

تومورهای هیپوفیز ترشح کننده هورمون تیروتروپ در هیپوتیروئیدیسم اولیه

دکتر سید نعمت الله آقائی میبدی* دکتر وهاب فطوری* دکتر ناصر کمالیان**

خلاصه

دو بیمار که دچار میکزدم مادرزادی بوده، تحت درمان ناقص هورمون تیروئید برای مدت مدید قرار گرفته اند، گزارش میگردند:

در هر دو بیمار تومور هیپوفیز ایجاد شده بود و در هر دو بیمار هورمون تیروتروپ (TSH) خون افزایش فوق العاده ای داشت. یکی از بیماران در اغمای میکزدمی فوت کرد و تومور بزرگی بوزن ۲۰ گرم هنگام اتوپسی در هیپوفیز بیمار یافت شد، با متدایمونوپراکسید از مقادیر زیاد TSH در سلول های تومورال یافت شد، بیمار دیگر با علائم ازدیاد فشار داخل جمجمه تحت عمل هیپوفیزکتومی قرار گرفت و آدنوم هیپوفیز مشابهی خارج گردید، تومور هیپوفیز این دو بیمار گزارشات قبلی ایجاد آدنوم هیپوفیز در اثر تحریک مداوم سلولهای مولد TSH در هیپوتیروئیدیسم را تأیید می کند.

تومور ترشح کننده هورمون تیروتروپ
در هیپوتیروئیدیسم اولیه

بزرگ شدن زین ترکی (۱۰۲)، هیپرپلازی سلول های تیروتروپ و آدنوم هیپوفیز (۳۰۴ و ۵۰۶) در هیپوتیروئیدیسم اولیه دیده شده است. علت این پدیده ها تحریک مداوم سلول های ترشح کننده TSH در اثر فقدان طولانی مکانیسم وقفه TSH توسط هورمون تیروئید می باشد (۱۰۴ و ۵)، در بعضی از موارد هیپوتیروئیدیسم اولیه کودکان بلوغ زودرس نیز دیده شده است (۷۶) و چنین فرض شده است که این بلوغ زودرس در اثر ترشح FSH و LH از سلول های تیروتروپ حاصل میگردد (۸) اما بررسی ادبیات طبی اطلاعات اندکی در مورد اندازه این هورمون ها در خون یا وجود آن ها در آدنوم هیپوفیز نشان میدهد. مادو بیمار را که هیپوتیروئیدیسم مادرزادی داشته اند و در آنها آدنوم هیپوفیز ایجاد شده است در زیر گزارش میدهیم - در مطالعات اندوکراین افزایش TSH سرم در هر دو مورد و افزایش FSH در یک مورد دیده شد، مطالعه ایمون ستیولوژیک آدنوم هیپوفیز در یک بیمار که به اتوپسی رسید افزایش TSH را در سلول های تومورال نشان داد.

* - از بخش غدد مترشحه داخلی و بخش آسیب شناسی بیمارستان دکتر علی شریعتی.

معرفی بیمار:

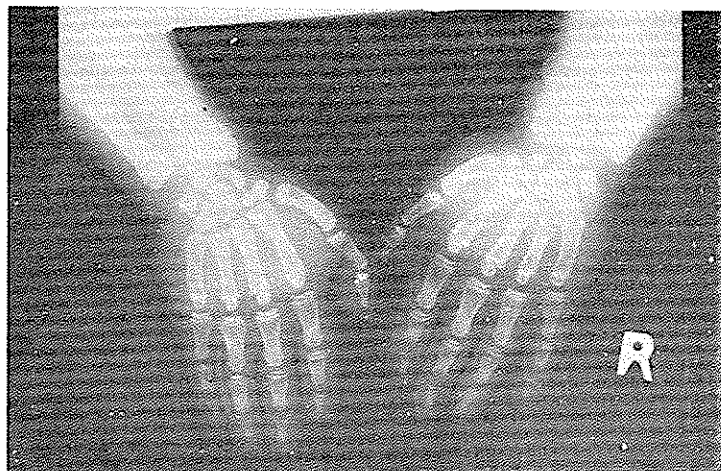
بیمار اول: مرد ۳۵ ساله ای به علت ورم منتشر و خواب آلودگی در بخش آندوکراین پذیرفته شد. تشخیص کرتینیسیم مادرزادی بیمار در سن ۶ سالگی داده شده بود و تحت درمان تیروکسین گذاشته شده بود. ولی به علت مسائل اقتصادی و اجتماعی هورمون درمانی انجام نگرفته بود. در سن ۲۰ سالگی بیمار در بیمارستان دیگری بستری شده و هیپوتیروئیدیسیم بیمار تائید شده بود. بیمار هورمون تیروئید را گاهگاهی دریافت میکرد و به علت عقب ماندگی رشد ذهنی بیمار قادر به حضور در مدرسه و آموزش نبوده است. از دو ماه قبل از بستری شدن افزایش ورم و خواب آلودگی مشاهده شده بود. در فامیل بیماری مشابهی وجود نداشت. چند روز قبل از بستری شدن هورمون تیروئید مجدداً در منزل برای بیمار شروع شده و به علت خواب آلودگی شدید بیمار به بیمارستان منتقل شد.

در معاینه فیزیکی: مرد خواب آلود و پف کرده بود که میکرדם شدید داشت. فشار خون $\frac{90}{60}$ میلیمتر جیوه بود. تعداد نبض ۹۲ عدد در دقیقه و درجه حرارت ۳۷ درجه سانتیگراد و تعداد تنفس ۲۰ عدد در دقیقه بود. قد بیمار ۱۳۰ سانتیمتر و وزن بیمار ۷۵ کیلوگرم و دور سر ۵۵ سانتیمتر بود و به علت ورم صورت بیمار قادر نبود پلک خود را باز کند، بینی زینی شکل و موی سر خشن، موی صورت و پوبیس کم بودند، موی زیر بغل به مقدار کم وجود داشت، اندامهای بیمار کوتاه بودند به قسمی که فاصله از سر تا پوبیس ۷۵ سانتیمتر و از پوبیس تا نوک پا ۵۵ سانتیمتر بود. ژنیکوماستی مختصری مشهود بود. صدای قلب از دور بگوش میرسد. در دق ماتیت قلب زیاد شده بود، در شکم آسیت فراوان داشت ولی طحال لمس نشده، کبد در لمس دردناک با عرض ۱۰ سانتیمتر بود. تیروئید لمس نمیشد، بیضه ها کوچکتر از معمول و ۲×۲ سانتیمتر بودند آلت بیمار در حالت کشیده ۶ سانتیمتر بود پاها شدیداً ادماتو و رفلکس های بیمار با بازگشت کند بودند. در بررسی انجام شده هموگلوبین ۹/۹ گرم در صد میلی لیتر، هماتوکریت ۳۲ درصد، گلبول سفید ۱۱۲۰۰ میلی لیتر با ۶۹ درصد پلی نوکلئو و ۳ درصد باتونه، ۲۱ درصد لنفوسیت و ۵ درصد منوسیت و ۲ درصد اتوزینوفیل و گلبول قرمز ۳/۴۹۰/۵۰۰ در میلی لیتر بودند. آن

ایزوسیتوز و هیپوکرومی داشت - سدیمانتاسیون ۵ میلی لیتر در ساعت اول BUN ۴۱ میلی گرم درصد میلی لیتر -، کراتینین ۲/۲ میلی گرم درصد میلیتر، قند خون ناشتا ۷۱ میلی گرم درصد میلی لیتر، سدیم ۱۳۸، پتاسیم ۶/۴ میلی اکسی والان در لیتر، LDH ۵۶۳ U/L (طبیعی ۴۵۹ - ۱۵۵) CPK ۴۲۹ U/L (طبیعی ۱۸۸ - ۳۶) SGOT ۶۵ U/L (طبیعی ۳۳ - ۱۰) در الکتروفورز پروتئین سرم، پروتئین تام ۵/۶ گرم درصد میلی لیتر با آلبومین ۳/۵ و گلوبولین ۲/۱ گرم درصد میلی لیتر بودند. در رادیوگرافی قفسه صدری سایه بزرگ قلب تمام قفسه صدری را پر کرده بود. رادیوگرافی جمجمه بزرگی شدید زین ترکی و خوردگی آنرا نشان میداد، شکل (۱). سن استخوانی ۸ سال نسبت به جدول Greulich W.W.Pyle (۹) بود شکل (۲).

آزمایشات هورمونی به قرار ذیل بودند 100ml $T_4 = 5 \text{mcg/l}$ با روش رادیوایمینواسی (طبیعی ۱۲ - ۴/۵)، $T_3 R.U. = 28\%$ (طبیعی ۲۵ - ۳۵٪) TSH 90 uU/ml (طبیعی ۲ - ۹) $uU/ml = 1300$ پرلاکتین (طبیعی ۲۳۳ - ۹۳) FSH 80 uU/ml (طبیعی ۳/۲ ± ۵/۵) LH ۹/۶ uU/ml (طبیعی ۴ ± ۷/۳) بودند. بیمار تحت درمان، تیروکسین ۰/۱ میلی گرم قرار گرفت. ۲۴ ساعت بعد از بستری شدن وضعیت بیمار بدتر و دچار تنگی نفس شد. فشار خون بیمار سقوط کرد و درمان های انجام شده موثر واقع نشد و بیمار ۴۸ ساعت بعد از بستری فوت نمود. تشخیص بالینی بیمار هیپوتیر-وئیدیسیم طولانی درمان نشده و علت احتمالی مرگ اشکالات تنفسی و قلبی مشابه اغمای میگردمی بود.

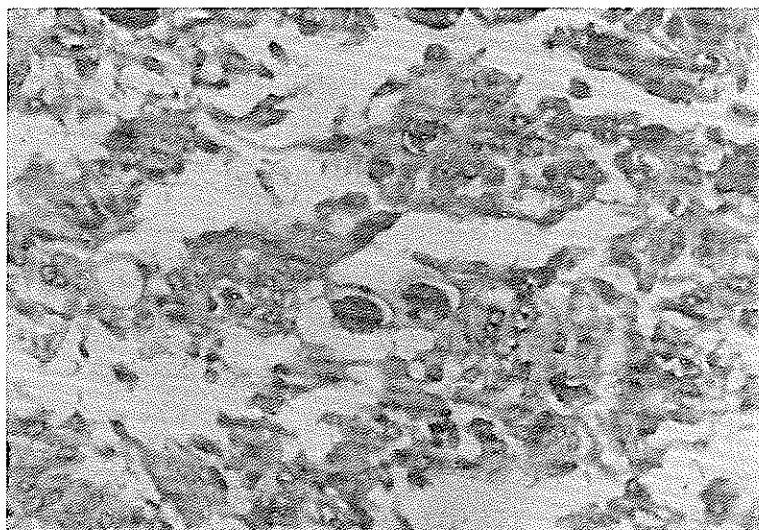
در اتوپسی آسیت فراوان و مایع زیاد در پریکارد مشاهده شد. کلیه ها وضعیت طبیعی داشتند وزن مغز ۱۳۵ گرم بود، تومور هیپوفیز با اندازه های ۶×۳×۲/۵ سانتیمتر زین ترکی را پر کرده بود و وزن آن ۲۰ گرم بود. این تومور در یک سل تورسیک که کف آن صاف شده بود و جدارهای قدامی و خلفی آن خراب شده بود قرار داشت. در برش میکروسکوپی آدنوم: سلول های با سببوتیلایسم روشن مشابه سلول های ترشح کننده تیروتروپ مشاهده شد



شکل ۱: رادیوگرافی مچ دست وانگشتان بیمار اول که عقب افتادگی و توقف رشد استخوانی را در حد سنی ۸ سالگی نشان می دهد



شکل ۲: رادیوگرافی جمجمه بیمار اول - که بزرگی زین ترکی با تخریب زائده های کلینوئید در آن مشاهده می شود



شکل ۳: عکس میکروسکوپی از ضایعه هیپوفیز که در آن سلولها هیپرپلاستیک نوع تیروتروف دارای هسته های وزیکولر یا نوکلئول مشخص و سیتوپلاسم گاهی وزیکوله مشخص است (رنگ آمیزی هماتوکسیلین ائوزین و درشت نمایی $\times 480$)

۵/۵ میلی گرم درصد میلی لیتر (طبیعی ۳-۷) بودند.

آزمایشات هورمونی به قرار ذیل بودند:

$T_4 = 5.4$ mcg درصد میلی لیتر به روش رادیو-

ایمنواسی $T_3 R.U. = 19.2\%$ تست LHRH با تزریق ۱۵۰

میکروگرم LRH سنتتیک و تست TRH با تزریق ۵۰۰ میکروگرم

سنتتیک انجام شد و نتایج به قرار ذیل بودند:

TSH بعد از تزریق TRH در زمان های صفر، نیم

ساعت و یک ساعت و دو ساعت به ترتیب 48.48 uU/ml،

70.59 بود. پرولاکتین به ترتیب 2300.800 uU/ml،

1150.1300 بود.

FSH بعد از تزریق LHR در زمان های صفر، نیم

ساعت و یک ساعت و دو ساعت بعد از تزریق به ترتیب

18.2 ، 20.5 ، 19.1 ، 13.5 uU/ml بود و به ترتیب

13 ، 13 ، 13 ، 11 uU/ml بود.

در رادیوگرافی جمجمه زین تورسیک بزرگ و خوردگی

کلینوئید خلفی مشهود بودند. رادیوگرافی مچ دست طبق

جدول Gluelich W.W. Pyle (۹) سن استخوانی ۱۴

سال را نشان داد. اسکن کامپیوتری مغز تومور هیپوفیز یا

توسعه به قسمت بالای زین ترکی را نشان میداد، بیمار

تحت عمل جراحی قرار گرفت و تومور هیپوفیز که به قسمت

های فوقانی زین ترکی دست اندازی داشت برداشته شد

(تا آنجا که ممکن بود) دربرش میکروسکوپی تومورسلولهای

با سیتوپلاسم روشن که از نظر رنگ آمیزی معمولی کروموفوب

بودند دیده شد. بعد از عمل $T_4 = 2$ mcg/100ml درصد

میلیمتر و $TSH = 72$ uU/ml و $FSH = 50$ uU/ml و

$LH = 11$ uU/ml بودند. بیمار با درمان تیروکسین و کورتون

مرخص گردیدند.

بحث

هنگامی که غدد مترشحه محیطی وابسته به هیپوفیز

دچار کم کاری میگردند امکان دارد هیپوفیز عظم پیدا کند

و حتی تومورال شود. این کیفیت در بیماران دچار

هیپوگنادیسم اولیه (۴۰۱۰) و کم کاری غده فوق کلیه

(۱۱) و یا بعد از برداشتن گونادها با عمل جراحی (۱۲)

و یا پس از آدرنالکتومی (۱۳) دیده شده است و همچنین

در مورد کم کاری توام گونادو تیروئید (۱۴) و در بیماری

شکل (۳) و در رنگ آمیزی خاص جهت جستجوی هورمون ها که باروش ایمونوپراکسیداز با همکاری کلینیک MAYO انجام شد، سلول ها برای هورمون رشد، FSH، LH، ACTH و پرولاکتین منفی بودند و در داخل سلول ها TSH به مقدار فراوان یافت شد.

بیمار دوم: خانم م. س. ۲۰ ساله به علت تاری دید

و سردرد دربخش آندوکراین پذیرفته شد. بیمار موردشناخته

شده هیپوتیروئیدیسم بود که از سن ۵ ماهگی تشخیص بیماری

داده شده و از آن زمان تا موقع بستری شدن تحت درمان

ناقص هورمون تیروئید به میزان $\frac{1}{4}$ مقدار لازم بوده است.

از یکماه پیش کاهش بینائی داشته و از دو هفته پیش دید

بیمار کاملاً "از بین رفته بود - از ۲ الی ۳ هفته پیش سردرد

و حالت تهوع به تابلوی بیماری اضافه شده بود. از ۴ ماه

پیش رگل بیمار قطع شده بود، اخیراً "پرنوشی نیز داشته

است.

در معاینه بیماری بود چاق، پفآلود، با صدای

نسبتاً "کلفت، فشار خون $\frac{100}{70}$ میلیمتر جیوه، تعدادنبض

۷۲ در دقیقه و تعداد تنفس ۲۰ در دقیقه، قد بیمار ۱۵۲

سانتیمتر و وزن بیمار ۶۸ کیلوگرم بود. چشم راست نور و

حرکت انگشت راحس میکرد و چشم چپ فقط نور را حس

میکرد. ته چشم هردو طرف آتروفی عصب باصره را نشان

میداد و سمع ریه و قلب طبیعی بودند. گالاکتوره مشهود بود.

معاینه شکم طبیعی بود. اندامها نسبتاً "کوتاه و سایر معاینات

طبیعی بودند، بیمار با تشخیص هیپوتیروئیدیسم و تومور-

هیپوفیز تحت بررسی قرار گرفت. هموگلوبین $13/3$ گرم

درصد میلیمتر با هماتوکریت ۴۱٪، گلبول سفید 7500 -

با پلی نوکلر ۷۰٪ و لنفوسیت ۲۵٪ و منوسیت ۵٪، آزمایش

ادرار طبیعی با وزن مخصوص 1.036 ، BUN 20 میلی گرم و

قند خون ناشتا 97 میلی گرم درصد میلی لیتر و سدیم 157

و پتاسیم $3/5$ میلی اکی والان در لیتر - کلسیم $9/2$

میلی گرم و فسفر $4/9$ میلی گرم درصد میلی لیتر بودند.

آلکال فسفاتاز 227 uU/L (طبیعی ۹۲-۳۶) $C.P.K$ ،

203 (طبیعی ۱۸۸-۳۶) $SGOT$ 63 u/L (طبیعی ۳۶-۱۰)

57 u/L $SGOT$ (طبیعی ۳۳-۱۰) کلسترول 297 میلی گرم

درصد میلیمتر (طبیعی ۲۵۰-۶۰) وتری گلیسیرید 297

میل گرم درصد میلیمتر (طبیعی ۱۹۰-۱۰) اسید اوریک

کلايين فلتر کيفيت فوق ديده شده است (۱۵). در مورد کم کاری تيروئيد، بزرگي هيپوفيز، بزرگي سل تورسيک و تومور هيپوفيز ديده ميشود بطوريکه در انواع مختلف کم کاری تيروئيد و حتي با زمان هاي نه خيلي طولاني اين پديده رخ ميدهد. کم کاری تيروئيد و بزرگي زين ترکي اولين دفعه توسط Boyce در سال ۱۸۹۲ گزارش شد (۲) از آن به بعد در کم کاری تيروئيد ايديوپاتيک (۷ و ۱۷) آپلازي مادرزادي و تيروئيديت (۱۸) و يا پس از درمان بايد راديواکتيو و عمل جراحی تيروئيد (۱۷ و ۱۸) اين پديده گزارش شده است. اين تومورها ميتوانند زين ترکي را بزرگ کرده (۱۹ و ۲۰) خوردگي کليوئيد خلفي و قدامي و علائم فشار بر کياسمائي بيئائي را ايجاد نمايند (۱۷ و ۲۱) اين تومورها TSH ترشح ميکنند و گاهي اوقات باعث بروز سندروم هائي ميشوند که نشانه ترشح ديگر هورمون هاي هيپوفيزي ميباشند مانند بلوغ زودرس در کودکان (۷) و گالاکتوره در اشخاص بالغ (۶) افزايش ترشح هورمون رشد در جواب به بعضي از تحريکات، که بعد از درمان هيپوتيروئيديسم به حالت طبيعي برميگردد، نيز ديده شده است (۲۲) در موارد سندروم بلوغ زودرس در هيپوتيروئيديسم گرچه علت آنرا به ازدياد ترشح گونادو-تروپين نسبت داده اند ولي تا بحال افزايش ترشح FSH و LH بطور روشن ديده نشده است (۶) ولي شواهدی دال بر افزايش FSH و LH وجود دارد. در یک مورد که گونادوتروپين ادرار اندازه گيري شده بود و افزايش نشان ميداد، بعد از درمان با تيروکسين ميزان آن تا حدودی پائين آمده (۵) در بعضي موارد که حجم تومور آنقدرها زياد نبوده يا اندازه گونادوتروپين ها طبيعي بوده است آزمون LHRH جواب طبيعي ميداده است (۲۴).

در بيمار اول معرفي شده ما ميزان FSH بالاتر از ۸۰ uU/ml بوده است که در حداکثر ميزان، قابل اندازه گيري با سيستم راديو ايمونواسي بود و احتمالاً "اگر سرم رقيق ميشده اندازه هاي بيشتري بدست ميآمد در حالیکه با توجه به توموري که تمام سل تورسيک را اشغال کرده بود انتظار ميرفت FSH و LH در اثر عامل فشاري از حد معمول پائين تر باشد، روش رنگ آميزي ايمونوپراکسيداز که توسط Stenberger و همکاران پيشنهاده شده (۲۵) جهت بررسي

منشاء هورمون ها و وجود آنها در سلول هاي تومورال خيلي مناسب ميباشد. در تومور هيپوفيز بيمار اول که با اين روش رنگ آميزي شده وجود TSH ثابت شده است البته در بعضي از گزارشات رنگ آميزي ايمونوپراکسيداز براي هورمون TSH منفي بوده است (۳) مثبت بودن رنگ آميزي — براي TSH در مورد بيمار ما ميتواند نشان دهنده برطرف شدن اشکالات تکنيکي باشد که در گزارشات قبلي مانع نشان دادن TSH در سلول شده است. البته در تومورهاي توليد کننده TSH که بطور اوليه در هيپوفيز بوجود ميآيد و باعث هيپر-تيروئيديسم ميشوند (که البته جزو علل نادر هيپر تيروئيديسم ميباشد) رنگ آميزي ايمونولوژيک براي TSH مثبت بوده است (۲۶) از اينجا شايد بتوان نتيجه گرفت که علت منفي بودن رنگ آميزي ايمونولوژيک براي TSH در گزارشات قبلي در تومورهاي ثانويه به هيپوتيروئيديسم، ورود بلافاصله TSH توليد شده توسط تومور به خون و دگرانوله شدن سلول ها باشد و اگر بلافاصله قبل از برداشت نمونه تومور هورمون تيروکسين تجويز شده باشد شانس مثبت بودن بيشتري است (۲۷) بيمار اول که رنگ آميزي TSH مثبت بوده چند روز قبل از فوت هورمون تيروکسين دريافت کرده است. وجود پرولاکتين بالا در خون که در هر دو مورد معرفي شده وجود داشته است و در بيمار دوم باعث گالاکتوره نيز شده است، حائز اهميت است. از نظر اتولوژی ميتواند به TRH که در اثر هيپوتيروئيديسم از هيپوتالاموس ترشح شده و محرک مشترک سلول هاي توليد کننده TSH و پرولاکتين ميباشد مربوط باشد و سلول هاي تومورال علاوه بر توليد TSH پرولاکتين هم ترشح کنند. ولي در بيمار ما رنگ آميزي ايمونوپراکسيداز جهت پرولاکتين در سلول هاي تومورال منفي بوده و منشاء پرولاکتين مشخص نبوده است. در مورد FSH که در سرم بيمار بالا بوده است نشانه محکمي که منشاء آن از سلول هاي تومورال باشد در دست نيست. روش رنگ آميزي ايمونوپراکسيداز با FSH منفي بوده است.

تشخيص افتراقي اين تومورها موارد نادر، وجود TSH غير فعال همراه با هيپوتيروئيديسم است. در اين موارد TSH غير فعال در محيط به علت عدم تاثير در تيروئيد، باعث هيپوتيروئيديسم ميشود و از طرف ديگر به علت عدم

هیپوتالامیک است، بیمار ضمن اینکه هیپوتیروئیدیسم ثانویه دارد ولی TSH خون بالاست و تست تحریکی با TSH شکالی را در تیروئید نشان نمیدهد (۲۹) البته این بیماران شدیداً هیپوتیروئید میشوند.

از نظر درمان مشی این تومورها با تومورهای دیگر هیپوفیز فرق دارد، اولاً "به رادیوتراپی جواب مساعد نمی‌دهند (۲۹) و ثانیاً "جواب خوبی به درمان تیروکسین دارند بطوریکه گزارشات متعدد درباره کوچک شدن زین‌ترکی (۱۷) از بین رفتن علائم فشاری و برطرف شدن همی آتوپسی (۳۱) و توقف بلوغ زودرس و کوچک شدن زین‌ترکی وجود دارد.

وجود مکانیسم فیدبک منفی در هیپوفیز باعث هیپرتروفی و تومورال شدن هیپوفیز میگردد. در این بیماران تیروئید سالم است و با تزریق طبیعی جذب ید و میزان سنتز هورمون تیروئید افزایش مییابد (۲۸) مورد نادر دیگر بیماری بوده که TSH و FSH و ACTH غیر فعال داشته که با همین مکانیسم باعث ایجاد تومور هیپوفیز شده است (۱۴). در بیمار اول ما چون تست TSH انجام نشده از نظر تنوریک ترشح TSH غیر فعال را نمیتوان رد کرد. ولی از نظر بالینی سابقه و علائم کرتنیسم مادرزادی و اینکه موارد TSH غیر فعال خیلی نادر بوده و در سنین بالاتری دیده میشود بیماری اخیر بعید به نظر میرسد. از موارد دیگر هیپوتیروئیدیسم با TSH بالا موارد هیپوتیروئیدیسم با منشاء

REFERENCES

- 1- Patel, V.C., and Kilpatrick. J.A.: Pituitary enlargement with longstanding myxoedema, New Zealand M.J. 70:21-23, 1969.
- 2- Boyce R., Beadles CF: Enlargement of the hypophysis cerebri in myxoedema: with remarks upon hypertrophy of the hypophysis, associated with changes in the thyroid body. J. Pathol. Bacteriol. 1:223-239, 1892.
- 3- Kats M.S. Gregerman R.I. Horvath E., Kovacs K. Ezrin C.; Thyrotroph cell adenoma of the hyman pituitary gland associated with primary hypothyroidism: Clinical and morphological features, Acta Endocrinologica, 95:41-48, 1980.
- 4- Bower BF: Pituitary enlargement secondary to untreated primary hypogonadism. Ann Intern Med. 69:107-109, 1968.
- 5- Balsam, A., Oppenheimer J.H., Pituitary Tumor with Primary Hypothyroidism, N.Y., State Journal of Medicine, 1737-41, 1975.
- 6- Bergstrand CG: A case of hypothyroidism with signs of precocious sexual development. Acta Endocrinol 20:338-342, 1955.
- 7- Van wyck JJ, Grumbach MM: Syndrome of precocius menstruation and galactorrhea in juvenile hypothyroidism: An example of hormonal overlap in pituitary feedback. J. Pediatr. 57:416-435, 1960.
- 8- Hancoch KW, Stitch SR, Chapman C, Precocious puberty associated with primary hypothyroidism in a mongol girl Clin. Endocrinol (Oxf.) 11:611-618, 1979.
- 9- Greulich WW. Pyle SL: Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. Stanford, Calif, Stanford University Press, 1959.

- 10-Russfield AB, Reiner L., Klaus H: The endocrine significance of hypophyseal tumors in man. Am. J. Pathol. 32: 1055-1075, 1956.
- 11-Lolyd CW: Central nervous system regulation of endocrine function in the human. Advances in Neuroendocrinology. Edited by AV Nalbandov. Urbana, III, University of Illinois Press, Page. 460-500, 1963.
- 12-Caughey JE: The aetiology of pituitary tumors: The role of hypogonadism and hypothyroidism. Aust. Ann. Med. 6:93-97, 1957.
- 13-Nelson DH, Meakin JW, Thorn GW: ACTH-producing pituitary tumors following adrenalectomy for Cushing's syndrome. Ann Intern Med. 52: 560-569, 1960.
- 14-Gordon SJ, Moses AM: Multiple endocrine organ refractoriness to trophic hormone stimulation. A patient with an enlarged sella turcica and increased FSH secretion. Ann Intern Med. 63:313-316, 1965.
- 15-Drury MI, O'Loughlin S. Sweeney EC: Coexisting Klinefelter's syndrome and primary hypothyroidism with an enlarged pituitary fossa. Ir. J. Med. Sci. 141: 19-24, 1972.
- 16- Tolis G., Bird C, Bertrand G., McKenzie JM, Ezrin C.: pituitary hyperthyroidism: case report and review of the literature. Am. J. Med. 64:177-181, 1978.
- 17- Caughey JE, Lester MJ: Hypothyroidism and pituitary tumors NZ Med. J. 60: 486-489, 1961.
- 18- Russfield AB: Histology of the human hypophysis in thyroid diseases-hypothyroidism, hyperthyroidism, and cancer, J. Clin. Endocrinol Metab 15:1393-1408, 1955.
- 19- Langerson, L., Lefebvre, L., Giard, P., and Braq, E.: Tumeur basophile de l'hypophyse a expression clinique de myxoedeme terminee dans le coma, J.Sc. med. Lille 63: 152, 1945.
- 20- Zondek, H.: Diseases of the Endocrine Glands, London, Edward Arnold and Company, 1945.
- 21- Melnyk, C.S., and Greer, M.: Functional pituitary tumor in an adult possibly secondary to longstanding myxedema, J. Clin. Endocrinol. 25: 761, 1965.
- 22- Iwatsubo H., et al.: Human growth hormone secretion in primary hypothyroidism before and after treatment. J.Clin. Endocrinol 27:1751-1754, 1967.
- 23- Hamiltorn CR Jr., Adams LC, Maloof F.: Hyperthyroidism due to thyrotropin-producing pituitary chromophobe adenoma. N Engl. J Med 283:1077-1080, 1970.
- 24- Keye W.R., Yuen H.B., Knopf R.F., Jaffe RB.: Amenorrhea, Hyperprolactinemia, and pituitary enlargement secondary to primary hyperthyroidism. Obstet & Gynecol.: 48: 697-702, 1976.

- 25- Sternberger LA, Hardy PH Jr., Cuculis, JJ, Meyer HG: The unlabeled antibody enzyme method of immunohistochemistry: preparation and properties of soluble antigen-antibody complex (horseradish peroxidase-antihorseradish peroxidase) and its use in identification of spirochetes. J. Histochem Cytochem 18:315-334, 1970.
- 26- Gharib H., Carpenter PC, Scheithauer BW., Service FJ.: The Spectrum of Inappropriate Pituitary Thyrotropin Secretion Associated with Hyperthyroidism, Mayo Clin. Proc. 57: 556-563, 1982.
- 27- Furth J., Moy P.: Thyrotropic Tumor Syndrome. Arch Pathol. 96:217-226, 1973.
- 28- Dickstein G., Bargilal D. Hypothyroidism Secondary to Biologically Inactive Thyroid-Stimulating-Hormone Secretion by a Pituitary Chromophobe Adenoma Arch. Intern Med., Vol. 142:1544, 1982.
- 29- Peterson VB. Mc Gregor AM, Belshety et al secretion of thyrotropin with impaired biological activity in patients with hypothalamic, Pituitary disease. Clinical Endocrinology, 8:397-402, 1978.
- 30- Lawrence AM, Wilber JF, Hagen TC.: The Pituitary and Primary Hypothyroidism, Arch Intern. Med; 182: 327-334; 1973.
- 31- Skanse, B., and Aren, A.: Disappearance of Bitemporal hemianopsia following correction of myxedema in a case of a chromophobe pituitary tumor, Acta Endocrinol. 23: 289, 1956.