

Introduction. Cushing's disease (CD) represents 10–12% of all pituitary adenomas and is seen predominantly in women, with a female-to-male ratio of 8:1. Although most patients with ACTH-secreting adenomas present with benign, small tumors, some have invasive macroadenomas. Rarely, nonfunctional pituitary adenomas (NFPAs) may gain secretory function, but there have been a few case reports of metamorphosis to CD.

Case report. We report the case of a 59-year-old female diagnosed in 2007 with a NFPA and panhypopituitarism. She had two transsphenoidal surgeries and Gamma Knife therapy and started replacement treatment with levothyroxine 75 mcg/day and prednisone 5 mg/day. The postoperative course was favorable and imagistic follow-up between 2007–2014 showed progressive reduction of the residual tumor and empty sella. From personal history we note noninsulin-dependent diabetes mellitus, postmenopausal osteoporosis treated with bisphosphonates. In January 2015 she suffered visual loss on the right eye. Pituitary MRI showed supra and parasellar tumor recurrence of 27/24/17 mm, infiltrating the right side of the cavernous sinus, extending around the right internal carotid artery and optic nerve, compressing the optic chiasm. In March 2015 a third transsphenoidal partial excision of the tumor was performed and in August Gamma Knife therapy was repeated. The histopathological examination was consistent with a pituitary adenoma but immunohistochemical staining for ACTH was positive, with Ki-67 25%. She had no non-specific cushingoid features. Laboratory test: glucose 116 mg/dl, HbA1c 7.5%, FSH 3.34 mIU/ml, LH 0.585 mIU/ml TSH 0.044 mIU/ml, FT4 1.13 ng/dl. Prednisone replacement therapy was stopped and CD was confirmed: 8 AMcortisol 13.3 mcg/dl, 23 PMcortisol 11.3 mcg/dl, ACTH 70.2 pg/ml, 8 AMcortisol after 1 mg dexamethasone overnight 13.8 mcg/dl. Ophthalmic exam: blindness in the right eye, slightly decreased visual field in the left eye. Pituitary MRI 8-month postsurgery revealed a 28/31/28 mm invasive tumor. We started treatment with Cabergoline 3 mg/week and recommended closely biological and imagistic follow-up, hoping for a good response to radiotherapy.

Conclusions. Our case stresses the importance of regular, lifelong follow-up of patients with NFPAs. Chiloiro et al have reported that pituitary adenomas with Ki-67 $\geq 1.5\%$ have a higher risk of recurrence. Although the characteristics of patients with CD have been well known for decades, the diagnosis and management of this disease are often challenging.

KEYWORDS

Macroadenoma, Cushing disease, recurrence, blindness.

АГРЕССИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ИЦЕНКО—КУШИНГА ЧЕРЕЗ 5 ЛЕТ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ГОРМОНАЛЬНО-НЕАКТИВНОЙ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА

M. Betivoiu¹, S. Martin^{1,2}, I. Soare¹, A. Nila¹, S. Fica^{1,2}

¹Elias Hospital, Будапешт, Румыния

²Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Будапешт, Румыния

Введение. Болезнь Иценко—Кушинга (БИК) составляет 10–12% всех аденом гипофиза, женщины болеют в 8 раз чаще, чем мужчины. У большинства пациентов с АКТГ-секретирующими аденомами встречаются доброкачественные маленькие опухоли, однако в некоторых случаях встречаются инвазивные макроаденомы. Редко нефункционирующие аденомы гипофиза (ГНАГ) могут приобретать секреторную активность, описано всего несколько случаев перерождения в БИК.

Клинический случай. Мы представляем клинический случай женщины 59 лет, у которой в 2007 г. была выявлена ГНАГ и пангипопитуитаризм. Ей были выполнены две операции трансфеноидальным доступом и терапия гамма-ножом, после чего начата заместительная терапия левотироксином 75 мкг/сут и преднизолоном 5 мг/сут. При послеоперационном наблюдении с 2007 по 2014 г. отмечалось благоприятное течение в виде постепенного уменьшения резидуальной ткани и формирования синдрома «пустого» турецкого седла. У пациентки в анамнезе инсулиннезависимый сахарный диабет, постменопаузальный остеопороз на терапии бисфосфонатами. В январе 2015 г. она потеряла зрение на правом глазу. При МРТ гипофиза выявлен рецидив супра- и параселлярной опухоли размером 27×24×17 мм с инфильтрацией кавернозного синуса справа, распространением вокруг правой внутренней сонной артерии и зрительного нерва, компрессией зрительного перекреста. В марте 2015 г. было выполнено третье трансфеноидальное частичное иссечение опухоли, в августе — повторная терапия гамма-ножом. Гистологическое исследование подтвердило аденому гипофиза, однако иммуногистохимическое исследование на АКТГ было положительным с Ki-67 25%. У пациентки не было неспецифических кушингоидных признаков. Лабораторные тесты: глюкоза 116 мг/дл, HbA_{1c} 7,5%, ФСГ 3,34 мМЕ/мл, ЛГ 0,585 мМЕ/мл, ТТГ 0,044 мкМЕ/мл, св. Т4 1,13 нг/дл. Заместительная терапия преднизолоном была отменена, подтвержден БИК: кортизол (8:00) 13,3 мкг/дл, кортизол (23:00) 11,3 мкг/дл, АКТГ 70,2 пг/мл, кортизол (8:00, после ночного теста с 1 мг дексаметазона) 13,8 мкг/дл. Осмотр офтальмолога: слепота на правый глаз, несколько уменьшенные поля зрения левого глаза. МРТ гипофиза через 8 мес после операции выявило инвазивную опухоль размером 28×31×28 мм. Нами была назначена терапия каберголином 3 мг в неделю и рекомендовано динамическое лабораторное и лучевое наблюдение с надеждой на хороший ответ на радиотерапию.

Выводы. Представленный случай демонстрирует необходимость регулярного пожизненного динамического наблюдения за пациентами с ГНАГ. Chiloiro и др. опубликовали данные о том, что аденомы гипофиза с Ki-67 $\geq 1,5\%$ имеют более высокий риск рецидива. Несмотря на то что характеристики пациентов с БИК хорошо известны уже много лет, диагностика и ведения данного заболевания часто довольно трудны.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Макроаденома, болезнь Иценко-Кушинга, рецидив, слепота.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662578-79

A NEW MUTATION IN THYROID HORMONE RESISTANCE

A.F. Martins¹, J.M. Martins¹, S. do Vale¹, G. Miltenberger-Miltenyi²

¹Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal

²Molecular Medicine Institute, Lisbon, Portugal

Introduction. Thyroid Hormone Resistance (THR) is a rare syndrome with a variable and fluctuating clinical course depending on complex genetic and molecular defects.

Case report. SCPR, a caucasian female patient aged 23, was referred to outpatient endocrine department because of increased T4 levels. There was no evidence of thyroid dysfunction or goiter. Past medical history was negative with normal growth and neurophysiological development and regular menstrual cycles. There was no family history of thyroid disease. Analytical evaluation revealed T4 — 17.9 µg/dL [Reference Value (RV): 4.5–12.5], T3 — 247 ng/mL (RV: 72–170), TSH — 4.9 µU/mL (RV: 0.4–4.0), FT3 — 7.8 pg/mL (RV: 1.8–4.2), FT4 — 2.6 ng/dL (RV: 0.8–1.9), TPOAb 11 U/mL (RV: <35), TgAb <20 U/mL (RV: <40), TRAb <1 (RV: <2). The TRH test (200 µg, ev) revealed a normal but high TSH response up to 23 µU/mL (5–25) and a sellar NMR scan showed no abnormalities. No medical treatment was prescribed. Over the follow up period of 10 years thyroid function fluctuated with borderline high FT4 and TSH. Clinical course was marked by the development of obesity, depressive syndrome and the diagnosis of chronic fatigue syndrome with two uneventful pregnancies. Over that period, either Hyperthyroidism or Hypothyroidism were diagnosed and treated at other institutions. Recently genetic testing revealed a new mutation on exon 10 of the β thyroid hormone receptor form c790G>T (p.Val264Phe) with unknown significance.

Discussion. Several important points are illustrated by this case. 1) thyroid function tests may fluctuate over time, only sometimes with clear evidence of THR. 2) clinical manifestations of the syndrome are multiform and the relation to thyroid hormone levels is far from clear with abnormalities of growth and neurophysiological development, infertility, obesity, psychiatric disorders or subtle symptoms suggesting thyroid dysfunction variably reported; 3) interpretation of analytical abnormalities may be difficult with thyroid dysfunction commonly misdiagnosed; 4) medical treatment is controversial; 5) More than 100 mutations have been reported and the particular complexity of thyroid hormone effects — several isoforms of the receptor, homo- or heterodimerization of the receptor with the retinoid X receptor and dominant negative effects making the interpretation of the functional significance of new mutations difficult.

KEYWORDS

Thyroid hormone resistance.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ТИРЕОИДНЫМ ГОРМОНАМ: НОВАЯ МУТАЦИЯ

A.F. Martins¹, J.M. Martins¹, S. do Vale¹,
G. Miltenberger-Miltenyi²

¹Hospital de Santa Maria, Лиссабон, Португалия

²Molecular Medicine Institute, Лиссабон, Португалия

Введение. Резистентность к тиреоидным гормонам встречается достаточно редко, при этом клиническая картина может быть очень вариативной и зависит от генетических и молекулярных дефектов.

Клинический случай. Пациентка 23 лет направлена на консультацию к эндокринологу в связи с выявленным повышенным уровнем Т4. Обследование не обнаружило ни нарушения функции щитовидной железы, ни нарушения ее структуры. Пациентка не получала никакой терапии, росла и развивалась соответственно возрасту, менструальный цикл регулярный. При сборе семейного анамнеза — отягощенной наследственности по заболеваниям щитовидной железы не выявлено. При обследовании было вы-

явлено: Т4—17,9 мг/дл (референсные значения: 4,5—12,5), Т3 — 247 нг/мл (референсные значения 72—170), ТТГ— 4,9 мЕд/л (референсные значения: 0,4—4,0), св.Т3 — 7,8 пг/мл (референсные значения: 1,8—4,2), св.Т4 — 2,6 нг/мл (референсные значения: 0,8—1,9), АТ-ТПО 11 Ед/мл (референсные значения: <35), АТ-ТГ <20 Ед/мл (референсные значения: <40), АТ-рТТГ <1 (референсные значения: <2). В тесте с тиролиберином (200 мкг) был получен нормальный ответ ТТГ, однако ближе к верхней границе нормы (23 мЕд/л (5—25). МРТ гипофиза — без патологии. Пациентке не было рекомендовано никакого лечения. На протяжении 10 лет наблюдения уровни св.Т4 и ТТГ сохранялись несколько выше нормы. За это время у пациентки возникло ожирение, депрессивный синдром, синдром хронической усталости, 2 случая самопроизвольного прерывания беременности. Поскольку пациентка наблюдалась в разных клиниках, то периодически ей ставили диагноз гипертиреоза, в другой клинике — гипотиреоз и назначали соответствующее лечение. Недавно проведенное генетическое тестирование позволило обнаружить новую мутацию в 10 экзоне β-рецептора тиреоидных гормонов c790G>T (p.Val264Phe) с неизвестным значением.

Обсуждение. Анализируя данный клинический случай, можно сделать несколько выводов: 1) результаты исследования тиреоидных гормонов могут варьировать, при этом точную картину дает только тест с тиролиберином; 2) клинические проявления резистентности к тиреоидным гормонам очень многообразны и не всегда прослеживается связь с уровнем тиреоидных гормонов. Имеются противоречивые сведения о нарушении роста, нейрофизиологического развития, развитии бесплодия, ожирения, психических заболеваний; 3) интерпретация результатов анализов может стать непростой задачей, что приводит к ошибочному диагнозу; 4) необходимость терапии в этом случае является спорной; 5) на сегодняшний день имеются сведения о более чем 100 мутаций, однако сложность эффекта тиреоидных гормонов — несколько изоформ рецептора, гомо- или гетеродимеризации рецептора с ретиноидным X-рецептором затрудняет оценку важности новых мутаций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Резистентность к тиреоидным гормонам.

★ ★ ★

doi: 10.14341/probl201662579-80

INNAPPROPRIATE TSH SECRETION: THE CHALLENGING DIAGNOSIS

N. Cunha¹, L. Gomes¹, L. Cardoso^{1,2}, N. Vicente^{1,2},
D. Martins^{1,2}, D. Oliveira¹, A. Lages¹, M. Ventura¹,
M. Lemos³, F. Carrilho¹

¹University Hospital of Coimbra, Coimbra, Portugal

²University of Coimbra, Coimbra, Portugal

³University of Beira Interior, Covilhã, Portugal

Background. The elevation of thyroid hormone with a normal or elevated TSH occurs uncommonly. This has different causes and pose a diagnosis challenge namely between TSH-secreting pituitary adenoma (TSHoma) and resistance to thyroid hormone. The accurate diagnosis is essential, because de-