

УДК: 616.89-02:617.7

Иойлева Е.Э., Гасанова Х.С. Шихалиева Э.А.

СЕМЕЙНЫЕ ИЗОЛИРОВАННЫЕ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ЗРИТЕЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» Минздрава России

РЕЗЮМЕ

Семейные изолированные аденомы гипофиза (СИАГ) – относительно новый термин для обозначения заболевания, характеризуется аутосомно-доминантным наследованием с неполной пенетрантностью в результате развития опухолей гипофиза без отличительных признаков других эндокринных заболеваний или синдромов, таких как синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа или Карни-комплекс. Среди всех случаев возникновения аденом гипофиза СИАГ насчитывают около 2%, из них около 15–20% имеют мутации в гене, кодирующем белок арилуглеводородного рецептора. Это супрессорный ген, расположенный на длинном плече 11 хромосомы.

Этиологический ген для остального большего процента СИАГ до сих пор остается неизвестным. Зародышевые мутации белка, взаимодействующего с арилуглеводородным рецептором (AIP) были также обнаружены у пациентов с ранним развитием аденом гипофиза, в основном секретирующих гормон роста, или соматотропный гормон, гораздо реже – пролактин и адренокортикотропный гормон без наличия явной семейной истории. Такие случаи называются «простыми». Соматические мутации AIP-гена в гипофизарных или опухолях другой локализации до настоящего времени не описаны.

Ключевые слова: акромегалия, опухоли гипофиза, семейные изолированные аденомы гипофиза, белок, взаимодействующий с арилуглеводородным рецептором (AIP)

İoyleva E.E., Həsənova H.S. Şixəliyeva E.A.

AİLƏVİ TƏCRİD OLUNMUŞ HİPOTİF ADENOMALARI VƏ ONLARIN GÖRMƏ FUNKSİYASINA TƏSİRİ (ƏDƏBİYYAT İCMALI)

XÜLASƏ

Ailəvi təcrid olunmuş hipofiz adenomaları (ATOHA) – xəstəlik əlaməti üçün nisbətən yeni bir termdir, digər endokrin xəstəliklərin və ya sindromların fərqləndirici xüsusiyyətləri olmadan, məsələn, tip 1 çoxsaylı endokrin neoplaziya sindromu və ya Carney kompleksi kimi hipofiz şişlərinin inkişafı nəticəsində natamam penetranlıqla autosom-dominant irsiliklə xarakterizə olunur. Hipofiz adenomalarının bütün halları arasında ATOHA təxminən 2% təşkil edir ki, bunun da təxminən 15–20% aril karbohidrogen reseptor zülalını kodlayan gendə mutasiyaya malikdir. Bu, 11-ci xromosomun

uzun qolunda yerləşən supressor genidir. ATOHA -ın qalan daha böyük faizi üçün etioloji gen hələ də məlum deyil. Aril karbohidrogen reseptorları ilə qarşılıqlı təsir göstərən zülalın (AIP) rüşeym mutasiyaları, aşkar bir ailə tarixi olmayan, əsasən böyümə hormonu və ya somatotrop hormon, daha az – prolaktin və adrenokortikotrop hormon ifraz edən hipofiz adenomalarının erkən inkişafı olan xəstələrdə də aşkar edilmişdir. Belə hallar "sadə" adlanır. Hipofiz və ya digər şişlərdə AIP geninin somatik mutasiyaları indiyə kimi təsvir edilməmişdir.

Açar sözlər: akromeqaliya, hipofiz şişləri, ailəvi təcrid olunmuş hipofiz adenomaları, aril karbohidrogen reseptorları ilə qarşılıqlı təsir göstərən zülal (AIP)

Ioileva E.E., Gasanova H.S. Shikhalieva E.A.

FAMILY ISOLATED PITUITARY ADENOMAS AND THEIR EFFECT ON VISUAL FUNCTIONS
(LITERATURE REVIEW)

SUMMARY

Familial isolated pituitary adenoma (FIPA) – a relatively new term for the disease, which is characterized by an autosomal dominant inheritance with incomplete penetrance, resulting in the development of pituitary tumors with no distinguishing features other endocrine diseases or syndromes, such as, for example, the syndrome multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1 syndrome) or the Carney complex. FIPA-families account for about 2% of all cases of pituitary adenomas. Among the FIPA-family about 15–20% have mutations in the gene encoding the protein aryl hydrocarbon receptor. This suppressor

gene located on the long arm of chromosome 11. Etiological gene for the rest of the greater percentage of FIPA-family is still unknown. Germline mutations in the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein (AIP) gene have also been found in patients with early development of pituitary adenomas, mainly secreting growth hormone, much rarely – prolactin and adrenocorticotrophic hormone without a clear family history. Such cases are called "simple". Somatic mutations of the AIP gene in pituitary tumors or other sites has not yet been described.

Keywords: *acromegaly, a pituitary tumor, aryl hydrocarbon receptor-interacting protein (AIP), familial isolated pituitary adenoma*

Семейные изолированные аденомы гипофиза (СИАГ) характеризуются наличием, как минимум у двух членов одного и того же рода, аденом гипофиза любого типа, при отсутствии клинических и генетических симптомов других синдромальных генетически предрасположенных заболеваний [1, 2]. СИАГ наследуется по аутосомно-доминантному типу с низкой или переменной пенетрантностью. СИАГ в зависимости от фенотипа опухоли делится на гомогенный тип, в случае если все пораженные члены имеют один и тот же тип аденомы, и гетерогенный – с разными секретирующими/несекретирующими типами опухолей гипофиза в пределах одной семьи. Пролактиномы являются наиболее распространенными (37,5%) и обычно представляют собой микроаденомы, как в случае несемейных опухолей гипофиза [3]. Однако, когда они встречаются в гетерогенных семьях СИАГ, они проявляют более агрессивное поведение со значительно более высокими показателями супраселлярной экспансии и инвазии кавернозного синуса, чем спорадические пролактиномы. Соматотропиномы являются вторым наиболее частым фенотипом при СИАГ (35%) – значительно выше, чем в общей эпидемиологической популяции больных аденомой гипофиза. Они более агрессивны, когда встречаются в одно-

родной среде. В гетерогенных семьях нефункционирующие аденомы гипофиза составляют 14,5% пациентов с СИАГ. Они имеют более агрессивное течение, чем спорадические аналоги, имеют более ранний возраст дебюта заболевания [3]. Кортикотропиномы (2,9%), гонадотропиномы (1,9%) и тиреотропиномы (0,5%) встречаются довольно редко и обычно связаны с другими типами аденом в гетерогенных семьях. В целом на СИАГ приходится примерно 2% клинически значимых опухолей гипофиза, среди них 4% только функционирующих аденом гипофиза [1, 4, 5].

Инактивирующие мутации в гене белка, взаимодействующего с арилуглеводородным рецептором (AIP) на хромосоме 11q13.2, были идентифицированы как причина СИАГ [4]. На сегодняшний день обнаружено более 100 различных мутаций в AIP, и они считаются ответственными за развитие опухолей гипофиза примерно у 20% родственников СИАГ [6-8]. Генетические изменения AIP обнаруживаются также примерно в 4% спорадических аденом гипофиза и до 20% у молодых пациентов со спорадическими макроаденомами [9, 10]. Ген AIP повсеместно экспрессируется в различных тканях организма и в нормальном гипофизе связан с секреторными гранулами в соматотропных и лактотропных

клетках. AIP кодирует белок из 330 аминокислот, последовательность которого высоко консервативна у разных видов [11]. Транскрипт содержит N-концевой иммунофилиноподобный домен и C-концевой конец с тремя доменами тетратрикопептидных повторов (TPR) и конечной α -спиралью, которые отвечают за связывание с многочисленными взаимодействующими партнерами AIP. Вероятно, наиболее охарактеризованным партнером является арилуглеводородный рецептор (AhR) – фактор транскрипции, индуцируемый лигандом, который модулирует клеточные ответы на различные ксенобиотические токсины, такие как диоксины, а также некоторые эндогенные соединения, такие как цАМФ. В отсутствие лигандов AhR связывается с двумя молекулами белка теплового шока 90 кДа (hsp90) с белками AIP и p23, действующими как кошапероны, образуют в цитоплазме мультибелковый комплекс. Активация комплекса его ксенобиотическим лигандом приводит к транслокации в ядро, где AhR связывается с ядерным транслокатором арилуглеводородного рецептора (ARNT) и способствует транскрипции специфических генов, кодирующих различные ферменты, метаболизирующие лекарственные средства, а также другие белки, такие как ингибитор циклинзависимой киназы. p21 [12]. Было показано, что AhR действует как ген-супрессор опухолей в гипофизе, и AIP потенциально может поддерживать его стабильность, защищая его от убиквитин-зависимой деградации [13]. Другая патофизиологическая связь между AIP и онкогенезом гипофиза может заключаться во взаимодействии с ПКА-путем. AIP взаимодействует с ингибирующим G-белком G α 1, и потеря AIP может быть связана со снижением функции ингибирующего G-белка [14]. Прямо или косвенно влияя на специфические фосфодиэстеразы, такие как PDE4A5, AIP может участвовать в регуляции клеточных уровней цАМФ и активности PKA [15]. Более того, связывание с PDE2A прерывает ядерную транслокацию комплекса AhR, возможно, за счет локального снижения уровня цАМФ [3]. Совсем недавно было показано, что AIP физически взаимодействует как с каталитической (PRKACA), так и с регуляторной (PRKAR1A) субъединицами PKA [16]. Другие взаимодействующие партнеры AIP включают рецептор тирозинкиназы, кодируемый протоонкогеном RET, ряд ядерных рецепторов, включая рецептор, активи-

рующий пролиферацию пероксисом α (PPAR α), глюкокортикоидный рецептор, рецептор гормона щитовидной железы β 1, белки цитоскелета, такие как TUBB и TUBB2A. [3, 17]. Однако, несмотря на большое количество идентифицированных партнеров и молекулярных путей, точные механизмы онкогенеза, индуцированного AIP, до сих пор неизвестны.

Все типы опухолей гипофиза могут возникать в связи с мутациями AIP, но преобладают GH-секретирующие аденомы, встречающиеся примерно у 70% пациентов [18]. Они связаны с гораздо более ранним возрастом начала, большим размером аденомы и более высокой гормональной активностью при постановке диагноза, чем акромегалия, не связанная с AIP. Инвазивные макроаденомы возникают в детском или подростковом возрасте более чем у половины пациентов с мутациями AIP и почти у трети соматотропином с мутациями AIP сопровождаются гигантизмом [7]. Аналоги соматостатина менее эффективны для снижения уровней GH и IGF-1 и вызывают уменьшение размера опухоли при соматотропиномах из-за мутаций AIP. У этих пациентов значительно хуже долгосрочный терапевтический контроль, и они часто нуждаются в многократных операциях и лучевой терапии. Пролактиномы из-за мутаций AIP также имеют более крупные размеры, инвазивные признаки и чаще устойчивы к агонистам дофамина [7]. Мутации, влияющие на C-конец AIP и приводящие к укороченному белку, обычно связаны со значительно меньшим возрастом при постановке диагноза, что указывает на возможную корреляцию генотип-фенотип [8].

Симптоматика со стороны органа зрения обусловлена локализацией и направлением роста опухоли. СИАГ может распространяться в различных направлениях. Чаще опухоль, увеличиваясь в размере, распространяется за пределы турецкого седла через естественное отверстие в диафрагме седла и растет вверх по направлению к зрительному пути на основании мозга; к хиазме и интракраниальному отрезку зрительных нервов – интра-супраселлярный рост. Супраселлярный рост опухоли приводит, как правило, к развитию хиазмального синдрома, для которого характерны битемпоральные дефекты поля зрения, побледнение дисков зрительных нервов по типу первичной нисходящей атрофии. При срединном варианте расположения хиазмы опухоль сдавливает

центральные перекрещенные волокна нижней поверхности хиазмы. Клинически это проявляется появлением дефектов в верхних височных квадрантах поля зрения на обоих глазах – начальный хиазмальный синдром. Острота зрения на этом этапе развития заболевания, сохраняется нормальной. Диски зрительных нервов обычной окраски.

По мере роста опухоли, битемпоральные дефекты поля зрения прогрессируют, начальный хиазмальный синдром переходит в развернутый хиазмальный синдром с полным выпадением височных половин поля зрения. Изменения на глазном дне наступают в течение нескольких месяцев от момента развития первых дефектов поля зрения. Чаще всего пациенты не замечают периферических дефектов в поле зрения и обращаются к офтальмологу только в случае резкого снижения остроты зрения. Понижение остроты зрения имеет место при воздействии опухоли на интракраниальный отрезок зрительных нервов, когда в процесс вовлекается папилло-макулярный пучок. Чаще это сочетается с периферическими височными дефектами поля зрения. Понижение остроты зрения может быть одно- или двусторонним. Сочетание понижения остроты зрения на одном глазу или на обоих, но разной степени выраженности, и битемпоральных дефектов поля зрения приводит к развитию асимметричного хиазмального синдрома, свидетельствующего об асимметричном росте опухоли. У пациента также могут обнаруживаться парацентральные битемпоральные скотомы. Острота зрения при этом бывает высокой.

Зрительные нарушения, которые присутствуют при латероселлярном росте опухоли, чаще представлены асимметричным хиазмальным синдромом со значительным, вплоть до практической слепоты, понижением остроты зрения на одном глазу. Помимо зрительных расстройств, характерным для латероселлярного направления роста опухоли является наличие глазоувратительных нарушений и небольшой экзофтальм (1-3 мм).

Синдромальные вариации, связанные с аденомой гипофиза

Семейные ПА (pituitary adenoma) можно разделить на два типа: изолированные и синдромальные [19]. Эти семейные ПА и их молекулярные механизмы описаны здесь.

Синдром множественной эндокринной неоплазии 1 типа

Синдром MEN1 классически характеризуется комбинированным возникновением аденом паращитовидных желез, ПА (примерно в 30–40% случаев) и нейроэндокринных опухолей [20]. ПА, которые развиваются при синдроме МЭН-1, включают лактотрофные аденомы (42–62%), немые ПА (15–42%), соматотрофные аденомы (6,5–9%) и кортикотрофные аденомы (3–4%). Кроме того, соматические мутации MEN1 также могут быть обнаружены при спорадических ПА [21]. Ген MEN1 расположен на хромосоме 11q13.1 и кодирует повсеместно экспрессируемый транскрипционный кофактор циклинов; MEN1 также участвует в регуляции контрольных точек G1/S [22, 23]. Приблизительно 10% всех случаев ПА, связанных с МЭН1, могут быть связаны мутации *de novo*, которые иногда идентифицируют как мозаицизм у пробанда [24, 25].

Синдром множественной эндокринной неоплазии 4 типа

Некоторые пациенты с синдромом MEN1 не имеют мутации MEN1. Вместо этого у этих пациентов были обнаружены мутации ингибитора циклинзависимой киназы 1В (CDKN1B). Этот синдром известен как синдром MEN4 [26]. Пациенты с синдромом MEN4 склонны к развитию соматотрофных аденом, а также могут развиваться другие типы Раs [27]. Мутации CDKN1B редко обнаруживаются при спорадических опухолях гипофиза [28, 29]. CDKN1B кодирует ингибитор циклинзависимой киназы, который регулирует клеточный цикл и митоз от G1 до S фазы [27]. CDKN1B у мышей с нокаутом развиваются различные типы опухолей, включая Раs, и этот онкогенез связан с ускоренной пролиферацией клеток гипофиза [30, 31]. Мутации CDKN1B, вероятно, приводят к РА, влияя на регуляцию клеточного цикла.

Комплекс Карни

Комплекс Карнея характеризуется эндокринными и неэндокринными опухолями с пятнистой пигментацией кожи, а также сердечными и кожными миксомами [32] АИР более чем у двух третей пациентов наблюдается бессимптомное повышение уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), ГР и пролактина, вызванное гиперплазией гипофиза, а у 10% пациентов наблюдаются аденомы и симптоматическая акромегалия [33]. В

некоторых случаях комплекс Карнея вызывается инактивирующей мутацией гена PRKAR1A, который кодирует регуляторную субъединицу типа 1-альфа протеинкиназы А [34]. Кроме того, в гене, кодирующем каталитическую субъединицу протеинкиназы А, PRKACB, была описана мутация с приобретением функции [35].

Синдром X-LAG

Синдром X-LAG – это недавно выявленный синдром у пациентов с гипофизарным гигантизмом или ПА, которые несут микродупликации на хромосоме Xq26.3 [36, 37]. Синдром X-LAG обычно считается агрессивным заболеванием, потому что трудно контролировать избыток GH. Большинству пациентов требуются множественные вмешательства (как хирургические, так и медикаментозные), иногда необходима субтотальная или тотальная гипофизэктомия. Напротив, лучевая терапия обычно не помогает. Синдром X-LAG, вероятно, вызван сверхэкспрессией рецептора 101, связанного с G-белком (GPR101), поскольку ген GPR101 расположен на хромосоме Xq26.3. GPR101 связан со стимулирующим комплексом G-белка и активирует аденилатциклазу, увеличивая выработку циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Кроме того, Амплификация GPR101 также была идентифицирована как зародышевая или мозаичная мутация [36].

Семейная аденома гипофиза, связанная с сукцинатдегидрогеназой

Этот синдром «ЗРАС», сочетающий ПА с феохромоцитомой/параганглиомой (PPGL), иногда связан с мутациями в предрасполагающих к PPGL генах, таких как гены, кодирующие SDH x [38, 39]. Такие мутации встречаются, среди прочего, в SDHA - D и SDHA2F [38-42]. СДГ представляет собой мультимерный фермент, который связывается с внутренними мембранами митохондрий. У него двойная роль: он служит как критическим этапом цикла трикарбоновых кислот или цикла Кребса, так и участником дыхательной цепи, передающим электроны непосредственно в пул убихинонов [39, 41, 43]. Сообщалось что гипофизарная гиперплазия развивается у мышей с нокаутом по Sdhb [40].

Синдром нейрофиброматоза 1 типа

В редких случаях глиомы зрительного пути вызывают высокие уровни GH при NF1, в то время как истинные ПА встречаются крайне редко. Синдром пустого турецкого седла и гипопитуи-

таризм также могут возникать в контексте NF1. Всем пациентам с NF1 рекомендуется пожизненное эндокринное наблюдение [27]. В недавнем отчете о клиническом случае описан пациент с гетерозиготной мутацией R201C субъединицы альфа-субъединицы G(s) гуанин-нуклеотид-связывающего белка (GNAS) R201C при соматотрофной аденоме. Это был первый зарегистрированный редкий MEN1-подобный случай генетически диагностированного NF1, осложненного акромегалией, вызванной соматотрофной аденомой [28].

Синдром фон Хиппеля-Линдау

Синдром VHL представляет собой наследственный мультисистемный раковый синдром, который вызывается зародышевыми мутациями гена-супрессора опухоли VHL. Частота этого расстройства достигает 1 на 36 000 живорождений [29].

Пациенты с синдромом VHL подвержены риску развития различных доброкачественных и злокачественных опухолей центральной нервной системы [например, гемангиобластомы гипофиза [29] почек, надпочечников, поджелудочной железы и репродуктивных придатков [30]]. Сообщалось, что пропранолол может снижать жизнеспособность связанных с VHL гемангиобластом и почечно-клеточных карцином *in vitro*, вероятно, путем модуляции экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста и индукции апоптоза [44]. Однако лечение пропранололом этого заболевания ограничено ранними клиническими испытаниями.

DICER1 синдром

Синдром DICER1 вызывается гетерозиготными мутациями зародышевой линии в гене DICER1 [44]. Сообщалось о нескольких случаях редкой инфантильной бластомы гипофиза, которая в основном была вызвана мутациями зародышевой линии в DICER1 [45]. Недавно кортикотрофные аденомы также были идентифицированы при этом опухолевом синдроме [45]. DICER1 кодирует цитоплазматическую эндорибонуклеазу, которая процессирует miRNAs-предшественники шпилек в короткие функциональные miRNAs, которые подавляют мРНК-мишени, тем самым модулируя продукцию клеточных белков [46]. Кроме того, специфические соматические мутации в каталитическом домене РНКазы III

DICER1 были идентифицированы в нескольких случаях. DICER1 -ассоциированные типы опухолей [45, 47].

Синдром Линча

Синдром Линча – это предрасполагающий к раку синдром, вызванный мутациями зародышевой линии в генах, участвующих в репарации несоответствия ДНК [34]. Мутации зародышевой линии в MLH1 [35] и MSH2 [34] в пути восстановления несоответствия были идентифицированы у пациентов с синдромом Линча с агрессивными кортикотропин-секретирующими аденомами, хотя это единичные случаи. Миссенс-мутации также были обнаружены в четырех генах репарации несоответствия (MSH5, MSH6, MLH1 и MLH3) в несекретирующих аденомах [50].

В литературе описаны следующие результаты исследований семейной изолированной аденомы гипофиза.

Исследована когорта из 175 пациентов с положительной мутацией AIP, 139 (79%) имеют избыток гормона роста, 19 имеют пролактиному (17 семейных и 2 спорадических случая), а из 17 клинически нефункционирующих опухолей 4 были впоследствии прооперированы. Здесь они сообщают о семье с вариантом AIP, в которой несколько членов семьи поражены пролактиномой, но ни один из них не имеет избытка гормона роста. Это первая зарегистрированная семья Патогенный вариант AIP поражается исключительно пролактиномой. Эти данные свидетельствуют о том, что семьи с пролактиномой представляют собой небольшое подмножество родственников с положительной мутацией AIP, и, подобно спорадическим пролактиномам с молодым началом, будет показан скрининг AIP.

В изученной семье 46-летний мужчина обратился с жалобами на снижение зрения в течение 6 месяцев. Было проведено МРТ сканирование, обнаружено большое частично кистозное, частично солидное образование размером 61×38×24 мм; уровни жидкости в кистозном компоненте указывали на наличие кровотечения и продуктов распада крови Периметрия Гольдмана показала битемпоральную гемианопсию. Биохимическое исследование выявило сывороточный пролактин 199 490 мЕд/л (мужской референтный диапазон <400 мЕд/л). Его сестра 36 лет с 9-месячным анамнезом вторичной аменореи и галактореи. Уровень пролактина в сыворотке был повышен

до 4437 мЕд/л (референтный диапазон для женщин <630 мЕд/л). МРТ-сканирование выявило 2 дискретных очага гипофиза размером 9 и 7,5 мм. Жалоб со стороны органа зрения не было. У пациентки было двое детей, когда ей было 25 и 27 лет: ее сын (случай 3) имеет вариант AIP, а ее дочь не унаследовала этот вариант. 19-летний сын с патогенным вариантом AIP был выявлен при семейном скрининге. Пролактин был повышен до 2131 мЕд/л, а МРТ показала 7 мм аденома левостороннего гипофиза. Жалоб со стороны органа зрения не предъявляет. 36-летняя вторая сестра с 2-летней историей вторичной аменореи. Уровень пролактина в сыворотке составил 3936 мЕд/л, что, по крайней мере частично, было связано с приемом антипсихотических препаратов и антидепрессантов. Ей не удалось пройти МРТ из-за клаустрофобии, но ей сделали КТ гипофиза, которая показала левостороннюю микроаденому размером 8 мм. Остальная функция гипофиза была нормальной. Зрительные функции не нарушены.

Остались две сестры женского пола; у одной не было варианта AIP, другая не давала согласия на генетическое тестирование, но имеет сывороточный пролактин в пределах референтного диапазона, и она имеет нормальный рост.

В наследственные опухоли гипофиза вовлечен ряд генетических синдромов, в том числе множественная эндокринная неоплазия типов 1 и 4, комплекс Карни, X-сцепленный акрогигантизм и синдром МакКьюна-Олбрайта. Патогенные варианты гена AIP в настоящее время все чаще распознаются в семьях с синдромом изолированной опухоли гипофиза, обычно вызывающим гигантизм, причем сообщается о поражении детей в возрасте от 4 лет. Патогенные варианты AIP также были идентифицированы как варианты-основатели, такие как вариант в Северной Ирландии, возникший более 100 поколений назад и ответственный за многочисленные нынешние и несколько исторических ирландских гигантских пациентов [21,50]. Здесь они сообщают о шотландской семье, которая, как известно, не имеет ирландского происхождения, с пролактиномой в анамнезе. В семейном анамнезе гигантизма или акромегалии нет, и у всех пострадавших пациентов уровень ИФР-1 находился в пределах референтного диапазона, скорректированного по возрасту. Мы выявили еще 2 семьи с таким же вариантом AIP, родившиеся в том же городе.

Большая часть литературы о вариантах AIP посвящена избытку гормона роста. Описанная выше серия случаев с вариантами AIP идентифицировала 10% пациентов с пролактиномами, в то время как опухоли с отрицательным окрашиванием гормона роста и пролактином чрезвычайно редки [20]. В настоящее время неясно, почему мутации в широко экспрессируемом AIP-ген приводит к онкогенезу только у соматотрофов и лактотрофов, а не у других членов линии PIT1, других типов клеток гипофиза или других органов. Также неясно, почему именно в этой семье ни у одного из пострадавших членов не развился избыток гормона роста, хотя, поскольку ни один из четырех пораженных членов семьи не подвергался хирургическому вмешательству, иммуногистохимическое окрашивание гормона роста не проводилось. Пациент с макроаденомой (случай 1) не имел в анамнезе недавней внезапной головной боли при постановке диагноза, но признаки МРТ были совместимы с кровоизлиянием, которое могло быть связано с гипофизарной апоплексией, часто описываемой в случаях положительной мутации AIP [19, 21, 22, 25]. Текущие исследования с использованием различных животных моделей могут помочь объяснить эти клинические наблюдения в будущем.

Опухоли с положительными мутациями AIP, секретирующими гормон роста, обычно устойчивы к аналогам соматостатина первого поколения, но ответ пролактином с положительными мутациями AIP на агонисты дофамина остается неясным. У пациентов, хотя уровни пролактина снизились у всех 4 субъектов, ни у одного из них не наблюдалось нормализации уровня пролактина при дозах, которые пациенты могли переносить. На основании отсутствия нормализации с критериями <2 мг каберголина в неделю [26], 2 из 4 AIP пациенты с положительной мутацией устойчивы, в то время как другие 2 не могут быть полностью оценены, поскольку они не достигли этой дозы каберголина. Что касается уменьшения размера опухоли, у 3 из 4 пациентов наблюдалось уменьшение (но не исчезновение) размера опухоли, в то время как у одного пациента не было изменений в размере опухоли. Эти данные действительно указывают на уровень резистентности к агонистам дофамина как в отношении уровня пролактина, так и в отношении уменьшения размера опухоли.

Что касается других зарегистрированных родов AIP, важно, что в этой семье было 2 мужчины и 2 женщины, при этом у 3 из 4 пациентов была микроаденома (хотя у одного была диагностирована проспективно). В общей когорте из 175 пациентов с положительной мутацией AIP, представляющих 93 рода, 139 (79%) имеют избыток GH, 19 имеют пролактиному (17 семейных и 2 спорадических случая) и из 17 клинически нефункционирующих опухолей 4 были впоследствии прооперированы и обнаружены быть GH или GH & пролактин-иммунопозитивной аденомой. Из 19 пациентов с пролактиномой с положительной мутацией AIP со средним возрастом постановки диагноза 29 лет в полной когорте с положительной мутацией AIP (включая случаи из этой семьи) [20], было 10 пациентов женского пола, 12 с макроаденомами и 10 оперированных. В более раннем исследовании сообщалось, что из 13 пациентов с пролактиномой, положительной по мутации AIP, со средним возрастом постановки диагноза 22 года, 10 были мужчинами, 12 имели макроаденому и 6 перенесли операцию [51]. Среди 3 пациентов с пролактиномой в педиатрической когорте пролактиномы с однозначно патогенными вариантами AIP 2 были мужчинами, и у всех 3 были инвазивные макроаденомы со средним возрастом диагностики 16 лет [27].

Насколько нам известно, это первая описанная семья с патогенным вариантом AIP, пораженная исключительно пролактиномой. Эти данные свидетельствуют о том, что семьи с чистой пролактиномой представляют собой небольшое подмножество родственников с положительной мутацией AIP. Генетический скрининг на мутации AIP рекомендуется как при семейной, так и спорадической пролактиноме в молодом возрасте, а также при избытке гормона роста, поскольку ранняя диагностика у членов семьи приводит к лучшим клиническим результатам [20].

Известно также поведенное исследование, которое включает в себя проспективную одноцентровую когорту из 443 пациентов [51].

Пациенты и условия: в общей сложности 443 пациента с аденомами гипофиза всех гистотипов, у которых не было семейной истории аденом гипофиза или множественной эндокринной неоплазии и которые были обследованы в университетской больнице Бисетр, третичном специ-

ализированном центре, в период с 2007 по 2010 год, были зарегистрированы в исследовании. Это проспективное исследование.

Методы. Вся кодирующая последовательность гена AIP подвергалась скринингу на мутации зародышевой линии. Подгруппа пациентов была обследована на большие делеции или дупликации генов AIP и MEN1 с помощью мультиплексной амплификации зонда, зависящей от лигирования.

Полученные результаты: Мутации AIP были обнаружены у 16 (3,6%) из 443 пациентов, в том числе у шести из 148 пациентов с акромегалией (4,1%), у шести из 132 пациентов с пролактиномами (4,5%), у одного из 113 пациентов с нефункционирующими аденомами (0,9%), трое из 44 пациентов с кортикотропными аденомами (6,8%) и ни один из шести пациентов с тиротропными аденомами. Это первое сообщение о мутации AIP, приводящей к укороченному белку у пациента с болезнью Кушинга. Пациенты с мутацией AIP были моложе на момент постановки диагноза (24,1 года против 42,8 года) и имели преимущественно макроаденому (12 из 16). Мутации не были обнаружены у пациентов, диагностированных после 40 лет, тогда как распространенность до этого возраста составляла 7,2% (16 из 222). Исследования семи семей пациентов с мутацией AIP показали, что в каждом случае один бессимптомный родитель был носителем одной и той же мутации.

Это крупное проспективное когортное исследование подтверждает очень низкую распространенность мутаций зародышевой линии AIP у пациентов с очевидно спорадическими аденомами гипофиза.

Известно исследование, в котором проводили анализ в 73 семьях на мутацию гена белка, взаимодействующего с арильными углеводородными рецепторами, при семейных изолированных аденомах гипофиза. Исследование проводилось на факультетах эндокринологии и генетики 34 университетов в девяти странах. Были изучены пораженные члены из каждой семьи FIPA. Родственникам пациентов с мутациями AIP был проведен анализ последовательности AIP [52].

Было выявлено 73 семьи FIPA со 156 пациентами с аденомами гипофиза; когорта FIPA была равномерно разделена между семьями с гомогенной и гетерогенной экспрессией опухоли. Одиннадцать семей FIPA имели 10 зародышевых мутаций AIP. Девять мутаций R16H, G47_R54del, Q142X, сдвиг рамки кадра E174, Q217X, Q239X, K241E, R271W и сдвиг рамки Q285 ранее не были описаны. Опухоли были значительно больше ($P = 0,0005$) и диагностировались в более молодом возрасте ($P = 0,0006$) у субъектов с положительной мутацией AIP по сравнению с субъектами с отрицательной мутацией. Среди семей FIPA с мутациями AIP преобладали соматотропиномы, но также были отмечены смешанные GH/пролактин-секретирующие опухоли, пролактиномы и несекретирующие аденомы. Приблизительно 85% когорты FIPA и 50% пациентов с семейными соматотропиномами не имели мутаций AIP.

Заключение

Семьи с аденомами гипофиза изучались на протяжении многих десятилетий. Только у небольшого процента семей был обнаружен AIP-ген, ассоциированный с развитием семейных изолированных аденом гипофиза, в то время как у большинства не найдено пока гена, вызывающего заболевание. Генетический скрининг на AIP-мутации должен быть проведен у детей и в семейных случаях изолированных аденом гипофиза, а также у спорадических пациентов с макроаденомами гипофиза с началом заболевания до 30 лет. Прогноз восстановления зрительных функций после лечения аденом гипофиза, зависит от нескольких факторов: распространенности и преимущественного роста опухоли, особенностей хирургического удаления опухоли, большое значение имеют характер, степень и длительность зрительных нарушений до начала лечения, выраженность атрофического процесса в зрительных нервах, т.е. стадии зрительных нарушений (ранняя или поздняя), что, в свою очередь, напрямую связано с топографо-анатомическим расположением опухоли. Все это свидетельствует о большой ответственности офтальмолога в своевременной диагностике аденомы гипофиза и реабилитации пациентов после лечения.

LİTERATURA:

1. Daly, A.F. Clinical characterization of familial isolated pituitary adenomas / A.F.Daly, M.L.Jaffrain-Rea, A.Ciccarelli [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, – 2006. 91, – p.3316-3323.
2. Beckers, A., Daly A.F. The clinical, pathological, and genetic features of familial isolated pituitary adenomas // *Eur. J. Endocrinol.*, – 2007. 157, – p.371-382.
3. Beckers, A. Familial isolated pituitary adenomas (FIPA) and the pituitary adenoma predisposition due to mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene / A.Beckers, L.A.Aaltonen, A.F.Daly [et al.] // *Endocr. Rev.*, – 2013. 34, – p.239-277.
4. Marques, N.V. Frequency of familial pituitary adenoma syndromes among patients with functioning pituitary adenomas in a reference outpatient clinic / N.V.Marques, L.Kasuki, M.C.Coelho [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.*, – 2017. 40, – p.1381-1387.
5. Pepe, S. Germline and mosaic mutations causing pituitary tumours: Genetic and molecular aspects / S.Pepe, M.Korbonits, D.Iacovazzo // *J. Endocrinol.*, – 2019. 240, – p.21-45.
6. Daly, A.F. Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germ-line AIP mutations and pituitary adenomas: An International Collaborative Study / A.F.Daly, M.A.Tichomirowa, P.Petrosians [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, – 2010. 95, – p.373-383.
7. Hernandez-Ramirez, L.C. Landscape of familial isolated and young-onset pituitary adenomas: Prospective diagnosis in AIP mutation carriers / L.C.Hernandez-Ramirez, P.Gabrovska, J.Denes [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, – 2015. 100, – p.1242-1254.
8. Lecoq, A.L. Genetic mutations in sporadic pituitary adenomas—what to screen for? / A.L.Lecoq, P.Kamenicky, A.Guiochon-Mantel [et al.] // *Nat. Rev. Endocrinol.*, – 2015. 11, – p.43-54.
9. Beckers, A. The causes and consequences of pituitary gigantism / A.Beckers, P.Petrosians, J.Hanson [et al.] // *Nat. Rev. Endocrinol.*, – 2018. 14, – p.705-720.
10. Ozfirat, Z., Korbonits M. AIP gene and familial isolated pituitary adenomas // *Mol. Cell. Endocrinol.*, – 2010. 326, – p.71-79.
11. Formosa, R. Aryl hydrocarbon receptor (AHR) is a potential tumour suppressor in pituitary adenomas / R.Formosa, J.Borg, J.Vassallo // *Endocr. Relat. Cancer.*, – 2017. 24, – p.445-457.
12. Kazlauskas, A. The immunophilin-like protein XAP2 regulates ubiquitination and subcellular localization of the dioxin receptor / A.Kazlauskas, L.Poellinger, I.Pongratz // *J. Biol. Chem.*, – 2000. 275, – p.41317-41324.
13. Tuominen, I. AIP inactivation leads to pituitary tumorigenesis through defective Galphai-cAMP signaling / I.Tuominen, E.Heliovaara, A.Raitila [et al.] // *Oncogene*, – 2015. 34, – p.1174-1184.
14. Hernandez-Ramirez, L.C. Role of Phosphodiesterases on the Function of Aryl Hydrocarbon Receptor-Interacting Protein (AIP) in the Pituitary Gland and on the Evaluation of AIP Gene Variants / L.C.Hernandez-Ramirez, G.Trivellin, C.A.Stratakis // *Horm. Metab. Res.*, – 2017. 49, – p.286-295.
15. Scherthaner-Reiter, M.H. Interaction of AIP with protein kinase A (cAMP-dependent protein kinase) / M.H.Scherthaner-Reiter, G.Trivellin, C.A.Stratakis // *Hum. Mol. Genet.*, – 2018. 27, – p.2604-2613.
16. Hernandez-Ramirez, L.C. Multi-chaperone function modulation and association with cytoskeletal proteins are key features of the function of AIP in the pituitary gland / L.C.Hernandez-Ramirez, R.M.L.Morgan, S.Barry [et al.] // *Oncotarget.*, – 2018. 9, – p.9177-9198.

17. Rostomyan, L. AIP mutations and gigantism / L.Rostomyan, I.Potorac, P.Beckers [et al.] // *Ann. Endocrinol. (Paris)*, – 2017. 78, – p.123-130.
18. Caimari, F., Korbonits M. Novel Genetic Causes of Pituitary Adenomas // *Clin. Cancer. Res.*, – 2016. 22(20), – p.5030-5042. Doi: 10.1158/1078-0432.Ccr-16-0452
19. Maxwell, J.E. Translational Diagnostics and Therapeutics in Pancreatic Neuroendocrine Tumors / J.E.Maxwell, S.K.Sherman, J.R.Howe // *Clin. Cancer. Res.*, – 2016. 22(20), – p.5022-5029. Doi: 10.1158/1078-0432.ccr-16-0435
20. Thakker, R.V. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, – 2010. 24(3), – p.355-370. Doi: 10.1016/j.beem.2010.07.003
21. Longuini, V.C. Association between the p27 rs2066827 variant and tumor multiplicity in patients harboring MEN1 germline mutations / V.C.Longuini, D.M.Lourenço, T.Sekiya [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.*, – 2014. 171(3), – p.335-342. 10.1530/eje-14-0130
22. Balogh, K. Menin dynamics and functional insight: take your partners / K.Balogh, A.Patócs, L.Hunyady [et al.] // *Mol. Cell. Endocrinol.*, – 2010. 326(1-2), – p.80-84. Doi:10.1016/j.mce.2010.04.011
23. Beijers, H. Germline and somatic mosaicism in a family with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) syndrome / H.Beijers, N.M.L.Stikkelbroeck, A.R.Mensenkamp [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.*, – 2019. 180(2), – p.15-19. Doi:10.1530/eje-18-0778
24. Coppin, L. Diagnosis of mosaic mutations in the MEN1 gene by next generation sequencing / L.Coppin, A.Ferrière, M.Crépin [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.*, – 2019. 180(2), – p.1-13. Doi:10.1530/eje-18-0852
25. Agarwal, S.K. Rare germline mutations in cyclin-dependent kinase inhibitor genes in multiple endocrine neoplasia type 1 and related states / S.K.Agarwal, C.M.Mateo, S.J.Marx // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, – 2009. 94(5), – 1826-1834. Doi:10.1210/jc.2008-2083
26. Kyritsi, E.M. Partial empty sella syndrome, GH deficiency and transient central adrenal insufficiency in a patient with NF1 / E.M.Kyritsi, M.Hasiotou, C.Kanaka-Gantenbein // *Endocrine*, – 2020. 69(2), – p.377-385. Doi:10.1007/s12020-020-02351-z
27. Hozumi, K. Acromegaly caused by a somatotroph adenoma in patient with neurofibromatosis type 1 / K.Hozumi, H.Fukuoka, Y.Odake [et al.] // *Endocr. J.*, – 2019. 66(10), – p.853-857. Doi: 10.1507/endocrj.EJ19-0035
28. Lonser, R.R. Pituitary stalk hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease / R.R.Lonser, J.A.Butman, R.Kiringoda [et al.] // *J. Neurosurg*, – 2009. 110(2), – p.350-353. Doi:10.3171/2008.4.17532
29. Lonser, R.R. Von Hippel-Lindau disease / R.R.Lonser, G.M.Glenn, M.Walther [et al.] // *Lancet*, – 2003. 361(9374), – p.2059-2067. Doi:10.1016/s0140-6736(03)13643-4
30. Shepard, M.J. Repurposing propranolol as an antitumor agent in von Hippel-Lindau disease / M.J.Shepard, A.Bugarini, N.A.Edwards [et al.] // *J. Neurosurg*, – 2018. 131(4), – p.1-9. Doi:10.3171/2018.5.jns172879
31. Courcoutsakis, N.A. The complex of myxomas, spotty skin pigmentation and endocrine overactivity (Carney complex): imaging findings with clinical and pathological correlation / N.A.Courcoutsakis, C.Tatsi, N.J.Patronas [et al.] // *Insights Imaging*, – 2013. 4(1), – p.119-133. Doi:10.1007/s13244-012-0208-6
32. Correa, R. Carney complex: an update / R.Correa, P.Salpea, C.A.Stratakis // *Eur. J. Endocrinol.*, – 2015. 173(4), – p.85-97. Doi:10.1530/eje-15-0209
33. Boikos, S.A., Stratakis C.A. Carney complex: pathology and molecular genetics // *Neuroendocrinology*, – 2006. 83(3-4), – p.189-199. Doi:10.1159/000095527

34. Forlino, A. PRKACB and Carney complex / A.Forlino, A.Vetro, L.Garavelli [et al.] // *N. Engl. J. Med.*, – 2014. 370(11), – p.1065-1067. Doi: 10.1056/NEJMc1309730
35. Trivellin, G. Gigantism and acromegaly due to Xq26 microduplications and GPR101 mutation / G.Trivellin, A.F.Daly, F.R.Faucz [et al.] // *N. Engl. J. Med.*, – 2014. 371(25), – p.2363-2374. Doi:10.1056/NEJMoal1408028
36. Iacovazzo, D. Germline or somatic GPR101 duplication leads to X-linked acrogigantism: a clinico-pathological and genetic study / D.Iacovazzo, R.Caswell, B.Bunce [et al.] // *Acta. Neuropathol. Commun.*, – 2016. 4(1), – p.56. Doi:10.1186/s40478-016-0328-1
37. Gill, A.J. Succinate dehydrogenase deficiency is rare in pituitary adenomas / A.J.Gill, C.W.Toon, A.Clarkson [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.*, – 2014. 38(4), – p.560-566. Doi:10.1097/pas.000000000000149
38. Xekouki, P. Pituitary adenoma with paraganglioma/pheochromocytoma (3PAs) and succinate dehydrogenase defects in humans and mice / P.Xekouki, E.Szarek, P.Bullova [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, – 2015. May; 100(5), – p.E710-9. doi: 10.1210/jc.2014-4297.
39. O'Toole, S.M. 15 YEARS OF PARAGANGLIOMA: The association of pituitary adenomas and pheochromocytomas or paragangliomas / S.M.O'Toole, J.Dénes, M.Robledo [et al.] // *Endocr. Relat. Cancer.*, – 2015. 22(4), – p.105-122. Doi:10.1530/erc-15-0241
40. Dénes, J. Heterogeneous genetic background of the association of pheochromocytoma/paraganglioma and pituitary adenoma: results from a large patient cohort / J.Dénes, F.Swords, E.Rattenberry [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, – 2015. 100(3), – p.531-541. Doi: 10.1210/jc.2014-3399
41. Xekouki, P. Succinate dehydrogenase (SDH) D subunit (SDHD) inactivation in a growth-hormone-producing pituitary tumor: a new association for SDH? / P.Xekouki, K.Pacak, M.Almeida [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, – 2012. 97(3), – p.357-366. Doi:10.1210/jc.2011-1179
42. Xekouki, P., Stratakis C.A. Succinate dehydrogenase (SDHx) mutations in pituitary tumors: could this be a new role for mitochondrial complex II and/or Krebs cycle defects? // *Endocr. Relat. Cancer.*, – 2012. 19(6), – p.33-40. Doi:10.1530/erc-12-0118
43. Krol, J. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay / J.Krol, I.Loedige, W.Filipowicz // *Nat. Rev. Genet.*, – 2010. 11(9), – p.597-610. Doi:10.1038/nrg2843
44. De Kock, L. Pituitary blastoma: a pathognomonic feature of germ-line DICER1 mutations / L.De Kock, N.Sabbaghian, F.Plourde [et al.] // *Acta. Neuropathol.*, – 2014. 128(1), – p.111-122. Doi:10.1007/s00401-014-1285-z
45. Choong, C.S. Exploring the endocrine manifestations of DICER1 mutations / C.S.Choong, J.R.Priest, W.D.Foulkes // *Trends Mol. Med.*, – 2012. 18(9), – p.503-505. Doi:10.1016/j.molmed.2012.07.003
46. Vedanayagam, J. Cancer-associated mutations in DICER1 RNase IIIa and IIIb domains exert similar effects on miRNA biogenesis / J.Vedanayagam, W.K.Chatila, B.A.Aksoy [et al.] // *Nat. Commun.*, – 2019. 10(1), – p.3682. Doi:10.1038/s41467-019-11610-1
47. Bengtsson, D. Corticotroph Pituitary Carcinoma in a Patient with Lynch Syndrome (LS) and Pituitary Tumors in a Nationwide LS Cohort / D.Bengtsson, P.Joost, C.Aravidis [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, – 2017. 102(11), – p.3928-3932. Doi:10.1210/jc.2017-01401
48. Uraki, S. Atypical pituitary adenoma with MEN1 somatic mutation associated with abnormalities of DNA mismatch repair genes; MLH1 germline mutation and MSH6 somatic mutation / S.Uraki, H.Ariyasu, A.Doi [et al.] // *Endocr. J.*, – 2017. 64(9), – p.895-906. Doi:10.1507/endocrj.EJ17-0036

49. Radian, S. Increased population risk of AIP-related acromegaly and gigantism in Ireland / S.Radian, Y.Diekman, P.Gabrovska [et al.] // Hum. Mutat., – 2017. 38(1), – p.78-85. doi: 10.1002/humu.23121.
50. Daly, A.F. Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germ-line AIP mutations and pituitary adenomas: an international collaborative study / A.F.Daly, M.A.Tichomirowa, P.Petrossians [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab., – 2010. 95(11), – p.373-383. doi: 10.1210/jc.2009-2556.
51. Cazabat, L. Germline AIP mutations in apparently sporadic pituitary adenomas: prevalence in a prospective single-center cohort of 443 patients / L.Cazabat, J.Bouligand, S.Salénave [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab., – 2012. Apr; 97(4), – p.663-670. doi: 10.1210/jc.2011-2291. Epub 2012 Feb 8. PMID: 22319033.
52. Daly, A.F. Aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene mutations in familial isolated pituitary adenomas: analysis in 73 families / A.F.Daly, J.F.Vanbellinthen, S.K.Khoo [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab., – 2007. May; 92(5), – p.1891-1896. doi: 10.1210/jc.2006-2513. Epub 2007 Jan 23. PMID: 17244780.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: (фамилия и инициалы авторов)

Сбор и обработка материала:

Написание текста:

Редактирование:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**Для корреспонденции:**

Гасанова Хаяла Салех кызы - врач-ординатор, ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н.Федорова» Минздрава России

Email: gasanova.hayala@yandex.ru