

TSH-producerande hypofysadenom kan lätt missas

Ovanligt tillstånd med differentialdiagnostiska svårigheter



LARS-GÖRAN SJÖSTRÖM, ST-läkare, medicinkliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå
lars-goran.sjostrom@medicin.umu.se

OLOV WÄLINDER, överläkare, område medicin, Östersunds sjukhus

Tyreotropin(TSH)-producerande hypofysadenom karakteriseras biokemiskt av förhöjda serumnivåer av fria perifera tyreoidhormoner (fT3 och fT4) och samtidigt normala eller förhöjda nivåer av TSH. Det första TSH-producerande hypofysadenomet rapporterades 1960 [1], och fram till 1996 anges 280 publicerade fall, motsvarande 0,5 procent av alla hypofys-tumörer [2]. Prevalensen uppskattas till cirka 1 per miljon invånare. Endast ett fåtal svenska fall har rapporterats [3-7].

Före tillkomsten av högkänsliga TSH-analyser på 1980-talet felbedömdes inte sällan TSH-producerande hypofysadenom som primär hypertyreos (Graves' sjukdom eller toxisk knöstruma) och behandlades med strumaoperation eller radiojod [2]. Detta fördröjde diagnosen och kunde medföra tillväxt av tumören med åtföljande komplikationer. Förhöjda serumnivåer av fria tyreoidhormoner i närvaro av icke-supprimerat S-TSH förekommer förutom vid TSH-producerande hypofys-tumörer också vid tyreoidhormonresistens och vid antikroppsinterferens i de kemiska analyserna [2].

Vi presenterar här ett fall av TSH-producerande hypofysadenom, vilket illustrerar de diagnostiska svårigheterna gentemot framför allt tyreoidhormonresistens och vikten av att beakta metodologiska problem med analytisk interferens.

FALLBESKRIVNING

Patienten är en 39-årig man, rökare, utan känd hereditet för tyreoidasjukdom, men med lindrig tremor sedan barndomen. På grund av intermittent dubbelseende sökte han ögonläkare, som fann latent skelning av oklar genes. Ögonläkaren misstänkte endokrin oftalmopati och lät kontrollera tyreoidaprov, vilka visade förhöjt fT4 (35 pmol/l, referensområde 11-22) och fT3 (12,2 pmol/l, referensområde 3,8-7,6), men normalt TSH (3,5 mIE/l, referensområde 0,3-4,5). (Analyserna utfördes vid kliniskt kemiska laboratoriet, Östersunds sjukhus [metod: Roche Elecsys].) Patienten remitterades till endokrinolog för bedömning.

Vid undersökningen uppvisade patienten finvågig fingertremor, men var i övrigt kliniskt eutyroid. Hjärtfrekvensen var normal. Det förelåg ingen exoftalmus, men han besvärades av dubbelseende vid blick framåt. Tyreoida var inte palpabel. Det förelåg inga TSH-receptorantikroppar eller antikroppar mot tyreoperoxidas i serum.

För att utröna om den ovanliga konstellationen av laboratoriefynd kunde bero på analytisk interferens analyserades provet även med en annan metod, men med liknande resultat. Prov skickades också till EQUALIS för kompletterande utredning (se nedan). Totalt T3 var också förhöjt (3,8 nmol/l, refe-

TABELL I. Tyreoidaprov före och 3 månader efter operation av patientens hypofysadenom. Analyser och referensvärden enligt kliniskt kemiska laboratoriet, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå.

	Före operation	Efter operation	Referensvärde
S-fT4 ¹	31	14	12-22 pmol/l
S-fT3 ¹	14		<6,8 pmol/l
S-TSH ¹	5,38	1,68	0,27-4,20 IE/l
TSH-ökning vid TRH-belastning, mIE/l	5,75-6,20	1,38-6,05	>2-3 gånger utgångsvärdet
α -subenhet, IE/l	8,70	<0,30	<1,0
α -subenhet/TSH	1,56	0,18	<1,0

¹ Analysmetod: Roche Elecsys

rensområde 1,3-2,7), liksom totalt T4 (156 nmol/l, referensområde 60-150).

Ytterligare hormonell utredning visade normala fynd av S-testosteron, S-gonadotropiner och S-IGF-1. S-SHBG (sexuallhormonbindande globulin) var 46 mmol/l, dvs i övre normalområdet (14-48). S-prolaktin var lätt förhöjt, 22 µg/l (referensområde 4-16). Synacthentest visade i det närmaste normalt fynd med maximalt värde av S-kortisol 537 nmol/l (referensvärde >550). Vid belastning med tyreotropinfrisättande hormon (TRH) var S-TSH-stegringen subnormal. Serumkoncentrationen av α -subenheten var förhöjd liksom kvoten α -subenhet/TSH (Tabell I).

DNA-analys av de fyra sista exonerna i genen för tyreoidahormonreceptor β (TR β) gav inga hållpunkter för någon mutation som skulle tyda på tyreoidahormonresistens.

På misstanke om TSH-producerande hypofysadenom utfördes datortomografi och sedermera även MRT-hypofys som visade att hypofysen var förstörad, 15 × 15 × 13 mm i diameter, innehållande ett adenom som sträckte sig upp till chiasma utan att dislokera densamma. Det förelåg inga förändringar av ögonmusklerna tydande på endokrin oftalmopati.

Synfältundersökning visade bitemporalt synfältsbortfall

SAMMANFATTAT

Tyreotropin(TSH)-producerande hypofysadenom karakteriseras av förhöjda nivåer av fria perifera tyreoidhormoner (fT3 och fT4) och normala eller förhöjda nivåer av tyreotropin. I de flesta fall utgörs adenomen av makrotumörer, som orsakar lokala trycksymtom på omgivande nervvävnad. Dessutom föreligger hypertyreosymtom.

TSH-producerande hypofys-

adenom är ovanliga, och många fall har missbedömts och felaktigt behandlats som primär hypertyreos.

Vi beskriver ett fall av TSH-producerande hypofysadenom, där patienten opererades med gott resultat. Fallet illustrerar också de differentialdiagnostiska svårigheterna gentemot framför allt tyreoidhormonresistens och analytisk interferens.

som vid chiasmepåverkan av hypofysadenomet, varför man beslutade om operation. Transsfenoidal hypofysoperation genomfördes komplikationsfritt, och adenomet kunde exstirperas radikalt. PAD visade kromofobt hypofysadenom. Den immunhistokemiska undersökningen var positiv för TSH och lätt positiv för prolaktin, men negativ för FSH, LH, ACTH och GH.

Vid kontroll tre månader postoperativt visade MRT kvarvarande hypofysvävnad men inga tecken till recidiv eller kvarvarande adenom. Synfälsdefekterna hade gått tillbaka. Tyreoideaproven var normala liksom α -subenhet, α -subenhet/TSH-kvot och TSH-svar vid TRH-belastningen (Tabell D). S-kortisolstegringen vid Synacthentest var fortfarande något i underkant, men i övrigt förelåg inga tecken till hypofysinsufficiens. Ett år efter operationen var Synacthentestet normaliserat och fynd vid MRT-undersökning oförändrat. Dubbelseendet och skelningstendensen kvarstod dock. Patienten genomgick därför en ögonmuskeloperation, varefter skelningstendensen minskade avsevärt.

DISKUSSION

TSH-producerande hypofysadenom har rapporterats i alla åldrar, lika ofta hos kvinnor som hos män. Totalt 90 procent utgörs av makroadenom (>1 cm) [2]. I de flesta fall dominerar därför lokala trycksymtom från tumören i form av huvudvärk och synfälsbortfall. De tyreotoxiska symtomen är mindre framträdande men är av samma karaktär som vid primär hypertyreos. Många patienter har haft tyreotoxiska symtom i flera år, men dessa har missbedömts som Graves' sjukdom. Struma föreligger hos de flesta patienter. Antikroppar mot TSH-receptorn och exoftalmus är ovanligt [2].

Cirka 70 procent av adenomen producerar som enda hormon TSH; i resten av fallen föreligger sekretion även av andra hormoner från hypofysens framlob, i första hand tillväxthormon och prolaktin. Den kliniska bilden kan då domineras av effekten av dessa hormoner [2]. Endast ett fall av cancer har rapporterats.

Vid TSH-producerande hypofysadenom föreligger förhöjda serumkoncentrationer av tyreoidhormoner och vanligen även stegrat S-TSH. Det är dock viktigt att påpeka att i cirka en tredjedel av fallen är TSH-värdet inte förhöjt utan ligger inom referensområdet för det normala. Att normala serumnivåer av TSH kan ge upphov till hypertyreos beror sannolikt på förändrad biologisk aktivitet hos TSH på grund av varierande glykosylering. TSH består av två subenheter, α och β , där den biologiska specificiteten betingas av β -subenheten, medan α -subenheten är gemensam för TSH, hCG, FSH och LH. Vid TSH-producerande hypofysadenom bildar de tyreotropa cellerna överskott av α -subenheten. Förhöjda nivåer av α -subenheten kan ses även vid andra hypofystumörer, graviditet, hos postmenopausala kvinnor och vid uremi. Kvoten α -subenhet/TSH är dock oftast <1, utom vid TSH-producerande hypofystumörer och hos kvinnor efter menopaus [2].

Hos patienter med TSH-producerande hypofysadenom ses oftast ingen eller ringa S-TSH-stegring vid TRH-belastning [2]. Vid suppressionstest med T3 uppkommer inte heller någon signifikant hämning av TSH-nivån [2]. S-SHBG-värdet brukar vara förhöjt på grund av ökad perifer effekt av tyreoidhormonerna [2].

Differentialdiagnostik

Analytisk interferens. Differentialdiagnoserna till TSH-producerande hypofysadenom är som tidigare nämnts analytisk interferens och tyreoidhormonresistens. Påvisas ett hypofysadenom stöder detta diagnosen TSH-producerande hypofysadenom, men det kan vara ett bifynd, eftersom adenom i hy-

pofysen i vissa studier har kunnat påvisas hos upp till 10 procent av friska personer [8]. Kombinationen hormonellt inaktivt hypofysincidentalom och tyreoidhormonresistens har också rapporterats [9].

Vid analytisk interferens förekommer antikroppar som kan störa analysen av TSH och tyreoidhormoner. Antikropparna är av tre olika typer: tyreoidhormonantikroppar, heterofila antikroppar och reumafaktor [10]. Antikroppar riktade mot T3 och T4 förekommer hos upp till 10 procent av patienter med tyreoidasjukdomar. Heterofila antikroppar är riktade mot animaliska immunglobuliner som används vid TSH-analyserna. Sådana antikroppar kan uppstå hos en individ vid exponering för animaliska immunglobuliner i samband med vaccination eller vid djurkontakter. De kan också ses hos personer med autoimmuna sjukdomar. Antikropparna stör analysen av TSH och kan ge upphov till såväl falskt höga som falskt låga värden.

Förekomst av analytisk interferens bör övervägas då kliniken inte stämmer med provresultatet och då såväl TSH som S-ft3 och S-ft4 är förhöjda. Någon bra metod att påvisa förekomst av analytisk interferens finns inte att tillgå. Olika tillverkarens metoder är dock olika känsliga för sådan interaktion, varför provet bör analyseras med flera metoder. Skillnader i analysresultat tyder på förekomst av analytisk interferens.

Extern kvalitetssäkring av laboratorieprov. EQUALIS (External quality assurance in laboratory medicine in Sweden) arbetar med extern kvalitetssäkring av laboratorieprov och erbjuder analys av svårtolkade prov vid utvalda laboratorier i landet [11] (Fakta 1). I detta fall skedde analysen vid 23 laboratorier med sju olika metoder. I samtliga fall var TSH-värdet lätt förhöjt eller i övre referensområdet, och ft3- och ft4-värdena var bägge förhöjda. Den goda överensstämmelsen mellan de olika metodernas analysresultat talade mot förekomst av signifikant analytisk interferens [11].

Flera laboratorier rekommenderade vidare utredning på misstanke om TSH-producerande hypofystumör eller tyreoidhormonresistens. I detta fall tillförde dock EQUALIS-utredningen inget för den praktiska handläggningen, eftersom provsvaren blev tillgängliga först efter flera månader.

Tyreoidhormonresistens. Tyreoidhormonresistens innebär nedsatt känslighet i vävnaderna för tyreoidhormon. Den karakteriseras, liksom TSH-producerande hypofysadenom, av normala eller lätt förhöjda TSH-nivåer och samtidigt förhöjda ft3- och ft4-värden [12, 13]. Tyreoidhormonresistens nedärvs autosomalt dominant i 70 procent av fallen, resterande är nya mutationer. Tillståndet orsakas av en defekt tyreoidhormonreceptor, som finns i två olika huvudformer (TR α och TR β). Vid tyreoidhormonresistens föreligger en mutation i TR β , som inte kan binda T3 normalt, vilket leder till nedsatt känslighet för tyreoidhormon.

TR α och TR β är olika fördelat i kroppens vävnader, vilket le-

FAKTA 1. EQUALIS – för laboratiemedicinsk säkerhet

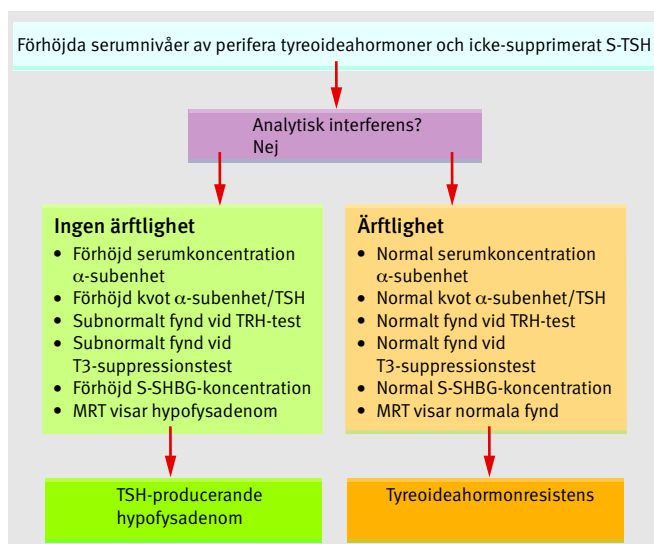
Övergripande mål för EQUALIS är att öka patientsäkerheten genom att höja kvalitet och tillförlitlighet inom den laboratiemedicinska verksamheten i Sverige.

EQUALIS erbjuder program för extern kvalitetssäkring av analysmetoder. Genom en hög nationell täckningsgrad

kan resultatsammanställningarna sägas beskriva nuvarande analyskvalitet i Sverige.

Till EQUALIS är ett antal expertgrupper knutna; de företräder så gott som alla discipliner inom laboratiemedicinen.

<http://www.equalis.se>



Figur 1. Utredning vid misstanke om TSH-producerande hypofysadenom. Differentialdiagnos gentemot tyreoidhormonresistens. Figuren är modifierad efter Beck-Pecoz och Persani [14].

der till varierande hormonkänslighet i olika organ. Kliniskt föreligger två grupper: generaliserad och hypofysär tyreoidhormonresistens. Personer med generaliserad tyreoidhormonresistens ter sig i regel eutyreoida, medan de med den hypofysära varianten uppvisar en tyreotoxisk bild.

Till skillnad från TSH-producerande hypofysadenom föreligger normal serumkoncentration av α -subenheten och normalt fynd vid TRH-belastning och T3-suppressionstest [2, 12, 13]. Diagnosen kan även ställas genom genetisk analys hos familjer med kända mutationer.

Ett förslag till utredning vid misstanke om TSH-producerande hypofysadenom, med differentialdiagnostiska överväganden, presenteras i Figur 1.

Behandling

Behandlingen vid TSH-producerande hypofysadenom är i första hand kirurgisk [2, 15, 16]. Om resektionen inte är fullständig rekommenderas strålbehandling, eftersom risken för recidiv är stor [2, 15]. Normalisering av tyreoidhormonerna och komplett eller partiell resektion av tumören uppnås i två tredjedelar av fallen efter operation och/eller strålbehandling. För resten av patienterna är medicinsk behandling indicerad.

Man har på TSH-producerande hypofysadenom funnit receptorer för både dopamin och somatostatiner [2, 17]. Behandling med dopaminagonister har haft begränsad effekt; däremot har behandling med somatostatinanaloger givit bra resultat. Man har i flera studier på detta sätt uppnått en reduktion av serumkoncentrationen av TSH och α -subenhet och i vissa fall även en reduktion av tumörstorleken [17].

Normala nivåer av S-TSH och tyreoidhormoner behöver inte innebära att tumören är radikalt opererad. Bäst mått på detta är ett omätbart S-TSH en vecka efter operationen, TSH-suppression av T3 och normalisering av TRH-testet [18]. Det är under alla förhållanden viktigt att följa upp patienten under lång tid med tanke på recidivrisken.

Vårt fall

Den här beskrivna patienten uppvisade således förhöjda nivåer av S-FT3 och S-FT4 samt normalt/lätt förhöjt S-TSH-värde. Denna konstellation av prov förelåg vid analys även med flera

andra metoder, vilket talade mot förekomst av signifikant analytisk interferens. DNA-sekvensanalys gav inga hållpunkter för någon känd mutation förbunden med tyreoidhormonresistens. Det framkom inte heller något som talade för denna sjukdom i släkten.

Röntgen visade ett stort makroadenom i hypofysen. S-TSH-svaret var suppresserat vid TRH-belastning, koncentrationen av α -subenheten var förhöjd och S-SHBG-värdet var i övre normalområdet. Alla dessa fynd är typiska för TSH-producerande hypofysadenom.

Efter operationen normaliserades S-TSH och tyreoidhormonvärdena, S-TSH-svaret vid TRH-belastning och koncentrationen av α -subenheten. Någon TSH-mätning strax efter operationen gjordes inte, och inte heller något T3-suppressionstest. Patientens besvär av skelning och dubbelseende kvarstod efter operationen och ansågs inte bero på hypofysadenomet.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på www.lakartidningen.se

REFERENSER

- Jailor JW, Holub DA. Remission of Graves' disease following radiotherapy of a pituitary neoplasm. *Am J Med.* 1960;28:497-500.
- Beck-Pecoz P, Brucker-Davis F, Persani L, Smallridge RC, Weintraub BD. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocr Rev.* 1996;17:610-38.
- Werner S. Human pituitary adenomas with hypersecretion of TSH and prolactin. Evidence that receptor sites for dopamine may be absent on TSH producing while present on prolactin producing cells. *Horm Metab Res.* 1979;11:452-3.
- Anniko M, Backlund EO, Lundquist PG, Samuelsson K, Ritzén M, Tribukait B, et al. Pituitary tumor producing only thyrotropin. A case report. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1982;44:134-41.
- Anniko M, Tribukait B, Werner S, Wersäll J. TSH-secreting pituitary tumor. A case report. *Arch Otorhinolaryngol.* 1983;238:135-42.
- Muhr C, Bergström M, Lundberg PO, Långström B. Positron emission tomography in the evaluation of treatment effects in pituitary adenoma. *J Endocrinol Invest.* 1990;13 Suppl 2:44.
- Karlsson FA, Burman P, Kämpe O, Westlin JE, Wide L. Large somatostatin-insensitive thyrotrophin-secreting pituitary tumour responsive to D-thyroxine and dopamine agonists. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1993;129:291-5.
- Bramnert M. Incidentalom i hypofysen ses ofta, måste utredas. Frågan är: Operera, medicinera eller bara följa utvecklingen? *Läkartidningen.* 1998;95:3300-3.
- Safer JD, Colan SD, Fraser LM, Wondisford FE. A pituitary tumor in a patient with thyroid hormone resistance: a diagnostic dilemma. *Thyroid.* 2001;11:281-91.
- Despres N, Grant AM. Antibody interference in thyroid assays: a potential for clinical misinformation. *Clin Chem.* 1998;44:440-54.
- Lindstedt G, Dzaferagic S, Hansson P, Nyström E, Samuelsson BO, Wildell H. Ny möjlighet till laboratorieutredning av oklara fall. Fyra patientfall illustrerar värdet av EQUALIS. *Läkartidningen.* 2005;102:296-301.
- Weiss RE, Refetoff S. Resistance to thyroid hormone. *Rev Endocr Metab Disord.* 2000;1:97-108.
- Greenspan FS. The thyroid gland. In: Greenspan FS, Gardner DG, editors. *Basic & clinical endocrinology*. 6th ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2001. p. 253-4.
- Beck-Pecoz P, Persani L. TSH-induced hyperthyroidism caused by a pituitary tumor. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006;2:524-8.
- Brucker-Davis F, Oldfield EH, Skarulis MC, Doppman JL, Weintraub BD. Thyrotropin-secreting pituitary tumors: Diagnostic criteria, thyroid hormone sensitivity, and treatment outcome in 25 patients followed at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:476-86.
- Sanno N, Teramoto A, Osamura RY. Long-term surgical outcome in 16 patients with thyrotropin pituitary adenoma. *J Neurosurg.* 2000;93:194-200.
- Beck-Pecoz P, Persani L. Medical management of thyrotropin-secreting pituitary adenomas. *Pituitary.* 2002;5:83-8.
- Losa M, Giovannelli M, Persani L, Mortini P, Faglia G, Beck-Pecoz P. Criteria of cure and follow-up of central hyperthyroidism due to thyrotropin-secreting pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3084-90.