-89,8%, I²=72,95%, p < 0,001)⁽¹⁴⁾.

A abordagem, portanto, dependerá de alguns fatores, como grau de comprometimento clínico do paciente, invasibilidade do tumor, existência de compressão tumoral significativa e a presença de receptores somatostatinérgicos que possam ser ativados pelos análogos de somatostatina^(8,12,16). A tabela 1 retrata os principais achados relacionados ao tratamento dos TSHomas.

A cura será obtida quando houver remissão das manifestações clínicas do hipertireoidismo, desaparecimento dos sintomas e sinais neurológicos, normalização das alterações bioquímicas (concentrações de TSH, hormônios tireoidianos ou relação molar α -GSU / TSH), ausência de sintomas e sinais neurológicos, resolução das alterações neurorradiológicas⁽¹⁶⁾. A completa supressão do TSH através da administração de T3 é o indicador mais sensível e específico para documentar a cura^(8,12,16).

Tabela 1

Principais achados no tratamento de TSHomas.

| <i>Autor, ano</i> | <i>Tipo do estudo</i> | <i>Grupo de estudo</i> | <i>Principais conclusões</i> |
|--------------------------------------|---------------------------------|------------------------|---|
| Frara et al, 2018 ⁽²¹⁾ | Estudo retrospectivo descritivo | 22 TSHomas 44 AHNH | Pacientes que utilizam AS são menos fraturados do que aqueles que não são tratados por esses medicamentos (P = 0,001). |
| Fang et al, 2017 ⁽³⁶⁾ | Estudo retrospectivo descritivo | 8 TSHomas | Octreotida pré-operatória de curto prazo (mediana de 7,9 dias) com dose mediana de 1,8 mg reduziu os níveis de TSH e hormônios tireoidianos. |
| Gatto et al, 2015 ⁽²⁵⁾ | Coorte multicêntrica | 13 TSHomas | Sete de nove pacientes responderam ao tratamento com análogos de somatostatina, sendo que a terapia isolada resultou em controle bioquímico de dois pacientes. Cinquenta por cento dos pacientes submetidos a neurocirurgia desenvolveram hipopituitarismo. |
| Fukuhara et al, 2015 ⁽³⁵⁾ | Estudo retrospectivo descritivo | 81 TSHomasHh | Octreotida pré-operatória de curto prazo (média de 33,5 dias) resultou em normalização de T4L em 84% dos pacientes e encolhimento do tumor em 61% deles. A normalização do hormônio tireoidiano não se correlaciona com a redução do tumor (p = 0,35). |
| Azzalin et al, 2016 ⁽³⁷⁾ | Estudo retrospectivo descritivo | 20 TSHomas | Eutireoidismo foi alcançado em 66% dos pacientes com tratamentos diversos. |
| Byun et al, 2020 ⁽³²⁾ | Estudo retrospectivo descritivo | 14 TSHomas | Eutireoidismo foi alcançado em 92,8% dos pacientes através de neurocirurgia transefenoidal. A recorrência esteve presente em 14,2% dos pacientes |
| Lupi et al, 2010 ⁽³⁸⁾ | Caso-controle multicêntrico | 291 AH 13 TSHomas | A presença de linfócitos tumor infiltrantes está associada a piores resultados clínicos após procedimento neurocirúrgico. |

Tabela 1 (cont.)

Principais achados no tratamento de TSHomas.

| <i>Autor, ano</i> | <i>Tipo do estudo</i> | <i>Grupo de estudo</i> | <i>Principais conclusões</i> |
|--|---|--|---|
| Malchiodi et al, 2014 ⁽¹³⁾ | Estudo retrospectivo descritivo multicêntrico | 70 TSHomas (70% macroadenomas) – 97% tratados com cirurgia | A cirurgia resultou em normalização da função tireoidiana e imagem da hipófise em 58% dos pacientes. Em 75% dos pacientes houve normalização do perfil hormonal. O tratamento pré-cirúrgico com análogos de somatostatina não resultou em melhora do resultado cirúrgico. |
| Cossu et al, 2019 ⁽¹⁴⁾ | Metanálise | 536 TSHomas | O eutireoidismo foi encontrado em 69,7% dos casos (IC95%, 61,1-78,4%, I ² =83%, p < 0,001). A ressecção total foi obtida em 49% dos macroadenomas (IC95%, 32,0-66%, I ² =90,6%, p < 0,001), sendo menor na presença de invasão do seio cavernoso. O tratamento médico adjuvante resulta em remissão em 76% dos pacientes (IC95%, 63,1-88,4%, I ² =41%, p = 0,048). |
| Varsseveld et al, 2014 ⁽³⁹⁾ | Estudo retrospectivo descritivo | 18 TSHomas | O eutireoidismo foi conseguido em seis pacientes (43% dos operados), contudo houve recorrência do hipertireoidismo em 3 deles em 32 meses. A radioterapia adjuvante não levou a remissão. |
| Herguido et al, 2019 ⁽⁴⁰⁾ | Estudo retrospectivo descritivo | 10 TSHomas | O procedimento, utilizando técnica transesfenoidal clássica ou microcirurgia endoscópica, conseguiu cura em seis pacientes inicialmente, sendo que cinco permaneceram em remissão bioquímica, sem tumor remanescente e necessidade de terapêutica adjuvante. |
| Rotermund et al, 2017 ⁽⁴¹⁾ | Coorte | 15 TSHomas | A cirurgia não resultou em nenhuma complicação, tendo taxa de remissão de 91,7%. A cirurgia transesfenoidal deve ser considerada como tratamento preferencial, visto que consegue remissão do hipertireoidismo mesmo em casos de tumores gigantes e invasivos. |
| Yamada et al, 2014 ⁽³³⁾ | Estudo retrospectivo descritivo | 90 TSHomas | A remoção total juntamente a remissão endocrinológica foi alcançada em 84% dos pacientes, sendo 100% em microadenomas. A invasão do seio cavernoso e o tamanho do tumor são preditores independentes do resultado cirúrgico. |
| Li et al, 2020 ⁽³⁴⁾ | Estudo retrospectivo descritivo | 111 TSHoma 12 GH/TSHoma | O TSHoma co-secretor de GH apresenta maior invasão do seio cavernoso e diâmetro máximo maior, além disso, os pacientes apresentam menor taxa de eutireoidismo e pior prognóstico. |
| Mortini et al, 2018 ⁽⁴⁴⁾ | Estudo retrospectivo descritivo | 2145 AH 51 TSHoma | A remissão cirúrgica precoce foi obtida em 74,5% dos TSHoma. A sobrevida em 10 anos foi de 70,3%. |
| Dyer et al, 2017 ⁽²⁸⁾ | Estudo retrospectivo descritivo | 19 TSHoma | Não houve diferença significativa na frequência cardíaca, pressão arterial na indução ou na saída anestésica entre pacientes com hipertireoidismo ou eutireoidismo bioquímico. |
| Nazato et al, 2018 ⁽¹²⁾ | Estudo retrospectivo descritivo | 11 TSHoma | O tratamento cirúrgico resultou em eutireoidismo em 2 de 7 pacientes. As concentrações de TSH e T4L são decrescentes logo no primeiro mês. |
| Căpraru et al ⁽⁴³⁾ | Estudo retrospectivo descritivo | | Após cirurgia houve remissão completa em 75% dos pacientes. Tumores mono-hormonais eram maiores do que os pluriormonais (13,5 vs 10,0 mm, P = 0,03) |

Legenda: AH, adenoma hipofisário; AHNF, adenoma hipofisário não funcionante. AS, análogos de somatostatina; T4L, tiroxina livre.

Conclusão

Os TSHomas são tumores raros, contudo precisam ser investigados diante de paciente com hipertireoidismo, a fim de se evitar diagnósticos errôneos. Uma vez diagnosticado, é passível de tratamento, sendo preferencial a remoção cirúrgica, ainda que o tratamento clínico seja promissor.

São necessários mais estudos epidemiológicos sobre o tema, bem como a melhor investigação quanto a medidas terapêuticas, comparando a resposta clínica a cirúrgica.

Referências

1. Molitch ME. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: a review. *JAMA*. 2017; 317(5):516-24.
2. Lake MG, Krook LS, Cruz SV. Pituitary adenomas: an overview. *Am Fam Physician*. 2013; 88(5):319-27.
3. Afloréi ED, Korbonits M. Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas. *J Neurooncol*. 2014; 117(3):379.
4. 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.
5. Önnestam L, Berinder K, Burman P, Dahlqvist P, Engström BE, Wahlberg J, et al. National incidence and prevalence of TSH-secreting pituitary adenomas in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(2):626-35.
6. Amlashi FG, Tritos NA. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: epidemiology, diagnosis, and management. *Endocrine*. 2016; 52(3):427-40.
7. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirilä T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992-2007. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(9):4268-75.
8. Beck-Peccoz P, Giavoli C, Lania A. A 2019 update on TSH-secreting pituitary adenomas. *J Endocrinol Invest*. 2019; 42(12):1401-6.
9. Sapkota S, Horiguchi K, Tosaka M, Yamada S, Yamada M. Whole-exome sequencing study of thyrotropin-secreting pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(2):566-75.
10. Daly AF, Tichomirowa MA, Petrossians P, Heliövaara E, Jaffrain-Rea ML, Barlier A, et al. Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germ-line AIP mutations and pituitary adenomas: an international collaborative study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(11):E373-83.
11. Schult D, Hölsken A, Buchfelder M, Schlaffer SM, Siegel S, Kreitschmann-Andermahr I, Fahlbusch R, Buslei R. Expression pattern of neuronal intermediate filament -internexin in anterior pituitary gland and related tumors. *Pituitary*. 2015; 18(4):465-73.
12. Nazato DM, Abucham J. Diagnosis and treatment of TSH-secreting adenomas: review of a longtime experience in a reference center. *J Endocrinol Invest*. 2018; 41(4):447-54.
13. Malchiodi E, Profka E, Ferrante E, Sala E, Verrua E, Campi I, et al. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: outcome of pituitary surgery and irradiation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(6):2069-76.
14. Cossu G, Daniel RT, Pierzchala K, Berhouma M, Pitteloud N, Lamine F, et al. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis of postoperative outcomes and management. *Pituitary*. 2019; 22(1):79-88.
15. Rotermund R, Riedel N, Burkhardt T, Matschke J, Schmidt NO, Aberle J, et al. Surgical treatment and outcome of TSH-producing pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017; 159(7):1219-26.
16. Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, Chatterjee K, Wemeau JL. 2013 European thyroid association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Eur Thyroid J*. 2013; 2(2):76-82.
17. Gatto F, Arvigo M, Ferone D. Somatostatin receptor expression and patients' response to targeted medical treatment in pituitary tumors: evidences and controversies. *J Endocrinol Invest*. 2020; 43(11):1543-53.
18. Tjörnstrand A, Nyström HF. Diagnosis of endocrine disease: Diagnostic approach to TSH-producing pituitary adenoma. *Eur J Endocrinol*. 2017; 177(4):R183-R197.
19. Marques JVO, Boguszewski CL. Fertility issues in aggressive pituitary tumors. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020; 21(2):225-33.
20. Cyprih J, Donoho DA, Brunswick A, Hurth K, Carmichael JD, Weiss MH, et al. Surgical management of clinically silent thyrotropin pituitary adenomas: A single center series of 20 patients. *J Clin Neurosci*. 2020; 71:70-5.
21. Frara S, Losa M, Doga M, Formenti AM, Mortini P, Mazziotti G, et al. High Prevalence of radiological vertebral fractures in patients with tsh-secreting pituitary adenoma. *J Endocr Soc*. 2018; 2(9):1089-99. [published correction appears in *J Endocr Soc*. 2018; 3(2):358.
22. Campi I, Covelli D, Moran C, Fugazzola L, Cacciato C, Orlandi F, et al. The differential diagnosis of discrepant thyroid function tests: insistent pitfalls and updated flow-chart based on a long-standing experience. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11:432.
23. Han R, Shen L, Zhang J, Xie J, Fang W, Sun Q, et al. Diagnosing thyrotropin-secreting pituitary adenomas by short-term somatostatin analogue test. *Thyroid*. 2020; 30(9):1236-44.
24. Mahler GA, Bergoglio LM. Inappropriate secretion of TSH syndrome. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2013; 50(4):253-64.
25. Gatto F, Grasso LF, Nazzari E, Cuny T, Anania P, Di Somma C, et al. 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; 18(5):583-91.
26. Colao A, Faggiano A, Pivonello R. Somatostatin analogues: treatment of pituitary and neuroendocrine tumors. *Prog Brain Res*. 2010; 182:281-94.
27. Dyer MW, Gnagey A, Jones BT, Pula RD, Lanier WL, Atkinson JLD, et al. Perianesthetic management of patients with thyroid-stimulating hormone-secreting pituitary adenomas. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2017; 29(3):341-6.
28. Varlamov EV, McCartney S, Fleseriu M. Functioning pituitary adenomas - current treatment options and emerging medical therapies. *Eur Endocrinol*. 2019; 15(1):30-40.
29. Astaf'eva LI, Kadashev BA, Shishkina LV, Kalinin PL, Fomichev DV, Kutin MA, et al. Clinical and morphological characteristics, diagnostic criteria, and outcomes of surgical treatment of TSH-secreting pituitary adenomas. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko*. 2016; 80(6):24-35.
30. Tyer NM, Kim TY, Martinez DS. Review of oral cholecystographic agents for the management of hyperthyroidism. *Endocr Pract*. 2014; 20(10):1084-92.
31. Graillon T, Cuny T, Castinetti F, Courbière B, Cousin M, Albarel F, et al. Surgical indications for pituitary tumors during pregnancy: a literature review. *Pituitary*. 2020; 23(2):189-99.
32. Byun J, Kim JH, Kim YH, Cho YH, Hong SH, Kim CJ. Thyroid-stimulating hormone-secreting pituitary adenomas: single institutional experience of 14 consecutive cases. *J Korean Neurosurg Soc*. 2020; 63(4):495-503.
33. Yamada S, Fukuhara N, Horiguchi K, Yamaguchi-Okada M, Nishioka H, Takeshita A, et al. Clinicopathological characteristics and therapeutic outcomes in thyrotropin-secreting pituitary adenomas: a single-center study of 90 cases. *J Neurosurg*. 2014; 121(6):1462-73.

34. Li X, Lynch L, Xing H, Wang Z, Zhu J, Deng K, et al. Cosecreting TSH/GH pituitary adenomas-an 8-year experience in a single tertiary center. *Pituitary*. 2020; 23(5):573-81.
35. Fukuhara N, Horiguchi K, Nishioka H, Suzuki H, Takeshita A, Takeuchi Y, et al. Short-term preoperative octreotide treatment for TSH-secreting pituitary adenoma. *Endocr J*. 2015;62(1):21-7.
36. Fang HJ, Fu Y, Wu HW, Sun YL, Li YF, Zhang YZ, Zhong LY. Short-term preoperative octreotide for thyrotropin-secreting pituitary adenoma. *Chin Med J (Engl)*. 2017; 130(8):936-42.
37. Azzalin A, Appin CL, Schniederjan MJ, Constantin T, Ritchie JC, Veledar E, et al. Comprehensive evaluation of thyrotropinomas: single-center 20-year experience. *Pituitary*. 2016; 19(2):183-93.
38. Lupi I, Manetti L, Caturegli P, Menicagli M, Cosottini M, Iannelli A, et al. Tumor infiltrating lymphocytes but not serum pituitary antibodies are associated with poor clinical outcome after surgery in patients with pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(1):289-96.
39. van Varsseveld NC, Bisschop PH, Biermasz NR, Pereira AM, Fliers E, Drent ML. A long-term follow-up study of eighteen patients with thyrotrophin-secreting pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 80(3):395-402.
40. Herguido NG, Fuentes ED, Venegas-Moreno E, Maorad LB, Flores-Martinez A, Ruiz PR, et al. Surgical outcome and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors in a Tertiary Referral Center. *World Neurosurg*. 2019; 130:e634-e639.
41. Rotermund R, Riedel N, Burkhardt T, Matschke J, Schmidt NO, Aberle J, Flitsch J. Surgical treatment and outcome of TSH-producing pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017; 159(7):1219-26.
42. Mortini P, Barzaghi LR, Albano L, Panni P, Losa M. Microsurgical therapy of pituitary adenomas. *Endocrine*. 2018; 59(1):72-81.
43. Căpraru OM, Gaillard C, Vasiljevic A, Lasolle H, Borson-Chazot F, Raverot V, et al. Diagnosis, pathology, and management of TSH-secreting pituitary tumors. A single-center retrospective study of 20 patients from 1981 to 2014. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2019; 80(4):216-24.

Trabalho recebido: 20/09/2019

Trabalho aprovado: 19/10/2020

Trabalho publicado: 21/10/2020