

INSUFFISANCE THYRÉOTROPE 116

DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

Orsalia ALEXOPOULOU et Dominique MAITER

L'insuffisance thyroïdienne, encore appelée hypothyroïdie (d'origine) centrale, est caractérisée par une déficience en hormones thyroïdiennes secondaire à une affection hypothalamique, hypophysaire ou mixte conduisant à une insuffisance sécrétoire en thyrotropine (TSH). Alors que l'hypothyroïdie primaire est fréquente, survenant chez environ 1 % des individus, l'insuffisance thyroïdienne est considérée classiquement comme très rare, avec une prévalence estimée à 1 habitant sur 80 000 à 120 000 [15, 20, 27, 42]. Elle est cependant largement sous-estimée et peut rester longtemps méconnue en raison de certaines difficultés diagnostiques. La symptomatologie est souvent moins marquée que dans l'hypothyroïdie primaire et peut être modifiée par la présence fréquente d'autres déficits hormonaux hypophysaires. De plus, la seule détermination de la concentration sérique en TSH ne permet pas de faire le diagnostic [27, 42]. Dans ce chapitre seront revues les principales causes de l'insuffisance thyroïdienne, les éléments contribuant à son diagnostic, ainsi que les principes de son traitement.

Étiologie

Dans la majorité des cas, l'insuffisance en TSH s'inscrit dans un contexte plus général d'insuffisance hypophysaire globale, dont les causes, bien connues, sont reprises dans le tableau 116-I et dans le chapitre 113. Une tumeur de la région sellaire ou périsellaire – le plus souvent un macroadénome hypophysaire – peut induire une insuffisance en TSH par compression/lésion directe des cellules thyroïdiques, par compression de la tige pituitaire et/ou de l'hypothalamus, ce qui entrave la stimulation hypophysaire par la thyroïdolibérine (TRH) hypothalamique, ou plus rarement par nécrose hémorragique ou ischémique de toute l'hypophyse antérieure [40].

Tableau 116-I Principales causes d'insuffisance thyroïdienne.

<i>Isolées (rares)</i>
Mutation du gène du récepteur de la TRH
Mutation du gène de la sous-unité β de la TSH
Traitement par un agoniste sélectif du récepteur de l'acide rétinolique
Idiopathique (auto-immune ?)
<i>Associées à d'autres déficits hormonaux hypophysaires (fréquentes)</i>
Tumeurs sellaires et périsellaires (adénome hypophysaire, craniopharyngiome, kyste, méningiome, métastases, etc.) et leur traitement (neurochirurgie, radiothérapie)
Lésions infiltratives et inflammatoires (granulomateuses, lymphocytaires, etc.)
Lésions vasculaires (syndrome de Sheehan, apoplexie hypophysaire)
Irradiation crânienne ou faciale antérieure pour cancer
Traumatisme cérébral ou de la base du cou
Hypopituitarisme congénital (hypoxie néonatale, accouchement en siège)
Hypopituitarisme génétique (mutation des gènes <i>POU1F1</i> , <i>PROT1</i> , <i>HEXS1</i> , <i>LHX3</i> et 4)
Infections (tuberculose, syphilis, etc.)

La radiothérapie, conventionnelle ou stéréotaxique, fractionnée ou non, est encore couramment utilisée dans le traitement de ces tumeurs de la région sellaire, notamment pour prévenir une récurrence ou une progression tumorale [22]. Elle entraîne une insuffisance hypophysaire multiple chez plus de 50 % des patients après 5 à 10 ans, par atteinte hypothalamique prédominante [9, 22, 38]. La sécrétion de TSH est réputée relativement radio-résistante, ne s'abaissant qu'après les sécrétions d'hormone de croissance (GH) et de gonadotrophines (*luteinizing hormone* [LH] et *follicle-stimulating hormone* [FSH]) [21]. Il est probable cependant que l'insuffisance thyroïdienne se développe beaucoup plus précocement, parfois même en premier lieu, mais qu'elle reste longtemps méconnue à cause des difficultés de son diagnostic (*voir plus loin*) [32, 33]. La radiothérapie externe des tumeurs de l'axe cérébro-spinal et de la région cervicale peut également être responsable d'une hypothyroïdie centrale. Celle-ci a été observée chez 20-50 % des patients irradiés pour une tumeur nasopharyngée et chez 6-65 % des patients irradiés pour une tumeur cérébrale [40]. Les autres causes d'insuffisance hypothalamo-hypophysaire (lésions infiltratives et granulomateuses, infectieuses, traumatiques, vasculaires, insuffisances congénitales et génétiques) sont revues au chapitre 113. Plus récemment, plusieurs études ont montré la survenue d'une hypophysite – et d'une insuffisance en TSH – consécutive au traitement par ipilimumab, un anticorps monoclonal bloquant l'antigène lymphocytaire CD28, un inhibiteur de la voie de signalisation CTLA4, chez des patients avec mélanome métastatique [39].

L'insuffisance *isolée* en TSH est exceptionnelle (*voir* tableau 116-I). Elle peut être d'origine génétique, liée à une mutation bi-allélique inactivatrice du gène du récepteur de la TRH [8] ou du gène codant la sous-unité β de la TSH [6, 25]. Elle peut aussi être secondaire à un traitement par bexarotène, un agoniste sélectif du récepteur X aux rétinoïdes, proposé dans le traitement de certains lymphomes [34], ou idiopathique et, dans ce cas, parfois associée à une selle turcique vide et/ou à la présence d'anticorps anti-hypophyse [13, 41].

Symptômes et signes cliniques

La sémiologie clinique est celle de toute hypothyroïdie en général [20, 24] : fatigue et ralentissement de la vivacité, des fonctions cognitives et du flux verbal, frilosité et intolérance au froid, constipation, bradycardie, sécheresse cutanée et troubles des phanères, tendance à la prise pondérale, surtout chez les patients adultes, retard ou arrêt de croissance et retard pubertaire chez les enfants et adolescents, myalgies, crampes musculaires et paresthésies, troubles du cycle menstruel chez la femme préménopausée. Ces symptômes sont souvent peu marqués et d'installation très progressive, ce qui retarde éventuellement le diagnostic. Des œdèmes, un faciès bouffi ou un gonflement de la langue, caractéristiques du myxoœdème sévère, sont très rarement présents en cas d'hypothyroïdie centrale et il n'y a habituellement pas de goitre. En règle générale, les symptômes d'une hypothyroïdie centrale sont moins sévères que ceux observés dans une hypothyroïdie primaire complète, et les hypothyroïdies centrales acquises sont moins symptomatiques que les hypothyroïdies centrales congénitales [20].

2 HYPOPHYSE

De plus, d'autres symptômes peuvent coexister et modifier le tableau clinique. Ceux-ci sont soit liés à la pathologie sous-jacente (céphalées, troubles visuels, etc.), soit secondaires à d'autres déficits hormonaux hypophysaires (ex : anorexie et amaigrissement en cas d'insuffisance corticotrope associée) ou encore à une sécrétion hormonale excessive par un adénome hypophysaire (ex : sudations profuses et gonflement des extrémités en cas d'acromégalie associée).

Diagnostic

Comme nous l'avons vu, la clinique de l'hypothyroïdie centrale est souvent trompeuse et en retard sur les anomalies biologiques. Le diagnostic d'insuffisance thyroïdienne doit donc être suspecté devant toute pathologie hypothalamo-hypophysaire connue, probable ou même simplement possible

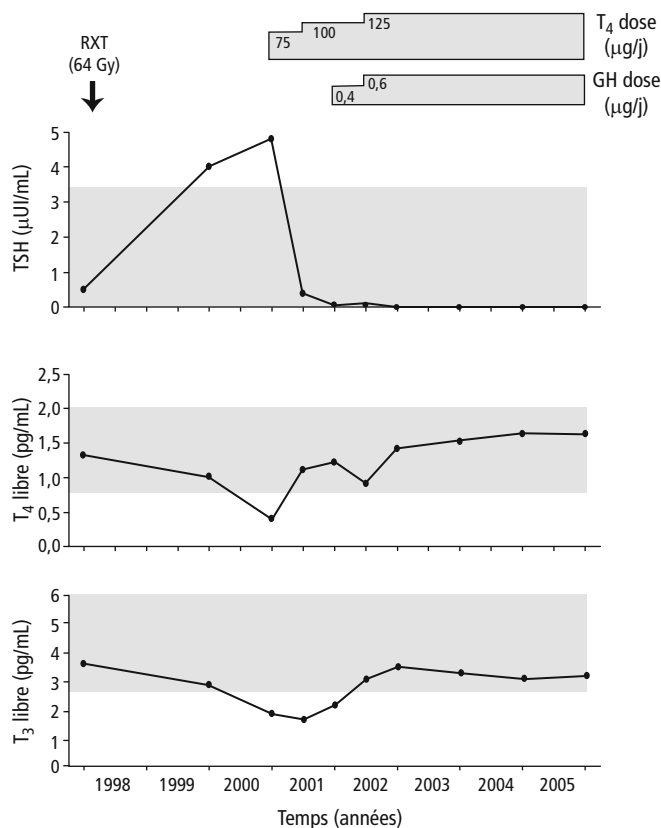


Figure 116-1 Exemple représentatif d'une patiente ayant développé une insuffisance thyroïdienne après radiothérapie. Cette patiente, née en 1961, a été irradiée en janvier 1998 pour un méningiome inopérable à développement para et suprasellaire (dose de 54 Gy administrée en 26 fractions sur la région hypothalamo-hypophysaire). Le diagnostic d'insuffisance en thyrotropine (TSH) a été posé en décembre 2000 sur la base d'une concentration très basse en T_4 libre et d'une TSH peu élevée. Au même moment, le bilan endocrinien a aussi révélé une hyperprolactinémie modérée et une insuffisance des fonctions somatotrope, gonadotrope et corticotrope. Un traitement par la L-thyroxine a été débuté à ce moment, à doses progressivement croissantes jusqu'à 100 μg/j, permettant une normalisation de la T_4 libre avec suppression complète de la TSH. L'instauration d'un traitement par hormone de croissance (GH) en novembre 2001 a rapidement induit une augmentation des concentrations de T_3 libre, au prix d'une baisse des concentrations de T_4 libre, nécessitant une majoration de la dose de L-thyroxine de 25 %. Le retour des valeurs des hormones thyroïdiennes à celles observées avant l'irradiation nécessite donc l'administration conjointe de thyroxine et de GH.

(par exemple après neurochirurgie hypophysaire, irradiation crânienne ou traumatisme cérébral). En l'absence d'indicateur suffisamment fiable de l'activité périphérique des hormones thyroïdiennes [10, 37], le diagnostic repose essentiellement sur les analyses biologiques hormonales, le plus souvent sur l'observation conjointe d'une concentration abaissée de la T_4 libre (ou de l'index de T_4 libre) et d'une concentration abaissée, normale ou peu élevée de TSH, dans un contexte clinique compatible avec la présence d'une insuffisance hypophysaire. À titre d'exemple, la figure 116-1 montre l'évolution des paramètres hormonaux thyroïdiens (TSH, T_4 libre, T_3 libre) chez une patiente irradiée en janvier 1998 pour un méningiome para et intrasellaire, et chez qui le diagnostic d'insuffisance en TSH a été posé en décembre 2000. Il a également été proposé que les programmes de dépistage néonatal incorporent le dosage de la T_4 libre en vue de diagnostiquer rapidement une hypothyroïdie centrale congénitale et éviter ainsi l'apparition des anomalies neurologiques [6]. Le rapport coût/bénéfice d'une telle recommandation n'est toutefois pas établi.

Dosage de T_4 libre

C'est le meilleur marqueur biologique de la fonction thyroïdienne résiduelle en cas d'insuffisance thyroïdienne [2, 10, 33]. Sa concentration est diminuée chez 70 à 80 % des patients au moment du diagnostic.

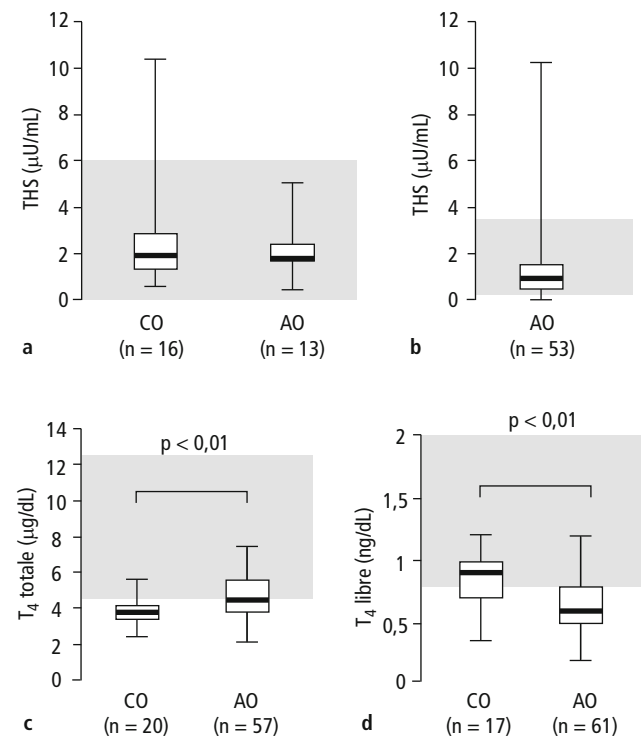


Figure 116-2 Concentrations sériques en thyrotropine (TSH) (a : avant 1989 ; b : après janvier 1989), en T_4 totale (c) et en T_4 libre (d) au moment du diagnostic dans une population de 85 patients porteurs d'une insuffisance thyroïdienne démontrée, séparés selon que leur affection a débuté durant l'enfance (*childhood onset* [CO]) ou après l'âge de 18 ans (*adulthood onset* [AO]). (D'après [2], avec autorisation.) Les données sont représentées sous la forme de box plots montrant la médiane, l'intervalle interquartile (percentiles 25 et 75) et les valeurs extrêmes. Les zones grises représentent l'intervalle des valeurs normales pour la variable considérée. En ce qui concerne la TSH, les valeurs normales et de détection varient entre a (radio-immunoessai utilisé avant 1989 ; limite de détection : 0,5 μUI/mL ; normale < 6 μUI/mL) et b (dosage immunoradiométrique introduit en janvier 1989 ; limite de détection : 0,05 μUI/mL ; normale : 0,2-3,5 μUI/mL).

Toutefois, les concentrations de T_4 L peuvent se situer dans le tertile inférieur des valeurs normales chez une proportion significative de patients, surtout ceux avec insuffisance hypophysaire à début infantile (Figure 116-2d) [2]. De telles concentrations en T_4 L sont de fait compatibles avec un état hypothyroïdien, comme démontré dans l'hypothyroïdie primaire ou dans une population de jeunes adultes traités par irradiation cérébrale pour cancer durant l'enfance [32].

Dans ces cas de diagnostic moins évident, l'observation d'une diminution des concentrations de T_4 L de plus de 20 % au cours du temps peut également constituer un critère diagnostique d'hypothyroïdie centrale [2, 32] car la variabilité intra-individuelle des concentrations de T_4 L au cours du temps ne dépasse pas habituellement 10 % dans la population normale [3].

Dosage de la TSH

La détermination des concentrations sériques de la TSH est le plus souvent normale dans l'insuffisance thyroïdienne (Figures 116-2a et 116-2b) [2, 10, 26], et cela est confirmé par la préservation d'une dynamique sécrétoire normale de l'hormone durant la journée [33]. Seuls 10 à 20 % des patients avec une insuffisance thyroïdienne démontrée ont une TSH inférieure à la normale [2, 10]. Paradoxalement, dans un autre sous-groupe représentant environ 10 % des patients, la TSH peut même être légèrement augmentée [2, 10, 26]. Cette augmentation des concentrations de TSH est probablement liée à plusieurs facteurs agissant de concert : une atteinte hypothalamique prédominante avec persistance d'une sécrétion hypophysaire résiduelle de l'hormone, une diminution de la bioactivité de la TSH en raison d'anomalies de la glycosylation de la molécule (alors que l'immunoréactivité est intacte) [5, 26] et une sensibilisation potentielle de l'axe thyroïdienne au rétrocontrôle exercé par les hormones thyroïdiennes périphériques (voir chapitre 110). Ce dernier phénomène pourrait expliquer pourquoi une faible dose de thyroxine entraîne rapidement une suppression de la TSH en cas d'hypothyroïdie centrale.

Le calcul d'un **index de la TSH** (TSH ajustée pour la T_4 L) corrige la valeur de TSH en fonction de l'influence de la suppression physiologique exercée par la T_4 L [15, 18]. Cet index peut être calculé selon la formule : $\text{Index TSH} = \log \text{TSH (mUI/L)} + 0,1345 \cdot T_4\text{L (pmol/L)}$ et a été proposé comme marqueur utile dans le diagnostic de l'hypothyroïdie centrale [18].

Profil sécrétoire de la TSH et test de stimulation par la TRH

L'absence d'augmentation normale de l'amplitude des pics sécrétoires de la TSH en début de nuit est une caractéristique fondamentale de l'insuffisance thyroïdienne et probablement le meilleur test diagnostique [30, 33, 41]. Ce test est cependant peu pratique à réaliser en clinique courante, ce qui limite fortement son utilisation comme outil diagnostique de base.

Le test de stimulation par la TRH n'est pas très utile pour affirmer le diagnostic d'hypothyroïdie centrale [27, 30]. Il a été surtout proposé pour établir le diagnostic différentiel entre une atteinte hypothalamique et une atteinte hypophysaire [24, 27, 40, 41] : une réponse ample et retardée en TSH, avec un maximum atteint 60 à 90 minutes (plutôt que 30 minutes) après l'injection de TRH, est assez caractéristique – mais non spécifique – d'une lésion hypothalamique. En pratique, cette distinction reste difficile, de nombreuses insuffisances hormonales ont une cause mixte, et le traitement et le suivi des patients ne sont de toute façon pas affectés par ce critère.

Autres dosages hormonaux

Les autres paramètres hormonaux thyroïdiens sont généralement moins utiles au diagnostic que la T_4 L et ils peuvent être normaux dans un nombre significatif de cas [2, 10]. Ainsi, dans une population de

85 patients avec une insuffisance démontrée en TSH, les concentrations de T_4 totale, T_3 totale et T_3 L au moment du diagnostic étaient normales dans 38, 46 et 44 % des cas, respectivement [2]. La seule exception pourrait être les jeunes patients avec insuffisance hypophysaire infantile, chez qui la détermination de la T_4 totale paraît supérieure à celle de la T_4 L pour le diagnostic d'hypothyroïdie (Figure 116-2c).

Marqueurs périphériques

Malheureusement, dans l'hypothyroïdie d'origine centrale, il n'existe pas de bon marqueur permettant d'évaluer de manière fiable et reproductible l'activité périphérique globale des hormones thyroïdiennes (comme la TSH dans l'hypothyroïdie primaire). Les dosages de cholestérol total, de créatine-phosphokinase (CPK), ou de la SHBG (*sex hormone-binding globulin*) ont été proposés comme marqueurs de dysthyroïdie primaire [37], mais ces mêmes paramètres sont peu utiles au diagnostic d'hypothyroïdie centrale chez un individu [10].

Traitement

Adaptation du traitement par L-thyroxine

Le principe du traitement est simple puisqu'il consiste à administrer de la L-thyroxine, à des doses similaires à celles données dans l'hypothyroïdie primaire, soit de l'ordre de $1,5 \pm 0,3 \mu\text{g/kg/j}$, le matin à jeun. Ces doses sont légèrement plus élevées chez les patients jeunes [10], chez ceux dont l'insuffisance en TSH a débuté pendant l'enfance, et chez les patients avec un plus grand nombre d'autres déficits hormonaux [2, 10].

La titration du traitement est plus difficile que dans l'hypothyroïdie primaire car la concentration de TSH ne peut pas être utilisée ici comme paramètre pour ajuster la dose d'hormones thyroïdiennes. Sa concentration est en effet systématiquement basse sous traitement adéquat par thyroxine : elle est inférieure à $0,2 \mu\text{UI/mL}$ chez la majorité des patients dont les concentrations en T_4 L sont normalisées [2, 9, 37]. Il faut donc se baser surtout sur l'évaluation clinique des patients et sur la concentration en T_4 L. Celle-ci est en effet également le meilleur marqueur biologique de suivi du traitement hormonal substitutif [2, 7, 23, 35].

Cette concentration de T_4 L doit se situer idéalement dans la moitié supérieure de l'intervalle normal pour éviter un sous-dosage en hormones thyroïdiennes [2, 7, 11, 23, 31]. Il faut en effet tenir compte de l'absence de production thyroïdienne directe de T_3 (qui contribue pour 20 % des concentrations circulantes en T_3) et d'une diminution de la conversion périphérique de T_4 en T_3 en cas d'insuffisance hypophysaire. Ces deux effets contribuent donc à une diminution des concentrations circulantes de T_3 , sans possibilité de compensation par un axe thyroïdienne défaillant [11]. Il a d'ailleurs été démontré, chez des enfants avec hypothyroïdie centrale et retard de croissance, qu'il est nécessaire d'obtenir des concentrations sériques de T_4 L proches du tertile supérieur de l'intervalle normal pour accélérer la vitesse de croissance de manière significative [31]. L'expérience clinique montre cependant que pour diverses raisons, une proportion importante de patients avec insuffisance hypophysaire restent sous-dosés en thyroxine pendant de nombreuses années [2, 19].

Notons qu'un traitement combinant la L-thyroxine et de très faibles doses de T_3 chez des patients avec insuffisance thyroïdienne n'a pas démontré de supériorité par rapport à un traitement classique avec la L-thyroxine en monothérapie [36]. Par ailleurs, rappelons que la L-thyroxine en monothérapie est proposée comme le traitement de choix de l'hypothyroïdie primaire clinique indépendamment de l'étiologie [14].

4 HYPOPHYSE

Influence des autres traitements hormonaux

La plupart des patients traités pour insuffisance thyroïdienne ont une insuffisance hormonale multiple et reçoivent donc – ou sont susceptibles de recevoir – d'autres traitements hormonaux. Si les glucocorticoïdes (hydrocortisone) et les androgènes (testostérone) ne semblent pas avoir d'impact notable sur la dose de L-thyroxine, il n'en va pas de même pour les œstrogènes et l'hormone de croissance qui augmentent les besoins exogènes en T_4 .

Traitement combiné par thyroxine et œstrogènes

De même que dans l'hypothyroïdie primaire [4], les femmes avec insuffisance hypophysaire qui sont traitées par œstrogènes ou œstrogéno-progestatifs ont besoin d'une dose plus élevée de thyroxine, d'environ 25 %, pour maintenir le même profil hormonal thyroïdien que les femmes non substituées [2]. Le mécanisme explicatif en est probablement, sous œstrogènes, l'augmentation des concentrations circulantes de la protéine porteuse, la TBG (*thyroxine-binding globulin*), liée à une augmentation de sa synthèse et à une diminution de sa clairance par sialylation exagérée au niveau hépatique [1]. Cette augmentation de la TBG conduit à une augmentation des hormones totales et à une diminution des hormones libres qui ne peut être compensée par un axe thyroïdienne déficient mais bien par une augmentation de la dose de T_4 exogène.

Traitement combiné par thyroxine et hormone de croissance

L'administration de GH induit la conversion périphérique de T_4 en T_3 par stimulation de la 5'-désiodinase [17, 29], et peut aussi faire baisser les concentrations de TSH via une majoration du tonus somatostatinerigique central [16]. L'instauration d'un traitement par GH, en faisant chuter la concentration de T_4L , peut dès lors aggraver ou même révéler une insuffisance thyroïdienne passée jusque-là inaperçue [12, 28]. Une majoration des doses de thyroxine, de l'ordre de 25 % à nouveau, est donc généralement nécessaire sous traitement par GH [2]. Ce point est également bien illustré par notre exemple clinique (*voir figure 116-1*) : après instauration du traitement par GH en novembre 2001, la concentration sérique de T_4L rechute à la limite inférieure de la normale alors que celle de T_3L augmente et se normalise. Une majoration ultérieure de la dose de thyroxine de 100 à 125 µg/j permet le retour définitif des hormones thyroïdiennes libres à des valeurs normales, similaires à celles observées avant irradiation.

Enfin, il ne faut pas oublier qu'en augmentant le métabolisme en général, et celui des stéroïdes en particulier, l'administration de thyroxine majore les besoins en glucocorticoïdes. Un traitement adéquat par hydrocortisone doit donc être instauré avant et maintenu pendant le traitement par hormone thyroïdienne chez les patients porteurs d'une insuffisance corticotrope et thyroïdienne combinée.

Conclusion

L'insuffisance thyroïdienne est certainement beaucoup moins fréquente que l'hypothyroïdie primaire, mais elle est probablement largement sous-estimée et diagnostiquée tardivement. Il faut la rechercher systématiquement dans toute situation compatible avec le développement d'une insuffisance hypophysaire (tumeur sellaire ou péricellulaire, neurochirurgie, antécédents d'irradiation crânienne, traumatisme cérébral, etc.), d'autant plus si d'autres insuffisances hypophysaires sont présentes.

La clinique est celle de l'hypothyroïdie en général mais les symptômes sont plus insidieux, et d'autres symptômes peuvent coexister et modifier le tableau clinique, en rapport avec la pathologie sous-jacente ou la présence d'un hypo ou d'un hyperfonctionnement hypophysaire. Le diag-

nostic de l'hypothyroïdie d'origine centrale est biologique et repose sur l'observation conjointe d'une concentration abaissée ou normale basse (dans le tertile inférieur) de la T_4L et d'une concentration abaissée, normale ou peu élevée en TSH, dans un contexte clinique compatible avec la présence d'une insuffisance hypophysaire. Dans certains cas difficiles, l'observation d'une diminution de plus de 20 % des concentrations de T_4L au cours du temps, ou la réalisation de dosages sériés de TSH pour mettre en évidence une suppression de son pic sécrétoire nocturne peuvent aussi contribuer au diagnostic de l'insuffisance thyroïdienne.

Le traitement consiste en l'administration de L-thyroxine, à des doses similaires à celles données dans l'hypothyroïdie primaire (1,5 µg/kg/j en moyenne), en se basant sur l'évolution clinique du patient et sur la concentration de T_4L qui doit se situer idéalement dans la moitié supérieure de l'intervalle normal pour éviter un sous-dosage en hormones thyroïdiennes. L'administration d'œstrogènes ou d'œstrogéno-progestatifs ainsi que celle d'hormone de croissance augmentent les besoins exogènes en T_4 . Une majoration des doses de thyroxine, de l'ordre de 25 %, est donc généralement nécessaire chez les patients débutant un traitement par œstrogènes ou par GH, de façon à maintenir les hormones thyroïdiennes libres dans la zone cible.



BIBLIOGRAPHIE

1. AIN KB, et al. J Clin Endocrinol Metab. 1987;65:689-96.
2. ALEXOPOULOU O, et al. Eur J Endocrinol. 2004;150:1-8.
3. ANDERSEN S, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:1068-72.
4. ARAFAH BM. N Engl J Med. 2001;344:1743-9.
5. BECK-PECCOZ P, et al. N Engl J Med. 1985;312:1085-90.
6. BONOMI M, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:1600-6.
7. CARROZZA V, et al. Pharmacotherapy. 1999;19:349-55.
8. COLLU R, et al. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82:1561-5.
9. DARZY KH, et al. In: Kleinberg DL, et al. Central and peripheral mechanisms in pituitary disease. Bristol: Bioscientifica; 2002. p. 51-69.
10. FERRETTI E, et al. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:924-9.
11. FISH LH, et al. N Engl J Med. 1987;316:764-70.
12. GIAVOLI C, et al. Clin Endocrinol. 2003;59:806-10.
13. GHARIB H, et al. Am J Med. 1987;83:171-4.
14. GROZINSKY-GLASBERG S, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:2592-9.
15. GRUNENWALD S, et al. Pituitary. 2015;18:169-75.
16. GRUNFELD C, et al. J Clin Endocrinol Metab. 1988;67:1111-4.
17. JORGENSEN JO, et al. Clin Endocrinol. 1994;41:609-14.
18. JOSTEL A, et al. Clin Endocrinol. 2009;71:529-34.
19. KOULOURI O, et al. Clin Endocrinol. 2011;74 : 744-9.
20. LANIA A, et al. Pituitary. 2008;11, 181-6.
21. LITTLE MD, et al. Q J Med. 1989;70:145-60.
22. LOEFFLER JS, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:1992-2003.
23. MANDEL S, et al. Ann Intern Med. 1993;119:492-502.
24. MARTINO E, et al. In: Braverman E, et al. Werner and Ingbar's the thyroid, 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996. p. 779-91.
25. MEDEIROS-NETO G, et al. J Clin Invest. 1996;97:1250-6.
26. PERSANI L, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:3631-5.
27. PERSANI L, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:3068-78.
28. PORRETTI S, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:2042-5.
29. PORTES ES, et al. Clin Endocrinol. 2000;53:183-9.
30. ROSE SR, et al. J Clin Endocrinol Metab. 1990;70:1750-5.
31. ROSE S. Pediatr Res. 1995;38:967-73.
32. ROSE SR, et al. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:4472-9.
33. ROSE SR. Trends Endocrinol Metab. 2001;12:97-104.
34. SHERMAN SI, et al. N Engl J Med. 1999;340:1075-9.
35. SHIMON I, et al. Thyroid. 2002;12:823-7.
36. SLAWIK M, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:4115-22.
37. SMALLRIDGE RC. In: Braverman LE, et al. The thyroid. 7th ed. Philadelphia: Lippincott; 1996. p. 397-405.
38. SNYDER PJ, et al. Am J Med. 1986;81:457-62.
39. TORINO F, et al. Oncologist. 2012;17:525-35.
40. YAMADA M, et al. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2008;4:683-94.
41. YAMAKITA N, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:1054-60.
42. WARDLE C, et al. Lancet. 2001;357:1013-4.

