

## GH with TSH co-secreting pituitary adenoma

Growth hormone (GH)-producing pituitary adenoma พบได้ร้อยละ 95 ของผู้ป่วย acromegaly มีสาเหตุจากภาวะproliferation ที่ผิดปกติของ somatotrope cell ทำให้ร่างกายมี GH และ IGF-1 ที่สูงมากกว่าปกติ<sup>(8)</sup> มีบางรายงานพบอุบัติการณ์ acromegaly 86-240 รายต่อประชากร 1 ล้านคน<sup>(9)</sup> และพบว่าร้อยละ 65 ของ GH-producing pituitary adenoma เป็น pure somatotropinomas ซึ่งพบว่าจะมีการหลั่งเฉพาะ GH ขณะที่พบว่าร้อยละ 25 จะสามารถจะหลั่ง GH ร่วมกับ Prolactin ได้ซึ่งเป็นฮอร์โมนที่พบว่าสามารถหลั่งคู่กับ GH ได้บ่อยที่สุด เนื่องจากมีต้นกำเนิดจาก Mammosomatotroph cell<sup>(11)</sup>

Thyrotropin (TSH)-secreting pituitary adenomas พบได้ไม่เกินร้อยละ 1 ของผู้ป่วย pituitary adenomas<sup>(10)</sup> มักจะมาด้วยอาการและอาการแสดงของภาวะ hyperthyroidism ร่วมกับ goiter พบว่าประมาณ 1 ใน 3 ของโรคนี้จะพบว่าการหลั่งฮอร์โมนร่วมกับฮอร์โมนอื่นๆ โดยพบบ่อยที่สุดคือ growth hormone (GH) พบได้ร้อยละ 16 และ prolactin ร้อยละ 10.4<sup>(12)</sup>

ในทางกลับกันจะพบว่า GH-producing pituitary adenoma จะพบว่ามี TSH immunopositivity ได้ 13%<sup>13</sup> ซึ่งพบว่าภาวะนี้สามารถเกิดได้ทั้งจาก monomorphous or plurimorphous pituitary tumors โดยพบว่าในกลุ่ม plurimorphous pituitary tumors จะมีความเสี่ยงของ tumor recurrence หลังการผ่าตัดรักษาที่สูงกว่าจึงมีความจำเป็นในการติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ ภายหลังให้การรักษา

Plurihormonality หมายถึง การมี immunopositivity ต่อฮอร์โมนตั้งแต่สองชนิดขึ้นไปในหนึ่งเซลล์<sup>(1,3,4)</sup> พบได้บ่อยที่สุดใน GH-secreting pituitary adenoma<sup>(4,5)</sup> ซึ่งมักพบร่วมกับ prolactin และ TSH<sup>(6)</sup> การพบ GH, prolactin, และ TSH immunopositivity ร่วมกันได้บ่อยมากกว่า ACTH, FSH, LH เนื่องมาจากการควบคุมจาก transcription factors ที่มีการแสดงออกใน GH-secreting cells เช่น Pit-1 ซึ่งมีผลในการควบคุมการแสดงออกของ prolactin และ beta-TSH gene<sup>(2,7)</sup>

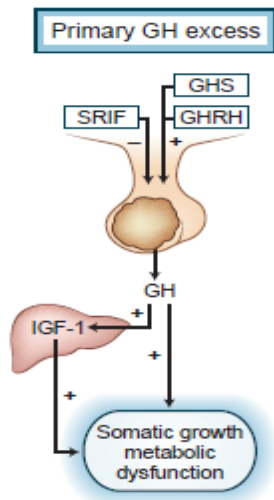
มีรายงานพบว่า plurihormonal pituitary adenomas มักพบเป็น macroadenomas ได้ร้อยละ 79 และมากกว่าร้อยละ 50 จะมีการรุกรานบริเวณข้างเคียง<sup>(3)</sup> จึงทำให้มีความสำคัญในการทำนายการดำเนินโรคและความจำเป็นในการติดตามผู้ป่วย

**TABLE 9-23**

**Causes of Acromegaly**

Cause	Prevalence (%)	Hormonal Products	Clinical Features	Pathologic Characteristics
<b>Excess GH Secretion</b>				
Pituitary	98			
Densely granulated GH cell adenoma	30	GH	Slow growing, clinically insidious	Resemble normal somatotrophs, numerous large secretory granules
Sparsely granulated adenoma	30	GH	Rapidly growing, often invasive	Cellular pleomorphism, characteristic ultrastructure
Mixed GH cell and PRL cell adenoma	25	GH and PRL	Variable	Densely granulated somatotrophs, sparsely granulated lactotrophs
Mammotroph cell adenoma	10	GH and PRL	Common in children; gigantism, mild hyperprolactinemia	Both GH and PRL in same cell, often same secretory granule
Acidophil stem cell adenoma		PRL and GH	Rapidly growing, invasive, hyperprolactinemia dominant	Distinctive ultrastructure, giant mitochondria
Plurihormonal adenoma		GH (PRL with $\alpha$ GSU, FSH/LH, TSH, or ACTH)	Often secondary hormonal products are clinically silent	Variable; either monomorphous or plurimorphous
GH cell carcinoma or metastases		GH	Usually aggressive	Documented metastasis
MEN1 (adenoma)		GH or PRL	Pancreatic, parathyroid, or pituitary tumors	Adenoma
McCune-Albright syndrome		GH, PRL	Classic triad	Hyperplasia
Ectopic sphenoid or parapharyngeal sinus pituitary adenoma		GH	Ectopic mass	Adenoma
Familial acromegaly		GH	Young patients	Large adenomas
Carney syndrome		GH	Classic syndrome	Adenoma

**Pathogenesis<sup>14</sup>**



*Pituitary adenoma*

- Densely granulated GH cell
- Sparsely granulated
- Mixed GH cell and PRL
- Mammotroph cell
- Acidophil stem cell
- Plurihormonal
- Silent somatotroph

*Pituitary carcinoma*

*Ectopic*

**Familial syndromes**

- Multi-endocrine neoplasia-type I
- McCune-Albright syndrome
- Familial acromegaly
- Carney complex

## **Investigations**

1. Acromegaly
  - i. Serum IGF-1 level (Age-sex specific) > UNL
  - ii. GH measurement after 75 gm OGTT → nadir GH > 1 mcg/dL
  - iii. Imaging modality of choice : MRI pituitary
  - iv. Formal visual field testing
  - v. Evaluate comorbidity : HT DM OSA OA colonoscopy Thyroid U/S (if nodule present)
  - vi. Other pituitary hormone assessment
2. TSHoma
  - I. Serum FT3, FT4, alpha-subunit : high
  - II. TSH : high or inappropriately normal
  - III. Pituitary tumor : present

## **Preoperative management<sup>14,16,17</sup>**

1. Acromegaly : In patient with parasellar disease making total surgical resection unlikely, suggest surgical debulking to improve subsequent response to medical therapy
2. Acromegaly : For patient with severe pharyngeal thickness and sleep apnea, or high-output heart failure, suggest medical therapy with somatostatin analogue pre-operative to reduce surgical risk from severe comorbidities
3. Evaluate clinical sign of hyperthyroid and treatment
  - (I) Antithyroid drug : Methimazole, PTU  
(inhibits negative feedback of T3 and T4 leads to increase tumor TSH production)
  - (II) Beta – blocker ; propranolol
  - (III) Radioactive iodine thyroid ablation  
(inhibits negative feedback of T3 and T4 leads to increase tumor TSH production)
  - (IV) Somatostatin analogues
    - Lower TSH and T4
    - Recommend as first line drug in initial control of hyperthyroidism due to TSHoma  
(Tumor shrinkage up to 40% )

## Treatment

- **Acromegaly**<sup>14</sup>

Characteristic	Surgery	Radiotherapy	SRL	GHR Antagonist	Dopamine Agonist
<b>Advantages</b>					
Mode	Transsphenoidal resection	Noninvasive	Monthly injection	Daily injection	Oral
Biochemical control GH < 2.5 µg/L	Macroadenomas, <50% Microadenomas, >80%	~35% in 10 yr	~80%	Increases	<15%
IGF-1 normalized		<30%	~70%	>90%	<15%
Onset	Rapid	Slow (years)	Rapid	Rapid	Slow (weeks)
Patient compliance	One-time consent	Good	Must be sustained	Must be sustained	Good
Tumor mass	Debulked or resected	Ablated	Growth constrained or shrinks ~50%	Unknown	Unchanged
<b>Disadvantages</b>					
Cost	One-time	One-time	Ongoing	Ongoing	Ongoing
Hypopituitarism	~10%	>50%	None	Very low IGF-1 if overtreated	None
Other	Tumor persistence or recurrence, 6% Diabetes insipidus, 3% Local complications, 5%	Local nerve damage Second brain tumor Visual and CNS disorders, ~2% Cerebrovascular risk	Gallstones, 20% Nausea, diarrhea	Elevated liver enzymes (rare)	Nausea, ~30% Sinusitis High dose required
<b>Outcomes</b>					
<b>Feature</b>	<b>Evaluation</b>			<b>Treatment</b>	
<b>Safe Biochemical Activity</b>					
Nadir GH < 0.4 µg/L Age-matched normal IGF-1 Asymptomatic No comorbidities	Assess GH/IGF-1 axis Evaluate adrenal, thyroid, and gonadal axes Periodic but less frequent MRI			None or no change in current treatment	
<b>Unsafe Biochemical Activity</b>					
Nadir GH > 0.4 µg/L Elevated IGF-1 Discordant GH and IGF-1 Asymptomatic No comorbidities	Assess GH/IGF-1 axis Evaluate pituitary function Periodic MRI			Weigh treatment benefit vs. risks Consider new treatment if being treated	
<b>Unsafe Biochemical and Clinical Activity</b>					
Nadir GH > 1 µg/L Elevated IGF-1 Clinically active tumor growing	Assess GH/IGF-1 axis Evaluate pituitary function Assess cardiovascular, metabolic, and tumoral comorbidity Periodic MRI			Actively treat or change treatment	

- **TSH secreting pituitary adenoma**<sup>13,15</sup>

1. Surgery

- First line therapy
- Microadenoma : mostly cures
- Macroadenoma : Remission < 60%

2. Radiation therapy

- Adjunctive therapy to surgery

3. Somatostatin analogues

- Primary or adjunctive therapy
- Normalize T4 T3 and reduce TSH by half
- Tumor shrinkage 35% of patients

## เอกสารอ้างอิง (Reference)

1. Salehi F, Cohen S, Syro LV, Uribe H, Horvath E, Kovacs K, Asa SL. Plurihormonality in pituitary adenomas associated with acromegaly. *Endocrine pathology*. 2006 Sep 1;17(3):291-6.
2. Tritos NA, Eppakayala S, Swearingen B, Hedley-Whyte ET, Miller KK, Nachtigall LB, Grinspoon SK, Biller BM, Klibanski A. Pathologic and clinical features of pituitary adenomas showing TSH immunoreactivity. *Pituitary*. 2013 Sep 1;16(3):287-93.
3. Kovacs K, Horvath E, Asa SL, Stefaneanu L, Sano T. Pituitary cells producing more than one hormone human pituitary adenomas. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 1989 Nov 1;1(2):104-7.
4. Thapar K, Stefaneanu L, Kovacs K, Horvath E, Asa SL. Plurihormonal pituitary tumors: beyond the one cell-one hormone theory. *Endocrine Pathology*. 1993 Mar 1;4(1):1-3.
5. Scheithauer BW, Kovacs KT, Stefaneanu L, Horvath E, Kane LA, Young WF, Lloyd RV, Randall RV, Davis DH. The pituitary in gigantism. *Endocrine pathology*. 1995 Aug 1;6(3):173-87.
6. McComb DJ, Bayley TA, Horvath E, Kovacs K, Kourides IA. Monomorphous plurihormonal adenoma of the human pituitary. A histologic, immunocytologic and ultrastructural study. *Cancer*. 1984 Apr 1;53(7):1538-44.
7. Ho DT, Hsu CY, Ting LT, Chiang H. Plurihormonal pituitary adenomas: immunostaining of all pituitary hormones is mandatory for correct classification. *Histopathology*. 2001 Sep 1;39(3):310-9.
8. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *The Journal of clinical investigation*. 2009 Nov 2;119(11):3189.
9. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clinical endocrinology*. 2010 Mar 1;72(3):377-82.
10. Önnestam L, Berinder K, Burman P, Dahlqvist P, Engström BE, Wahlberg J, Nyström HF. National incidence and prevalence of TSH-secreting pituitary adenomas in Sweden. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013 Feb 1;98(2):626-35.
11. Lloyd RV, Cano M, Chandler WF, Barkan AL, Horvath E, Kovacs K. Human growth hormone and prolactin secreting pituitary adenomas analyzed by in situ hybridization. *The American journal of pathology*. 1989 Mar;134(3):605.
12. Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D, Campi I. TSH-secreting adenomas. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009 Oct 31;23(5):597-606.

13. Pawlikowski M, Pisarek H, Jaranowska M, Radek M, Winczyk K, Kunert-Radek J. "Silent" thyrotropin (TSH) expression in acromegaly and clinically non-functioning pituitary adenomas. *Endokrynologia Polska*. 2016;67(5):515-8.
14. Melmed S. *Williams textbook of endocrinology*. Elsevier Health Sciences; 2016.
15. Beck-Peccoz P, Persani L, Mantovani S, Cortelazzi D, Asteria C. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas. *Metabolism*. 1996 Aug 1;45:75-8.