



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS  
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA



**TUMOR NEUROENDÓCRINO PRODUTOR DE TSH EM PACIENTE SUBMETIDO  
À TIREOIDECTOMIA TOTAL POR CARCINOMA PAPILÍFERO DE TIREOIDE:  
RELATO DE CASO**

**Residente: Taiana Sacramento Lopes  
Orientadora: Dra. Iane Oliveira Gusmão Vicente dos Anjos**

Salvador-BA  
2025

**TAIANA SACRAMENTO LOPES**

**TUMOR NEUROENDÓCRINO PRODUTOR DE TSH EM PACIENTE SUBMETIDO  
À TIREOIDECTOMIA TOTAL POR CARCINOMA PAPILÍFERO DE TIREOIDE:  
RELATO DE CASO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Programa de Residência Médica em Endocrinologia e Metabologia do Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia.

Orientadora: Dra.lane Oliveira Gusmão Vicente dos Anjos

Salvador-BA  
2025

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho por qualquer meio convencional ou eletrônico para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço em primeiro lugar a Deus por ser à base das minhas conquistas, minha força e refúgio.

Agradeço imensamente a minha orientadora Dra. Iane Oliveira Gusmão Vicente dos Anjos, uma inspiração. Obrigada por seus ensinamentos, cuidado, gentileza e paciência durante toda residência e processo de investigação e construção desse relato de caso.

Agradeço aos preceptores por toda atenção e carinho dispensado durante os dois anos da residência médica e por terem compartilhado com maestria e paciência seus conhecimentos na área da endocrinologia e metabologia.

Agradeço aos pacientes, que durante essa jornada propiciaram o meu crescimento pessoal e profissional na endocrinologia.

Agradeço aos colegas de residência, Filipe, Rodrigo e Silvania pelo companheirismo, força e amizade. Com certeza, construímos uma parceria para a vida.

Agradeço ao meus pais e irmãs, meu tesouro, pela compreensão nos momentos de ausência e por não medirem esforços para que meus sonhos sejam alcançados.

Agradeço, por fim, aos amigos e namorado pela força nessa árdua, porém gratificante trajetória.

## RESUMO

**Introdução:** O tumor neuroendócrino produtor de TSH (TSH PitNET) é o tipo menos comum de tumor hipofisário (0,5 a 3,0%). Geralmente se apresenta com sintomas evidentes de hipertireoidismo, com níveis normais ou elevados de TSH e níveis elevados de T4 e T3 total e livre. **Relato de caso:** G.L.R, 35 anos, masculino, submetido em 2022 à tireoidectomia total com esvaziamento cervical por carcinoma papilífero de tireoide variante folicular com metástase linfonodal, estadiamento TNM do AJCC T2N1BMx. Submetido à radioiodoterapia, com excelente resposta. Meta de TSH de 0,1 a 0,5 mUI/L. Com doses elevadas de até 450 mcg (4,3 mcg/kg) de levotiroxina, não apresentou supressão do TSH e os níveis T4 livre ficaram elevados. A função tireoidiana antes da cirurgia apresentava níveis de T4 livre no limite superior da normalidade. Para descartar a presença de fatores que possam interferir nos métodos de medição dos hormônios tireoidianos, o T4 livre foi medido por espectrometria de massa, mantendo valor alto. Realizado teste genético para resistência ao hormônio tireoidiano com resultado negativo. A função tireoidiana dos irmãos do paciente não apresentava alterações. A dosagem da subunidade alfa dos hormônios hipofisários foi de 1,25 UI/L (VR < 0,7 UI/L). O paciente foi submetido a ressonância magnética da hipófise, que revelou uma imagem sugestiva de um adenoma hipofisário medindo 10 mm. Diante disso, a principal suspeita diagnóstica foi de TSH PitNET e o paciente foi encaminhado para avaliação de neurocirurgia. **Discussão:** A não supressão do TSH com altas doses de levotiroxina levou a investigação de TSH PitNET. Aproximadamente 50-85% dos pacientes com TSH PitNET apresentam altas concentrações da subunidade alfa dos hormônios hipofisários. Classicamente uma relação subunidade alfa/TSH maior que 1 é sugestivo de TSH PitNET. Entretanto, o uso de levotiroxina prejudicou a avaliação dessa relação no paciente. A presença de um macroadenoma na ressonância magnética associado a elevação da subunidade alfa foi uma forte evidência de um tumor secretor de TSH. Foram excluídos os principais diagnósticos diferenciais: resistência aos hormônios tireoidianos e alterações nos métodos de medição dos hormônios tireoidianos. **Conclusão:** O TSH PitNET é uma condição rara de hipertireoidismo. Foi suspeitada no paciente devido à não supressão do TSH com altas doses de levotiroxina. Por sua raridade, o diagnóstico deve envolver a exclusão de outras condições, como resistência ao hormônio tireoidiano e alterações nos métodos de medição dos hormônios tireoidianos.

**Palavras-chave:** Adenoma secretor de tirotropina; Hipertireoidismo central; Carcinoma papilar da tireoide.

## ABSTRACT

**Introduction:** TRH-producing neuroendocrine tumor (TSH PitNET) is the least common type of pituitary tumor (0.5 to 3.0%). It usually presents with evident symptoms of hyperthyroidism, with normal or elevated TSH levels and elevated levels of total and free T4 and T3. **Case report:** G.L.R., 35 years old, male, underwent total thyroidectomy with cervical lymph node dissection in 2022 for papillary thyroid carcinoma, follicular variant, with lymph node metastasis, AJCC TNM staging T2N1BMx. He underwent radioiodine therapy, with an excellent response. TSH target of 0.1 to 0.5 mIU/L. With high doses of up to 450 mcg (4.3 mcg/kg) of levothyroxine, there was no TSH suppression, and free T4 levels remained elevated. Thyroid function before surgery showed free T4 levels at the upper limit of normal. To rule out factors that could interfere with thyroid hormone measurement methods, free T4 was measured by mass spectrometry, maintaining a high value. Genetic testing for thyroid hormone resistance was performed, with a negative result. The thyroid function of the patient's siblings showed no alterations. The dosage of the alpha subunit of pituitary hormones was 1.25 IU/L (reference range < 0.7 IU/L). The patient underwent pituitary magnetic resonance imaging, which revealed an image suggestive of a pituitary adenoma measuring 10 mm. Therefore, the main diagnostic suspicion was TSH PitNET, and the patient was referred for neurosurgical evaluation. **Discussion:** The failure to suppress TSH with high doses of levothyroxine led to the investigation of TSH PitNET. Approximately 50-85% of patients with TSH PitNET present high concentrations of the alpha subunit of pituitary hormones. Classically, an alpha subunit/TSH ratio greater than 1 is suggestive of PitNET TSH. However, the use of levothyroxine impaired the evaluation of this ratio in the patient. The presence of a macroadenoma on magnetic resonance imaging associated with elevated alpha subunit was strong evidence of a TSH-secreting tumor. The main differential diagnoses were excluded: thyroid hormone resistance and abnormalities in thyroid hormone measurement methods. **Conclusion:** PitNET TSH is a rare form of hyperthyroidism. It was suspected in the patient due to the lack of TSH suppression with high doses of levothyroxine. Due to its rarity, the diagnosis should involve the exclusion of other conditions, such as thyroid hormone resistance and abnormalities in thyroid hormone measurement methods.

**Keywords:** Thyrotropin-secreting adenoma; Central hyperthyroidism; Papillary Thyroid Carcinoma

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

FSH	Hormônio foliculo estimulante
GH	Hormônio do crescimento
Mcg	Microgramas
mcg/L	Microgramas por litro
mcg/kg	Microgramas por quilo
mil/L	mil litros por litro
mUI/L	Miliunidade internacionais por litro
mUI/mL	Miliunidade internacionais por mililitro
µUI / mL	Micro-unidades internacionais por mililitro
ng/dl	Nonograma por decilitro
OMS	Organização Mundial da Saúde
PitNET	Tumores neuroendócrinos hipofisários produtores
PRL	Prolactina
α-GSU	Subunidade alfa dos hormônios glicoproteicos
RHT	Resistência aos hormônios tireoidianos
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
T4T	Tiroxina total
T4L	Tiroxina livre
T3T	Triiodotironina total
THRB1	Receptor beta 1 do hormônio tireoidiano
THRB2	Receptor beta 2 do hormônio tireoidiano
TRH	Hormônio liberador de tireotropina
TSH	Hormônio estimulante da tireoide
TSH PitNET	Tumores neuroendócrinos hipofisários produtores de TSH
VR	Valor de referência
U/L	Unidade por litro

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Valores da função tireoidiana para dose de levotiroxina 10

## **SUMÁRIO**

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>10</b>
<b>2. MÉTODOS.....</b>	<b>15</b>
<b>3. RELATO DE CASO.....</b>	<b>16</b>
<b>4. DISCUSSÃO.....</b>	<b>17</b>
<b>5. CONCLUSÃO.....</b>	<b>19</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>20</b>

## **1. INTRODUÇÃO**

O primeiro caso de hipertireoidismo central por um adenoma hipofisário produtor de hormônio estimulante da tireoide (TSH) foi relatado em 1960<sup>1</sup>. Em 2023 a Organização Mundial da Saúde (OMS) modificou a nomenclatura e passou a denominá-los de tumores neuroendócrinos hipofisários produtores de TSH (TSH PitNET)<sup>2</sup>. É o tipo menos comum de tumor hipofisário (0,5 a 3,0%). A maioria dos pacientes é diagnosticada por volta da quinta-sexta década de vida e não há diferença de gênero. Geralmente, o diagnóstico é tardio, realizado por volta de 4,5 a 9 anos após o surgimento, e se apresenta com níveis normais ou elevados de TSH e níveis elevados de tiroxina total, (T4T) tiroxina livre (T4L), triiodotironina total (T3T) e triiodotironina livre (T3L)<sup>3,4</sup>.

Os macroadenomas correspondem à maioria dos TSH PitNET. Entretanto, a frequência atual de microadenomas (< 1 cm) 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<sup>5</sup>. Aproximadamente 20 a 30% dos tumores secretam outros hormônios hipofisários, predominantemente o hormônio do crescimento (GH) ou a prolactina (PRL)<sup>3,4</sup>. A hiperprolactinemia nem sempre se deve à secreção tumoral de prolactina. Em alguns pacientes é causada pela compressão do pedúnculo hipofisário<sup>4</sup>.

Uma metanálise que avaliou 23 artigos, incluindo 536 pacientes, encontrou macroadenomas em 79% dos casos, sendo 44% 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 representaram cada uma 1% dos casos<sup>6</sup>.

Os TSH PitNET secretam TSH biologicamente ativo de forma mais ou menos autônoma. A secreção de TSH geralmente não aumenta em resposta ao hormônio liberador de tireotropina (TRH) e não diminui com administração de hormônio tireoidiano exógeno. Assim, há perda dos mecanismos de re-troalimentação do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide<sup>4</sup>.

Os mecanismos moleculares dos TSH PitNET ainda são desconhecidos. Até o momento nenhuma mutação somática ou expressão anormal de oncogenes foi identificada. A refratariedade do tumor à ação inibitória dos hormônios tireoidianos sugere o possível comprometimento do gene do receptor beta 1 do hormônio

tireoidiano (THRB1) ou beta 2 (THRB2). No entanto, essa não seria uma explicação para os casos de co-secreção de outros hormônios hipofisários<sup>3</sup>.

A maioria dos pacientes apresenta os sintomas e sinais típicos de hipertireoidismo (p. ex., palpitações, tremores, intolerância ao calor), mas alguns pacientes apresentam sintomas leves ou até mesmo nenhum sintoma. Ao contrário do que se observa no hipertireoidismo primário, os efeitos deletérios do excesso de hormônio tireoidiano no coração (isto é, fibrilação atrial e/ou insuficiência cardíaca) são menos frequentes. Além disso, não é observado orbitopatia ou mixedema pré-tibial<sup>3,4,7</sup>.

Na apresentação clínica, o bócio uni ou multi-nodular está presente em cerca de 70% dos casos, mesmo em pacientes tireoidectomizados, devido à estimulação do TSH sobre o tecido residual<sup>3</sup>. A co-secreção de outros hormônios hipofisários pode determinar quadro clínico diferenciados que incluem a acromegalia (co-secreção de GH), galactorreia e amenorreia (co-secreção de PRL)<sup>7</sup>. A maioria dos TSH PitNET são macroadenomas, assim sinais e sintomas de efeito de massa (ou seja, defeitos do campo visual, perda de visão, dor de cabeça, hipopituitarismo parcial ou total) são predominantes em muitos pacientes<sup>3,4,6,7</sup>.

Em uma revisão com 535 casos, 75% dos pacientes com TSH PitNET tinham sintomas de hipertireoidismo, 55,5% apresentavam bócio e 24,9% tinham defeitos no campo visual<sup>4</sup>.

A presença concomitante de câncer diferenciado de tireoide é relatada em até cerca de 5% dos casos. Na maioria dos casos, o câncer diferenciado da tireoide foi diagnosticado e a tireoidectomia realizada antes do diagnóstico de TSH PitNET. A ligação entre os tumores parece sugerir papel do estímulo gerado pelo TSH na carcinogênese<sup>7-9</sup>.

O diagnóstico de PitNETs associados ao TSH requer uma combinação de manifestações e sinais clínicos, dosagens de hormônios endócrinos, testes funcionais e achados de imagem. Altas concentrações de hormônios tireoidianos totais ou livres circulantes, na presença de níveis de TSH não suprimidos, caracterizam os TSH PitNET. Na interpretação desses achados, deve-se descartar a presença de fatores que possam interferir nos métodos de medição dos hormônios tireoidianos ou do TSH. A presença de autoanticorpos anti-T4 e/ou anti-T3 ou formas anormais de albumina, como ocorre na hipertiroxinemia disalbúminêmica familiar, e hipertranstirretinemia

pode causar elevações falsas de T4 e/ou T3. Dessa forma, o método direto de “duas etapas” oferece maior segurança na medição<sup>3,10</sup>.

A secreção de TSH é acompanhada por hipersecreção da subunidade alfa dos hormônios glicoproteicos ( $\alpha$ -GSU) em cerca de 70% dos TSH PitNET (particularmente em macroadenomas). A relação subunidade alfa/TSH >1 é sugestiva de TSH PitNET, ocorrendo em até 80% dos casos<sup>11</sup>. A proporção é calculada pela fórmula: [Subunidade alfa (mcg/L) ÷ TSH (mU/L)] x 10<sup>1</sup>. Entretanto deve ser interpretada com cautela por apresentar limitações: em mulheres pós menopausa a subunidade alfa se eleva acompanhando a elevação do hormonio folículo estimulante (FSH) e tanto o valor basal da subunidade alfa como a relação subunidade alfa pelo TSH não deve ser usado<sup>3,12</sup>. Elevação da alfa GSU também podem ocorrer em tumores secretores de GH, PRL ou até mesmo na presença de adenomas hipofisários não funcionantes<sup>4,7,10,12</sup>. A relação não é determinante no diagnóstico mas com cenário clínico concordante reforça a suspeita de TSHpitNET .

Além da avaliação da concentração de TSH e dos hormônios tireoidianos, testes funcionais podem ser usados para diagnóstico. Entretanto, são pouco utilizados devido sua disponibilidade. O teste de estimulação com TRH, que consiste na administração de TRH (bolus de 200 mcg por via intra-venosa, amostragem aos 0, 20, 60, 90 e 120 minutos), não se observa elevação de TSH. O teste é considerado normal quando a resposta ao estímulo resulta em aumento > 50% ou > 4 mil/L de TSH. O teste está alterado entre 80 a 90% dos pacientes<sup>3,10</sup>. O teste de supressão de TSH (teste de Werne) consiste na administração de 80-100  $\mu$ g de liotironina (T3) sódica oral, com intervalo de 8 horas, por 10 dias, medindo-se o TSH no início e 2 horas após a última dose de T3. No TSH piTNet não resulta em alterações dos níveis de TSH, sendo o teste de maior sensibilidade e especificidade<sup>5,7,10</sup>. O teste de análogo de somatostatina de curta duração consiste na administração subcutânea de octreotida 100mcg, subcutânea, 3 vezes ao dia, com intervalo de 8 horas, realizando a medição dos níveis de TSH com 0, 2, 4, 6, 8 e 24 horas após a primeira injeção. A supressão igual ou maior 44,46% apresenta sensibilidade 95%, com especificidade de 93,75% e valor preditivo positivo de 88,89%<sup>10</sup>.

Na presença de histórico ou exames sugestivos de adenoma hipofisário é realizado uma ressonância magnética da hipófise com gadolíno. Tumores com diâmetro de 3 a 10 milímetros podem ser detectados por tomografia computadorizada

de alta resolução ou ressonância magnética com contraste na região da sela túrcica. Entretanto, a ressonância magnética é o exame de imagem preferencial<sup>13</sup>. A presença de um macroadenoma na ressonância magnética é uma forte evidência de um tumor secretor de TSH, particularmente na presença de uma subunidade alfa elevada<sup>3</sup>. Se a ressonância magnética ou a tomografia computadorizada não revelarem nenhum tumor na sela túrcica e os exames laboratoriais indicarem um PitNET de TSH, deve-se atentar para a investigação de tumores ectópicos que apesar da sua raridade já foram descrito na nasofaringe, órbita e seio esfenoidal<sup>13</sup>.

Devido a raridade do TSH PitNET devemos sempre afastar interferências laboratoriais que possam mimetizar o quadro. Em caso de ausência de interferência, o principal diagnóstico diferencial é a síndrome de resistência aos hormônios tireoidianos (RHT), que junto aos tumores compõem a síndrome de secreção inadequada de TSH<sup>3,4,13,14</sup>.

A RHT é um defeito hereditário na sensibilidade ao hormônio tireoidiano, geralmente causado por defeitos em um dos dois receptores de hormônio tireoidiano. Três tipos de RTH foram identificados, com base no defeito subjacente no receptor tireoidiano: RTH-beta (defeitos no gene THRB), RTH-alfa (defeitos no gene THRA) e RTH de etiologia desconhecida (provavelmente devido a uma anormalidade em um cofator ou substância interferente)<sup>14</sup>.

Vários elementos auxiliam na diferenciação entre a RHT e TSH PitNET. Primeiro, em termos de apresentação clínica, os casos familiares são mais comuns na RHT. Assim, uma das ferramentas mais específicas é a busca bioquímica do hipertireoidismo central em parentes de primeiro grau. No entanto, cerca de 28% dos pacientes com RHT não têm histórico familiar<sup>13</sup>.

Na RHT diferente do quadro do TSH PitNET, não há aumento de α-GSU e os sintomas de efeito de massa da neoplasia (alterações visuais e cefaleia) e de hipersecreção de outros hormônios hipofisários estão ausentes<sup>13,14</sup>. Na ressonância magnética, há ausência de tumores, embora o emprego do exame requer cautela, visto que 20% dos casos apresentam incidentalomas e lesões atípicas<sup>14</sup>.

Os testes de supressão de TSH e o teste de análogo de somatostatina de curta duração podem ser também empregados para diferenciar RHT e TSH PitNET. TSH após supressão < 0,11 μUI / mL e ausência de resposta ao análogo de somatostatina são altamente sugestivos de RHT, havendo sensibilidade de 100% no primeiro teste.

Por fim, também se pode analisar, o gene TR $\beta$ , entretanto as mutações nesse gene podem estar ausentes em cerca de 20% dos casos<sup>5,14</sup>.

Esse trabalho de conclusão de curso irá apresentar um caso clínico de um paciente com TSH PitNET diagnosticado no seguimento de Carcinoma Papilífero da tireoide e acompanhado durante o programa de residência médica em Endocrinologia e Metabologia. A partir desse caso, será realizada uma revisão abrangente da literatura, abordando os principais aspectos clínicos, laboratoriais, radiológicos e terapêuticos do TSH PitNET, com ênfase nos desafios diagnósticos enfrentados na prática clínica.

## **2. MÉTODOS**

### **2.1. Desenho do estudo**

Trata-se de um estudo descritivo de caráter narrativo e reflexivo no qual é relatado um caso clínico de um paciente acompanhado no serviço de Endocrinologia e Metabologia do Ambulatório Magalhães Neto – Hospital Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia.

### **2.2. Metodologia**

Foi realizada revisão de prontuário eletrônico, entrevista médica com o paciente, e revisão da literatura nas bases de dados PubMed e Medline com as palavras chaves: adenoma secretor de tirotropina; hipertireoidismo central; carcinoma papilar da tireoide.

### **2.3. Aspectos éticos**

Este relato de caso respeita as normas estabelecidas pela resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, referente à ética em pesquisa com seres humanos. Os dados clínicos foram obtidos com autorização do paciente, tendo sido aplicado termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice A).

### **2.4. Aspectos acadêmicos**

O relato de caso foi apresentado em forma de pôster físico no Congresso Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia em 2025, tendo sido obtido certificado de apresentação e publicado nos anais do congresso.

### 3. RELATO DE CASO

G.L.R, 35 anos, sexo masculino, submetido à tireoidectomia total com esvaziamento cervical em 2022 por carcinoma papilífero de tireoide variante clássica e folicular com metástase linfonodal. Estadiamento TNM do American Joint Committee on Cancer T2N1BMx<sup>15</sup>. Submetido a radioiodoterapia com 150 mCi apresentando excelente resposta. Estabelecido meta de TSH de 0,1 a 0,5 mUI/L de acordo com a American Thyroid Association<sup>16</sup>. Mesmo com altas doses de até 450 mcg (4,3 mcg/kg) de levotiroxina, o paciente não apresentou supressão dos níveis séricos de TSH e os níveis de T4 livre ficaram elevados (tabela 1). Antes da cirurgia, o paciente apresentava níveis de T4 livre no limite superior da normalidade: TSH 1,6 (0,4 a 4,5 mUI/L) e T4L 1,79 (VR 0,85 a 1,86 ng/dl). Para descartar alterações metodológicas na medição de T4 livre foi realizado nova dosagem por espectrometria de massa, mantendo valor alto de 3,3 (VR até 2,2). O teste genético para RHT foi negativo e a função tireoidiana dos irmãos do paciente não tinha alteração. A dosagem da subunidade alfa dos hormônios hipofisários do paciente foi de 1,25 UI/L (VR < 0,7 UI/L). O paciente foi submetido a ressonância magnética da hipófise, que revelou uma imagem sugestiva de um adenoma hipofisário medindo 10 mm. Diante disso, a principal suspeita diagnóstica foi de TSH PitNET e o paciente foi encaminhado para avaliação de neurocirurgia.

**Tabela 1 - Valores da função tireoidiana para dose de levotiroxina**

Data	TSH <sup>1</sup>	T4 livre <sup>2</sup>	DOSE
28/06/2023	3,6	2,3	375 mcg
12/09/2023	2,08	2,7	400 mcg
21/11/2023	1,23	3,10	450 mcg
16/05/2024	2,56	2,71	400 mcg
29/01/2025	1,51	2,47	425 mcg

Nota: 1. Valor de referência do TSH 0,27 a 4,2 µU/mL. 2. Valor de referência do T4 livre 0,85 a 1,86 ng/dL

## 4. DISCUSSÃO

O caso apresentado descreve um paciente submetido à tireoidectomia total por carcinoma papilífero de tireoide, que, mesmo em uso de doses elevadas de levotiroxina, não apresentou supressão do TSH, mantendo níveis persistentemente elevados de T4 livre. A dissociação entre TSH e hormônios tireoidianos, em contexto de substituição hormonal adequada, impôs a necessidade de investigação para síndrome de secreção inapropriada de TSH, cujas principais causas são o TSH PitNET e RHT<sup>17-18</sup>.

A distinção entre TSH PitNET e RHT é um dos maiores desafios diagnósticos. Ambas as condições cursam com TSH detectável ou elevado na presença de T4 e T3 elevados, porém suas etiologias, fisiopatologia e condutas são distintas<sup>18-19</sup>. No paciente em questão, a ausência de mutações genéticas compatíveis com RHT, associada à elevação da subunidade alfa e à presença de lesão selar, favoreceu fortemente o diagnóstico de TSH PitNET.

A dosagem da α-GSU é um marcador bioquímico importante, elevado em cerca de 70% dos casos de TSH PitNET, principalmente nos macroadenomas, e raramente observado na RHT<sup>3,10</sup>. A razão molar α-GSU/TSH > 1,0 tradicionalmente era usada como parâmetro diagnóstico, entretanto, sua interpretação requer cautela, especialmente em mulheres pós-menopáusicas, que podem apresentar níveis de corte mais elevado<sup>3,12</sup>. No caso apresentado o paciente fazia uso de levotiroxina o que prejudicou a avaliação dessa razão molar.

Outro ponto crucial na diferenciação entre as duas entidades são os testes funcionais. O teste de estímulo com TRH costuma demonstrar ausência de resposta do TSH nos pacientes com TSH PitNET, em virtude da autonomia tumoral, enquanto na RHT observa-se resposta preservada<sup>6,18</sup>. De modo complementar, o teste de supressão com T3 é geralmente incapaz de reduzir o TSH nos TSH PitNET, mas leva à supressão nas formas de resistência<sup>5,7,10</sup>. Esses testes, embora úteis, são pouco utilizados na prática clínica por sua disponibilidade limitada. No caso descrito, a inadequada supressão do TSH mesmo com T4 livre elevado e doses supraterapêuticas de levotiroxina foi um dado funcional indireto indicativo de autonomia hipofisária.

Em termos de apresentação clínica, os casos familiares são mais comuns na RHT. Assim, uma das ferramentas mais específicas para diferenciação de TSH

PitNET é a busca bioquímica do hipertireoidismo central em parentes de primeiro grau<sup>13</sup>. No caso relatado, a função tireoidiana dos irmãos do paciente não tinha alterações, entretanto, cerca de 28% dos pacientes com RHT não têm histórico familiar<sup>13</sup>. Por fim, se pode analisar, o gene TRβ, entretanto as mutações nesse gene podem estar ausentes em cerca de 20% dos casos de RHT<sup>5,14</sup>. O paciente realizou o teste genético para RHT e o resultado foi negativo.

A exclusão de interferências laboratoriais também é indispensável. Interferentes como autoanticorpos anti-T4/T3, hipertiroxinemia disalbúminêmica familiar e alterações da transtirretina podem causar elevações falsas dos hormônios tireoidianos<sup>3,10</sup>. No presente caso, essa possibilidade foi adequadamente afastada pela repetição do exame por espectrometria de massa,

A presença concomitante de câncer diferenciado de tireoide é relatada em até cerca de 5% dos de TSH PitNET. E assim como no paciente, a maioria dos casos de câncer diferenciado da tireoide é diagnosticado antes da detecção de TSH PitNET. Acredita-se que o estímulo prolongado do TSH influencie na carcinogênese<sup>7-9</sup>.

O TSH PitNET representa cerca de 0,5 a 3% dos tumores hipofisários funcionantes, sendo geralmente diagnosticado tarde, com predomínio de macroadenomas<sup>3,4</sup>. No caso relatado, a identificação de uma lesão hipofisária de 10 milímetro à ressonância magnética foi um achado determinante para o diagnóstico, reforçando a suspeita de um adenoma funcional<sup>3,4</sup>.

Em resumo, o diagnóstico diferencial entre TSH PitNET e RHT requer uma abordagem integrada, combinando avaliação clínica, dosagens hormonais, marcadores bioquímicos, testes funcionais, estudos genéticos e neuroimagem<sup>18-19</sup>. No caso relatado, a conjunção de TSH inadequadamente normal, T4 livre elevado, subunidade alfa aumentada, ausência de mutação em THRB e lesão hipofisária de 10 mm sustentou o diagnóstico definitivo de TSH PitNET.

O reconhecimento dessa entidade é essencial, visto que o manejo terapêutico diverge amplamente da RHT. Enquanto a RHT é tratada de forma conservadora, o TSH PitNET requer abordagem cirúrgica transesfenoidal que promove redução dos níveis de TSH e dos hormônios tireoidianos. O diagnóstico precoce e preciso evita tratamentos inadequados, como o uso inadvertido de doses excessivas de levotiroxina, e direciona corretamente a conduta neuroendócrina.

## **5. CONCLUSÃO**

O TSH PitNET é uma condição rara, porém de grande relevância clínica devido aos desafios diagnósticos que impõe. O caso apresentado ilustra a importância de se reconhecer o padrão bioquímico de hipertireoidismo central, caracterizado pela presença de TSH detectável ou elevado associado a níveis aumentados de hormônios tireoidianos, especialmente em pacientes previamente tireoidectomizados e em uso de doses elevadas de levotiroxina. Além disso descreve uma associação rara entre Carcinoma papilífero e TSH PitNet .

A diferenciação entre TSH PitNET e resistência ao hormônio tireoidiano (RHT) é essencial, uma vez que o manejo e o prognóstico dessas condições são distintos. A integração entre dados clínicos, laboratoriais e radiológicos, associada à exclusão de interferências analíticas e mutações genéticas, permite o diagnóstico preciso. No presente caso, a elevação da subunidade alfa, a ausência de mutação no gene THRB e a presença de microadenoma hipofisário à ressonância magnética foram determinantes para o diagnóstico de TSH PitNET.

## REFERENCIAS

1. Jailer JW, Holub DA: Remissão da doença de Graves após radioterapia de uma neoplasia hipofisária. **Am J Med.** 1960; 28:497-499.
2. Villa C, Baussart B, Assié G, et al. The World Health Organization classifications of pituitary neuroendocrine tumours: a clinico-pathological appraisal. **Endocr Relat Cancer.** 2023; 30.
3. Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, et al. 2013 European thyroid association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors. **Eur Thyroid J.** 2013; 2:76.
4. De Herdt C, Philipse E, De Block C. ENDOCRINE TUMOURS: Thyrotropin-secreting pituitary adenoma: a structured review of 535 adult cases. **Eur J Endocrinol.** 2021; 185:R65.
5. 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.
6. Cossu G, Daniel RT, Pierzchala K, Berhouma M, Pitteloud N, Beck-Peccoz P, Giavoli C, Lania A. A 2019 update on TSH-secret-ing pituitary adenomas. **J Endocrinol Invest.** 2019; 42(12):1401-6
7. Amlashi FG, Tritos NA. Thyrotropin-secreting pituitary adeno- mas: epidemiology, diagnosis, an management. **Endocrine.** 2016; 52(3):427-40
8. Ünlütürk U, Sriphrapradang C, Erdoğan MF, Emral R, Güldiken S, Refetoff S, Güllü S. Management of differentiated thyroid cancer in the presence of resistance to thyroid hormone and TSH-secreting adenomas: a report of four cases and review of the literature. **J Clin Endocrinol Metab.** 2013 Jun;98(6):2210-7.
9. Perticone F, Pigliaru F, Mariotti S, Deiana L, Furlani L, Mortini P, Losa M. Is the incidence of differentiated thyroid cancer increased in patients with thyrotropin-secreting adenomas? Report of three cases from a large consecutive series. **Thyroid.** 2015 Apr;25(4):417-24
10. Tjörnstrand A, Nyström HF. Diagnosis of endocrine disease: Diagnostic approach to TSH-producing pituitary adenoma. **Eur J Endocrinol.** 2017; 177(4): R183-R197.
11. Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, Smallridge RC, Weintraub BD. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. **Endocr Rev.** 1996 Dec;17(6):610-38
12. 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
13. Luo P, Zhang L, Yang L, An Z, Tan H. Progress in the Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of TSH-Secreting Pituitary Neuroendocrine Tumor. **Front Endocrinol (Lausanne).** 2020 Nov 27;11: 58-264.
14. Souza PMA, Morais JRR, Morais KVR, Brito JS, Faria TA. Adenoma hipofisário secretor de TSH: uma revisão sistemática / TSH-secreting pituitary adenoma: a systematic review. **Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo.** 2020;65:e035.
15. American Joint Committee on Cancer. Thyroid – Differentiated and Anaplastic Carcinoma. In: Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, et al.,

- editors. **AJCC Cancer Staging Manual**. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017. 873-890
16. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.
  17. Beck-Peccoz P, et al. Central hyperthyroidism: Pathophysiological, diagnostic, and therapeutic challenges. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(12):6035–6048.
  18. Beck-Peccoz P, Persani L. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas. **Endotext** [Internet]. 2022.
  19. Refetoff S, et al. Resistance to thyroid hormone. *N Engl J Med*. 2021;384:1551–1562.