

بررسی موارد بیماری CASE REPORTS

اثر هورمون تیروئید (T_4, T_3) ، بروموکریپتین و Triac[®] روی ترشح نامتناسب TSH

دکتر حسین اسدیان*

خلاصه

ترشح زیاد و نامتناسب TSH در یک زن ۳۴ ساله بررسی شد . این بیمار قبلاً " به علت پرکاری تیروئید تحت درمان طبی بوده است و تشخیص کنونی براساس بالا بودن میزان TSH و T_4 آزاد داده شد . پاسخ TSH به TRH بسیار بالا (حداکثر آن ۲۴۰ میکرومول در لیتر) بود . میزان آلبومین ، پره آلبومین و گلوبولین وابسته به تیروکسین (TBG) طبیعی بود . دون واحد آلفا و سی تی اسکن غده هیپوفیز ناهنجاری نشان نمی داد . علی‌رغم علائم بالینی پرکاری تیروئید ، عمل هورمون تیروئید در محیط طبیعی بود . با این احتمال که تحریک سلول‌های تیروتروف طولانی بوده است ، غده هیپوفیز این بیمار تحت بررسی قرار گرفت و درمان‌های مختلفی برای توقف ترشح اضافی TSH به کار برده شد . T_3 و T_4 ، سطح TSH را پائین آوردند ولی میزان تحمل بیمار خوب نبود . ال دوپا (L-dopa) و بروموکریپتین (bromocriptine) TSH را به‌طور حاد پائین آوردند ولی برای دراز مدت مؤثر نبودند . Triac سطح TSH را پائین آورد و بیمار آن را خوب تحمل کرد . پاسخ TSH به TRH در طول دریافت T_3 ، T_4 یا triac توسط بیمار کند نشد . چنین نتیجه گرفته شد که این بیمار در محیط و مخصوصاً " در سطح غده هیپوفیز به هورمون تیروئید مقاوم است و از داروهای به‌کار برده شده ، triac از همه مؤثرتر بوده است .

• Triiodothyroacetic acid = Triac

* مرکز پزشکی ، آموزشی و درمانی شهید مدرس

مقدمه

پرکاری تیروئید به علت ترشح نامتناسب TSH، علی‌رغم بالا بودن تیروئید آزاد سرم، با بالا بودن TSH سرم همراه است. این عارضه نادر (۱ و ۲) ممکن است به علت وجود تومور در غده هیپوفیز (۳، ۴ و ۵) و یا به احتمال کم ناشی از ترشح زیاد TSH بدون وجود تومور باشد (۶، ۷ و ۸). در شرایط غیرنئوپلاسمی مقاومت هیپوفیز نسبت به هورمون تیروئید می‌تواند یکی از علتها باشد (۹). درمان طبی ترشح نامتناسب TSH مخصوصاً در حالت غیرنئوپلاسمی مشکل است (۹). مهار پرکاری تیروئید و کم کردن سطح هورمون آن TSH سرم را افزایش می‌دهد و این احتمال وجود دارد که سلول‌های تیروتروف پراسازی (هیپر-پلازی) یافته و به سمت تومور پیشروی کنند (۱۰). از طرف دیگر دادن T_4 ، T_3 به‌طور برون‌زا (اگزوژن) ممکن است TSH سرم را پایین آورد و بیمار به این درمانها نسبتاً به‌خوبی پاسخ دهد؛ اما، همزمان با زیاد شدن سطح آزاد هورمون تیروئید، ممکن است پرکاری تیروئید را تشدید کند.

داروهای پیشنهادی دیگر مثل آگونیست دوپامین و مشابه (آنالوگ) سوماتواستاتین (somatostatin) نتایج مختلف داده‌اند (۱۱، ۱۲، ۱۳ و ۱۴).

در این مقاله درمان با هورمون‌های تیروئید، بروموکریپتین، سوماتواستاتین و triac در بیماری که به‌طور نامتوازن در هیپوفیز و محیط به هورمون تیروئید (بیشتر در سطح سلول‌های تیروتروف) مقاوم بوده، بررسی شده است.

روش تحقیق

مقادیر TSH سرم، تیروکسین تام (TT_4)، تری‌یدوتیرونین تام (TT_3)، جذب تری‌یدوتیرونین به وسیله رزین (T_3 resin uptake)، هورمون جسم زرد (LH)، (FSH)، استرادیول، گلوبولین وابسته به هورمون جنسی (SHBG) تستوسترون، پرولاکتین، هورمون رشد (GH)، دون واحد TSH، پادتن محرک تیروئید (TSAb)، پادتن میگزومال تیروئید، پادتن ضد تیروگلوبولین، کورتیزول آزاد ادرار، کلاسترول سرم و کره آنتینین کیناز اندازه‌گیری شدند. ۲۰۰ میکروگرم TRH صناعی داخل وریدی تجویز شد؛ بلافاصله بعد از تجویز و پس از گذشت ۲۰، ۳۰، ۶۰، ۱۲۰

و ۱۸۰ دقیقه نمونه خون برای اندازه‌گیری TSH، پرولاکتین تیروکسین تام (TT_4) و تری‌یدوتیرونین آزاد (FT_3) گرفته شد. آزمون توقف با تری‌یدوتیرونین (T_3 suppression test) برای مدت طولانی انجام شد. در حالت توقف ۶۰ میکروگرم T_3 در سه دوز منقسم به مدت ۸ روز به بیمار داده شد و نمونه خون برای بررسی TSH، تیروکسین آزاد FT_4 و تری‌یدوتیرونین تام (TT_3) گرفته شد. در دراز مدت ۳۰ میکروگرم T_3 برای سه ماهه داده شد و آزمون تحریک TRH به فواصل یک ماه و سه ماه بعد از درمان انجام شد. به دنبال درمان دراز مدت با T_3 ، بروموکریپتین به میزان ۲/۵ میلی‌گرم روزانه برای ماه اول و ۵ میلی‌گرم برای ماه بعد تجویز شد. ال تیروکسین (L-thyroxine) به میزان ۵/۱۵ میلی‌گرم روزانه به مدت یک ماه تجویز و پس از گرفتن نمونه همراه با نمونه T_3 بررسی شد. Triac خوراکی به میزان ۱/۴ میلی‌گرم برای سه ماه تجویز شد و نمونه سرم همراه با نمونه T_3 و T_4 جمع‌آوری و بررسی گردید.

واکنش متقاطع (cross reaction) Triac با T_3 در روش بررسی پرتوایمن (RIA) در حدود ۱۱ درصد بود. ال دوپا خوراکی به میزان ۵۰۰ میلی‌گرم در روز تجویز شد و نمونه خون برای اندازه‌گیری TSH و پرولاکتین، به ترتیب ۳ و ۸ ساعت بعد، گرفته شد. آزمون دگزامتازون ۲ میلی‌گرم چهار مرتبه در روز برای دو روز داده شد و نمونه خون برای اندازه‌گیری TSH، تری‌یدوتیرونین تام (TT_3) و تیروکسین آزاد (FT_4) گرفته شد. ۱۰۰ میکروگرم سوماتواستاتین وریدی به میزان ۱۴ میکروگرم در دقیقه برای ۱۲۰ دقیقه داده شد. وراپامیل (verapamil) با دوز اولیه ۵ میلی‌گرم درون سیاهرگی و بعد به صورت چکانه درون سیاهرگی (انفوزیون) ۶۰ میکروگرم در دقیقه به مدت ۹۰ دقیقه داده شد. بیمار زن ۳۴ ساله‌ای است که در حدود ۸ سال پیش برای پرکاری تیروئید معاینه شد. تاکیکاردی، تپش قلب، حالت عصبی، از دست دادن وزن، نداشتن تحمل به گرما و عرق فراوان از علائم بیماری او بود. گواتر کوچک بود ولی علائمی از بیماری گریوز نداشت. آزمونهای آزمایشگاهی عبارت بودند از: تیروکسین تام (TT_4) ۲۴۹ نانومول در لیتر (طبیعی = ۵۵ تا ۱۴۰)، تری‌یدوتیرونین تام (TT_3) ۳/۴ نانومول در لیتر (طبیعی = ۱/۵ تا ۲/۶)، جذب تیروئید رزین ۱/۱۶ (طبیعی ۰/۸۷ تا ۱/۱۵).

TSH پایه‌ای $4/6$ میکرومول در لیتر (طبیعی) $= 0/3$ تا $5/5$ میکرو واحد در لیتر، پادتن محرک تیروئید (TSAb) قابل اندازه‌گیری نبود. کار بیمارزول به میزان 40 میلی‌گرم روزانه برای بیمار تجویز شد. دو سال بعد بیمار تحت عمل تیروئیدبرداری ناکامل (subtotal thyroidectomy) قرار گرفت که در آزمون بافت‌شناسی هیپرپلازی منتشر مشهود بود، دو سال بعد بیمار با عود پرکاری تیروئید مراجعه کرد. در این زمان وزن او 54 کیلوگرم و نبض او در حالت استراحت، 85 تا 95 در دقیقه بود. تشخیص بالینی پرکاری خفیف تیروئید داده شد، آزمونهای آزمایشگاهی انجام شده در جدول ۱ آورده شده است.

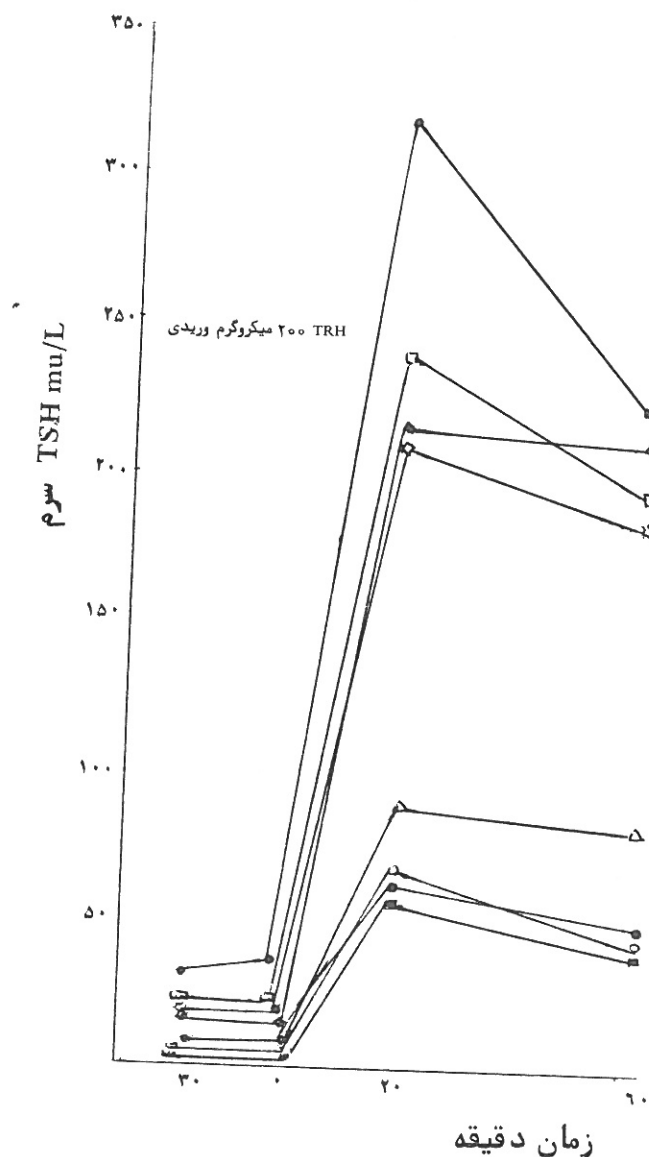
یدوتیرونین تام (TT_3) $= 4/3$ نانومول در لیتر و TSH $= 11$ میکروواحد در لیتر است. نتایج تیروکسین تام (TT_4) و تیروکسین آزاد (FT_4) و تری یدوتیرونین تام (TT_3) و آزاد (FT_3) و جذب I^{131} تماماً " بالاتر از حد طبیعی بودند. میزان گلوبولین وابسته به تیروکسین و جذب T_3 توسط رزین و غلظت پره-آلبومین بالاتر از طبیعی بود. TSH سرم بالاولی دون واحد آلفا طبیعی بود. کورتیزول سرم، کورتیزول ادرار، پرولاکتین سرم، هورمون رشد، هورمون جسم زرد، استرادیول و تستوسترون طبیعی بودند. نتیجه ترشح TSH: آزمون تحریکی با TRH سطح TSH

جدول ۱. بررسیهای آزمایشگاهی در بیمار مورد معالجه

پارامتر (فراسنج)	نتیجه آزمون بیمار	میزان طبیعی
تیروکسین تام (TT_4)	۱۵۶ نانومول در لیتر	۵۵ تا ۱۴۰
تیروکسین آزاد (FT_4)	۲۳/۵ پیکومول در لیتر	۱۱ تا ۲۳
جذب یدوتیرونین (T_3)	۱/۰۸	۰/۸۷ تا ۱/۱۵
تری یدوتیرونین تام (TT_3)	۲/۹ نانومول در لیتر	۱ تا ۲/۶
تری یدوتیرونین آزاد (FT_3)	۸/۸ پیکومول در لیتر	۳/۵ تا ۷/۵
TSH	۲۳ میکروواحد در لیتر	۰/۳ تا ۵/۵
دون واحد آلفای TSH	۰/۲۴ میلی‌گرم در لیتر	۳
پادتن محرک تیروئید	منفی	
گلوبولین وابسته به تیروکسین	۲۶ میلی‌گرم در لیتر	۱۳ تا ۳۱
پره‌آلبومین	۰/۲۸ گرم در لیتر	۰/۲۱ تا ۰/۳۹
جذب I^{131} (در ۲۴ ساعت)	۵۶%	کمتر از ۴۰%
پادتن ضد میگزومال	منفی	
پادتن ضد تیروگلوبولین	منفی	
کلسترول سرم	۶/۵ نانومول در لیتر	۳ تا ۷
کره‌آنتینین کیناز سرم	۶۹ واحد در لیتر	۱۷۰
گلوبولین وابسته به هورمون جنسی (SHBG)	۴۳/۵ نانومتر در لیتر	۲۰ تا ۱۴۰

و پرولاکتین را بالا برد (نمودار ۱). تری یدوتیرونین تام (TT_3) و تری یدوتیرونین آزاد (FT_3) نیز زیاد شد (جدول ۲). بعد از توقف با T_3 ، سطح TSH پایین آمد. از 23 میکروواحد در لیتر به 6 میکروواحد در لیتر رسید و

سی‌تی‌اسکن از هیپوفیز این بار نیز طبیعی بود. از زمانی که بیمار روزانه $2/1$ میلی‌گرم triac دریافت می‌دارد وضع مطلوبی دارد؛ به طوری که، تیروکسین آزاد (FT_4) $= 13$ پیکومول در لیتر (طبیعی $= 8$ تا 24)، تری



نمودار ۱. پاسخ TSH به آزمون تحریکی با TRH در شرایط پایهای و بعد از درمان با T_4 ، T_3 و بروموکریپتین. □ تحریک پایهای TRH بعد از توقف با ۶۰ میکروگرم T_3 برای ۸ روز، ○ بعد از متوقف شدن به وسیله ۳۰ میکروگرم T_3 در روز به مدت یک ماه، △ بعد از متوقف شدن به وسیله ۳۰ میکروگرم T_3 در روز به مدت یک ماه، ■ بعد از متوقف شدن به وسیله ۰/۱ میلی گرم T_4 در روز برای سه ماه، ◇ بعد از دادن ۲/۵ میلی گرم بروموکریپتین به مدت دو روز، ◆ بعد از دادن ۲/۵ میلی گرم بروموکریپتین به مدت یک ماه، * بروموکریپتین ۵ میلی گرم برای یک ماه.

سوماتواستاتین سطح TSH، پرولاکتین و هورمون رشد را پایین آورد ولی سه ماه بعد از تجویز T_3 ، سوماتواستاتین حتی با دوز بالا هم، سطح TSH را پایین نیاورد. وراپامیل، داروی بازدارنده انباشتگی کلسیم تغییر زیادی در سطح عمومی TSH ندارد (جدول ۲).

تیروکسین آزاد (FT_4) از ۳۲/۵ پیکومول در لیتر به ۱۵/۴ رسید. میزان TT_3 از ۲/۹ به ۳/۹ نانومول در لیتر رسید. ال دوپا و بروموکریپتین سطح TSH و پرولاکتین را شدیداً پایین آوردند. دگزامتازون، سطح TSH را پایین آورد.

جدول ۲. اثر مواد محرک یا بازدارنده بر هورمون‌های مختلف در بیمار مورد مطالعه

محرک یا بازدارنده	هورمون	میزان پایمای	میزان حداکثر یا حداقل	زمان
TRH ۲۰۰ میکروگرم	TSH $\mu\text{g/L}$	۲۱	۲۴۰	۲۰ دقیقه
	PRL $\mu\text{g/L}$	۱۳	۱۱۴	۲۰ دقیقه
	TT ₃ nmol/L	۲/۱	۲/۶	۳ ساعت
ال دوپا (۵۰۰ میلیگرم)	TSH ($\mu\text{g/L}$)	۲۱	۱۳	۳ ساعت
	PRL ($\mu\text{g/L}$)	۱۲	۵	۲/۵ ساعت
برموکریپتین (۲/۵ میلیگرم)	TSH ($\mu\text{g/L}$)	۲۵	۱۰	۸ ساعت
	PRL ($\mu\text{g/L}$)	۱۵	۵	۶ ساعت
دگزامتازون (۸ میلیگرم روزانه)	TSH ($\mu\text{g/L}$)	۲۶	۱۱	دو روز
	TT ₃ (nmol/L)	۲/۲	۱/۳	یک روز
	FT ₄ (pmol/L)	۲۴/۷	۱۹/۲	دو روز
سوماتواستاتین	TSH ($\mu\text{g/L}$)	۱۷	۱۰	۱۲۰ دقیقه
	PRL ($\mu\text{g/L}$)	۲۱	۱۰	۱۲۰ دقیقه
	GH ($\mu\text{g/L}$)	۳	۰/۲۵	۶۰ دقیقه
وراپامیل	TSH ($\mu\text{g/L}$)	۱۵	۱۴	۹۰ دقیقه

پاسخ به درمان‌های مختلف

سه ماه درمان با T_3 به میزان ۳۰ میکروگرم در روز، باعث کاهش سطح TSH سرم و FT_4 و افزایش تری‌یدوتیرونین تام (TT_3) شد (نمودار ۲). در زمان درمان با تیروکسین، TT_3 و TSH کم و FT_4 افزایش یافتند. از میزان پاسخ TSH به TRH کاسته شد، اما به‌طور کامل بعد از تجویز T_3 و T_4 متوقف نشد (نمودار ۱).

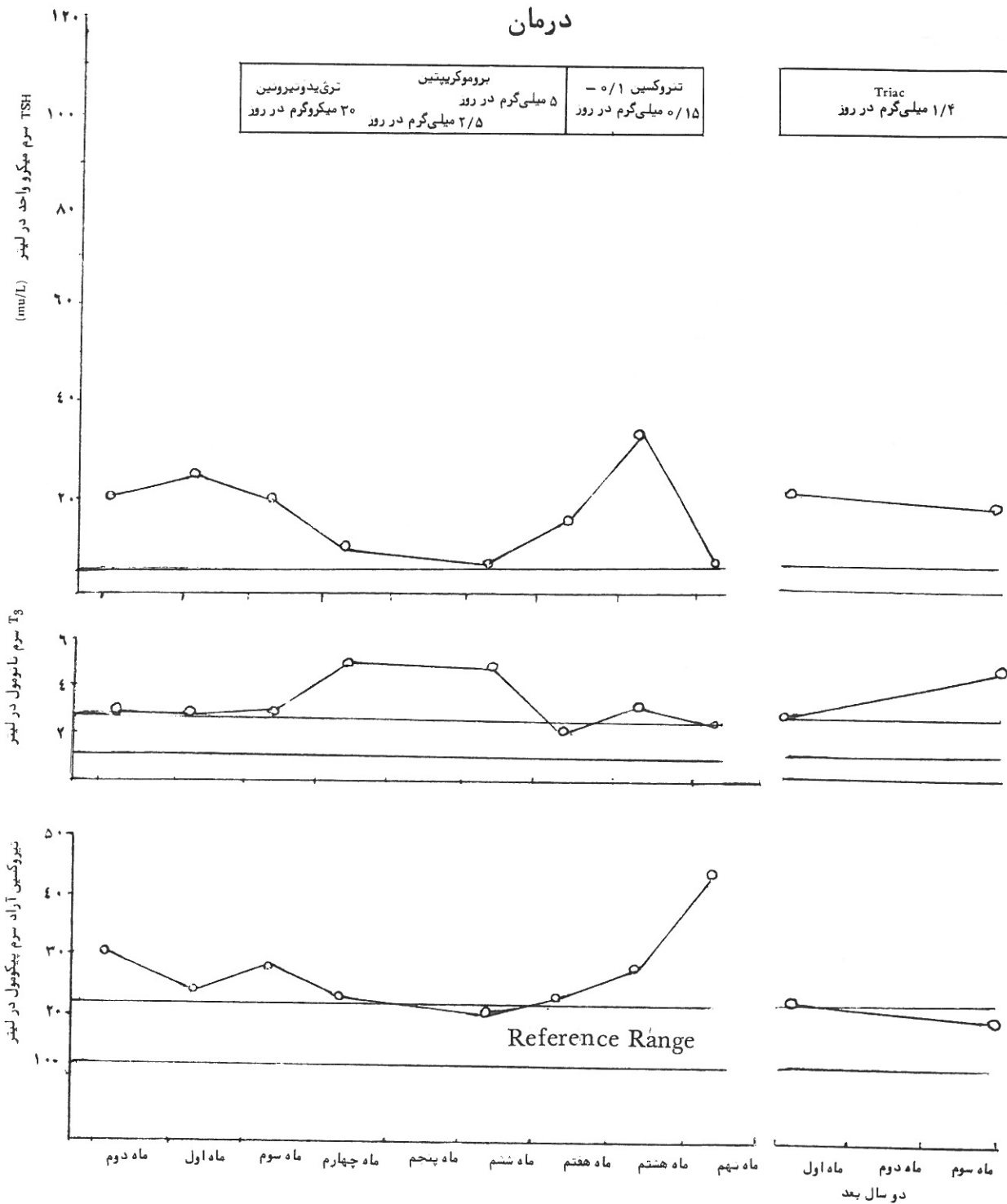
به‌علت شکایات مختلفی که بیمار داشت درمان با T_3 و T_4 برای مدت طولانی میسر نبود. در زمان طولانی با برموکریپتین به دنبال درمان با هورمون تیروئید، تیروکسین آزاد (FT_4)، تری‌یدوتیرونین تام (TT_3)، و پاسخ TSH به TRH به حالت اول (baseline) برگشتند و مشخص شد که ادامه درمان با برموکریپتین برای کاهش TSH و یا هورمون‌های دیگر تیروئید مؤثر نیست (نمودارهای ۱ و ۲). بعد از سه ماه درمان با triac به میزان ۱/۴ میلی‌گرم در روز، سطح TSH سرم پایین آمد، ولی سطح تری‌یدوتیرونین تام (TT_3) بالا رفت (احتمالاً "به‌خاطر واکنش متقاطع با T_3 در روش RIA است). تیروکسین آزاد چندان تغییری نکرد

جدول ۲). پاسخ TSH به TRH کم شد ولی به‌طور کامل با triac متوقف نشد. پاسخ TSH به TRH از میزان ۱۶۶ میکرو واحد در لیتر به ۵۶ میکرو واحد در لیتر رسید.

بحث

یافته‌های بالینی، آزمایشگاهی و سی‌تی‌اسکن هیپوفیز، در این بیماران نشانگر ترشح نامتناسب TSH است که منشاء غیرنئوپلاسمی دارد (۱۵ و ۱۶). به‌طور کلی در افرادی که سلول‌های تیروتروف آنان به هورمون تیروئید مقاوم‌اند، علائم و نشانه‌های خفیف پرکاری تیروئید دیده می‌شود (۲ و ۱۵). با نتایجی که در دست است بالا بودن هورمون آزاد تیروئید و سطح گلوبولین وابسته به تیروکسین (TBG) و غلظت پره‌آلبومین، تشخیص افزایش تیروکسین در خون - علی‌رغم کار طبیعی غده تیروئید (euthyroid hyperthyroxinemia) - به علت اختلال در انتقال پروتئین رد می‌شود (۱۷). به عبارت دیگر، میزان طبیعی هورمون در محیط و زیاد نشدن سطح گلوبولین وابسته به هورمون جنسی (SHBG) با دوز کم T_3 نشانگر این است که در محیط

درمان



نمودار ۲. TSH، تری‌یدوتیرونین تام (TT₃)، و تیروکسین آزاد (FT₄) در شرایط پایهای و تحت درمان T₃ بروموکریپتین، تیروکسین و triac.

بر ترشح TSH موثر است. از طرف دیگر تجویز برموکریپتین برای مدت طولانی سطح TSH را کاهش نداده و یا از پاسخ TSH به TRH نکاسته است (۱۱ و ۱۲). سوماتواستاتین سطح TSH سرم را کاهش می‌دهد (۱۱ و ۱۴) ولی دوز بالای این دارو قدرت بازدارندگی ترشح TSH را ندارد. پاسخ هورمون‌های دیگر هیپوفیز به داروهای دوپامینرژیک و سوماتواستاتین طبیعی است. بنابراین نتیجه می‌گیریم که در این بیمار افزایش ترشح TSH تا آستانه هیپوفیز به اثر بازدارنده T_3 و TSH وابسته است و به تغییر در فرایند مهار هیپوتالاموس روی ترشح TSH ارتباط ندارد. درمان مناسب برای ترشح نامتناسب TSH که مقاومت در برابر هورمون تیروئید در سطح هیپوفیز و محیط ایجاد می‌کند، مشکل است.

درمان بیخ‌بر (ablative) از علائم و نشانه‌های پرکاری تیروئید می‌کاهد ولی سطح TSH سرم را افزایش می‌دهد. احتمال خطر هیپرپلازی سلول‌های تیروتروف و توموری شدن وجود دارد (۱۰).

بیمار triac (۱۱، ۲۲، ۲۳) را بهتر از T_3 و T_4 تحمل می‌کند. این دارو سطح TSH را پایین می‌آورد و از میزان پاسخ TSH به TRH می‌کاهد. چنین می‌نماید که Triac برای بیمارانی که به دلیل غیرنئوپلاسمی ترشح نامتناسب TSH دارند، درمان متقاعدکننده‌ای است.

(حداقل در کبد) نیز مقاومت کمی در برابر عمل هورمون تیروئید وجود دارد (۱۸).

بنابر این نتیجه می‌گیریم که بیمار ما در برابر هورمون تیروئید - هم در سطح هیپوفیز و هم در محیط - مقاوم است ولی این واکنش در سطح سلول‌های تیروتروف بیشتر و بارزتر است. مکانیسم ترشح غیرطبیعی و نامتناسب TSH در حالت غیر نئوپلاسمی مشخص نیست (۱۵). در این حالت درمان با T_4 و T_3 سطح TSH پلاسما را کم می‌کند ولی به حالت طبیعی بر نمی‌گرداند. چنین می‌نماید که می‌تواند تبدیل غیرطبیعی T_4 به T_3 را رد کرد (۸ و ۲۴). از طرفی دیگر بعید می‌نماید میزان زیادی از TRH ترشح شود، زیرا سطح پرولاکتین و پاسخ پرولاکتین به TRH طبیعی بوده است.

تحریک ترشح TSH که به وسیله TRH صورت می‌گیرد با دخالت ورود کلسیم برون سلولی به درون سلول‌های تیروتروف انجام می‌شود (۱۹). این مکانیسم به وسیله داروهای بازدارنده انباشتگی کلسیم مثل وراپامیل متوقف می‌شود (۲۰). علاوه بر T_3 ، T_4 و TRH چندین عامل دیگر مثل سیستم دوپامینرژیک و سوماتواستاتین هم روی ترشح TSH دخالت دارند (۲۱). در این بیمار پاسخ TSH به تجویز دوپامین آگونیست و ضدآگونیست نشان داد که سیستم دوپامینرژیک

مراجع

1. Gershengorn MC, Weintraub BD: Thyrotropin-induced hyperthyroidism caused by selective pituitary resistance to thyroid hormone. A new syndrome of inappropriate secretion of TSH. J Clin Invest 56: 633-642, 1980
2. Refetoff S: Syndromes of thyroid hormone resistance. Am J Physio, 243, E 88-E98, 1982
3. Lamberg BA, Ripatti J, Gordin A, Juustila H, Sivula A, Bjorkestén G: Chromophobe pituitary adenoma with acromegaly and TSH induced hyperthyroidism associated with parathyroid adenoma. ACTA Endocrin, 60: 157-172, 1969
4. Hamilton CR, Adams LC, Malaf F: Hyperthyroidism due to thyrotropin. Producing pituitary chromophobe adenoma. NEJM, 283: 1077-1079, 1970
5. Kellett HA, Wyllie AH, Dale BAB, Best JJK, Toft AD: Hyperthyroidism due to a thyrotropin secreting microadenoma. Clinical Endocrinology 19: 57-65, 1983
6. Elewaut A, Mussche M, Vermeulen A: Familial partial target organ resistance to thyroid hormone. J Clinical Endocrin & Metab 43: 575-581, 1976
7. Kourides IA, Ridgway EC, Weintraub BD, Bigos ST, Gershengorn MC, Maloof F: Thyrotropin induced hyperthyroidism: Use of alpha and beta subunits level to identify patients with pituitary tumors. JCEM 45: 534-543, 1977

8. Rösler A, Litvin Y, Hage C, Gross J, Cerasi E: Familial hyperthyroidism due to inappropriate thyrotropin secretion successfully treated with triiodothyronine. *JCEM* 54: 76–82, 1982
9. Gershengorn MC: Inappropriate thyroid-stimulating hormone secretion: Description and classification. in B.B Weintraub, Moderator, Inappropriate secretion of thyroid stimulating hormone. *Annals of Int Med* 95: 339–351, 1981
10. Herlant M, Linquette M, Laine E, Fossati P, May, JP Lefebvre J: Adenoma hypophysaire a cellules thyreotropes, *Annales d'Endocrinologie* 27:181 – 198, 1966'
11. Beck-Peccoz P, Piscitelli G, Cattanes MG, Faglia G: Successful treatment of hyperthyroidism due to non neoplastic pituitary TSH hypersecretion with 3,5,3'-triiodothyroacetic acid (TRIAc). *J. Endocrinological Investigation* 6: 217–223, 1983
12. Sriwa Tanakul, KM, Cormick K, Woaf P, Thyrotropin (TSH)-induced hyperthyroidism: Response of TSH to dopamine and its agonists. *JCEM* 58, 255–261, 1984
13. Spitz IM, Sheinfeld M, Glasser M, Hirsch: Hyperthyroidism due to inappropriate TSH secretion with associated hyperprolactinemia, A case report and review of the literature. *Postgraduate Medical Journal*. 60: 328–335, 1984
14. Williams G, Kraenzlin M, Sandler L, Burrin J, Law A, Bloom S, Joplin GF: Hyperthyroidism due to nontumoral inappropriate TSH secretion. Effect of a long acting somatostatin analogue (SMS-201-995) *ACTA Endocrinologica* 113: 42–46, 1986
15. Brenner-Gati L, Gershengorn MC: Thyroid stimulating hormone induced hyperthyroidism. in H. Imura (ed). *the pituitary gland*, Raven Press, NY 1985, 467–500
16. Faglia G, Beck-peccoz P, Pisciletti, G Medri G: Inappropriate secretion of thyrotropin by the pituitary hormone research 26: 79–99, 1987
17. Borst CC, Eil C, Burman K D: Euthyroid hyperthyroxinemia. *Annals of Internal Medicine* 98: 366–378, 1983
18. De Nayer PH, Lambot MP, Desmons MC, Rennotte B, Malvaux P, Beckersc: Sex hormone building protein in hyperthyroxinemic patients, A discriminator for thyroid status in thyroid hormone resistance and familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia. *JCEM* 62: 1309–1312, 1986
19. Kolesnick RN, Gershengorn MC: Thyrotropin releasing hormone and the pituitary. New insight into the mechanism of stimulating secretion and clinical usage. *Am J Med* 79: 729–739, 1985
20. Barbarino A, De Marinis L,: ca Antagonists and hormone release. II. Effects of verapamil on basal, gonadotropin-releasing hormone and TRH induced pituitary hormone release in normal subjects. *JCEM*, 51: 749–753, 1980
21. Hersman, JM, Pekary AE,: Regulation of thyrotropin secretion. In H. Imura, *the pituitary gland*, Raven Press NY, 1985 149–188
22. Burger AG, Engler D, Sakoloff C, Staheli, V: The effects of tetraiodothyroacetic and triiodothyroacetic acids on thyroid function in euthyroid and hyperthyroid subject. *ACTA Endocrinologica* 92: 455–467. 1979
23. Orgiazzi J, Ducottet X, Barbier Y, Giordan D, Pugeat M Morin, MH: Inappropriate TSH hypersecretion, opposite effects of T₄ and T₃ on thyrotrophs. *Annales d'Endocrinologie* 45: 89A, 1985
24. Vandalem JL, Pirens G, Hennen G: Familial inappropriate TSH secretion. *J Endocrin invest* 4: 413–422, 1981