Аденомы гипофиза в рамках наследственных синдромов

Е.О. МАМЕДОВА*, к.м.н. Е.Г. ПРЖИЯЛКОВСКАЯ, к.м.н. Е.А. ПИГАРОВА, д.м.н. Н.Г. МОКРЫШЕВА, д.м.н. Л.К. ДЗЕРАНОВА, д.м.н. А.Н. ТЮЛЬПАКОВ

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава РФ, Москва

Опухоли гипофиза в подавляющем большинстве случаев являются доброкачественными аденомами, но они по-прежнему представляют трудную задачу для эндокринологов и нейрохирургов, что обусловлено разнообразием их начальных клинических проявлений, невозможностью прогнозирования опухолевого роста и влиянием на качество жизни пациентов. Подавляющее большинство аденом гипофиза являются спорадическими, и лишь небольшая их доля возникает в рамках наследственных синдромов. Обсуждаются варианты наследственных синдромов, одним из проявлений которых являются различные опухоли гипофиза. С помощью молекулярных генетических исследований было обнаружено несколько генетических дефектов, которые могут вносить вклад в образование аденом гипофиза. Также были выявлены несколько генов, приводящих к наследственным формам опухолей гипофиза. Выявление генов, ответственных за развитие аденом гипофиза и патогенетических механизмов их возникновения, необходимо для улучшения диагностики и лечения таких пациентов, что, вероятно, будет способствовать улучшению прогноза и пониманию патогенеза спорадических аденом.

Ключевые слова: опухоль гипофиза, семейный, МЭН 1, МЭН 4, FIPA.

Pituitary adenomas in the framework of hereditary syndromes

E.O. MAMEDOVA, E.G. PRZHIYALKOVSKAYA, E.A. PIGAROVA, N.G. MOKRYSHEVA, L.K. DZERANOVA, A.N. TYULPAKOV

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

The overwhelming majority of the pituitary tumours are benign adenomas that remain a serious challenge to endocrinologists and neurosurgeons by virtue of great variety of their early manifestations, the impossibility to predict the neoplastic growth, and the influence exerted on the patients' quality of life. Most pituitary adenomas are sporadic tumours and only few of them develop in the framework of hereditary syndromes. The present review is focused on the variants of hereditary syndromes with special reference to various pituitary neoplasms. The molecular and genetic studies revealed several genetic defects that are believed to contribute to the formation of pituitary adenomas. Moreover, a few genes were identified responsible for the development of hereditary forms of pituitary tumours. Identification of such genes and pathogenetic mechanisms underlying the development of pituitary microadenomas is of paramount importance for the improvement of their diagnostics and treatment that in its turn may promote the understanding of pathogenesis of sporadic adenomas and improve their prognosis.

Key words: pituitary tumours, familial, MEN 1, MEN 4, FIPA.

Опухоли гипофиза составляют до 25% всех опухолей головного мозга [1]. Наиболее часто встречаются аденомы — доброкачественные опухоли из клеток аденогипофиза. Тем не менее аденомы гипофиза нередко имеют местный инвазивный рост и могут приводить к летальному исходу из-за инфильтрации соседних структур, а также к серьезным осложнениям из-за метаболических эффектов избыточной продукции гормонов этими опухолями. Несмотря на то что опухоли аденогипофиза часто являются инвазивными, они казуистически редко метастазируют в отдаленные отделы центральной нервной системы, лимфатические узлы и печень. В случае метастазирования их относят к аденокарциномам [1].

Частота клинически проявляющих себя аденом гипофиза составляет приблизительно 100 случаев на 100 000 населения, тогда как в целом опухоли гипофиза обнаруживаются гораздо чаще — в 16,7% случаев (14,4% по данным аутопсий и 22,5% по данным радиологических исследований) [2]. По сравнению с предыдущими эпидемиологическими исследованиями (19—28 случаев на 100 000 населения [3]) количество лиц с аденомами гипофиза увеличилось почти в 4 раза (94 случая на 100 000 по данным исследования в провинции Льеж, Бельгия [4], и эти данные впоследствии были подтверждены в Бэнбери, Великобритания [5]), что может свидетельствовать о повышении выявляемости новообразований гипофиза вследствие улучшения методов диагностики [6].

Выделяют спорадические и семейные формы аденом гипофиза. Подавляющее большинство аденом являются спорадическими. Семейные формы (как изолированные, так и в рамках эндокринных синдромов) составляют около 5% от всех случаев аденом гипофиза [7]. Этиология спорадических аденом до сих пор остается малоизученной, тогда как за

© Коллектив авторов, 2014

*e-mail: lilybet@mail.ru

doi: 10.14341/probl201460451-59

последнее десятилетие наблюдается значительный прогресс в изучении наследственных синдромов с возникновением аденом гипофиза [8]. К наследственным синдромам, в рамках которых могут развиваться аденомы гипофиза, относят: синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН 1), синдром множественных эндокринных неоплазий 4-го типа (МЭН 4), Карни комплекс (Carney complex, CNC) и семейные изолированные аденомы гипофиза (Familiar Isolated Pituitary Adenomas, FIPA). Известными причинами возникновения данных синдромов являются мутации в генах *MEN1*, *CDKN1B*, *PRKA1A* и *AIP* соответственно. Также в последнее время было показано, что, возможно, мутации в генах *DICER1* и сукцинатдегидрогеназы (*SDH*) могут предрасполагать к возникновению аденом гипофиза [9]. Другим генетическим, но не наследуемым синдромом, ассоциированным с аденомами гипофиза, является синдром Мак-Кьюн—Олбрайта (McCune—Albright Syndrome, OMIM#174800), обусловленный постзиготной мутацией в гене *GNAS* [10], поэтому в данном обзоре он рассмотрен не будет **(см. рисунок)**. Около 2,7% всех аденом гипофиза возникают в рамках МЭН 1, приблизительно 2,5% — в рамках FIPA. CNC объясняет всего несколько сотен случаев во всем мире, тогда как МЭН 4, *DICER1* и *SDH* — обусловленные семейные аденомы гипофиза были описаны только у нескольких человек. Тем не менее генетический дефект при данных состояниях обнаруживается далеко не во всех случаях: у 10—30% пациентов с МЭН 1, у 27% — с CNC и у 70—85% пациентов с FIPA ген или гены, приведшие к развитию заболевания, до сих пор не идентифицированы [7].

Синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа

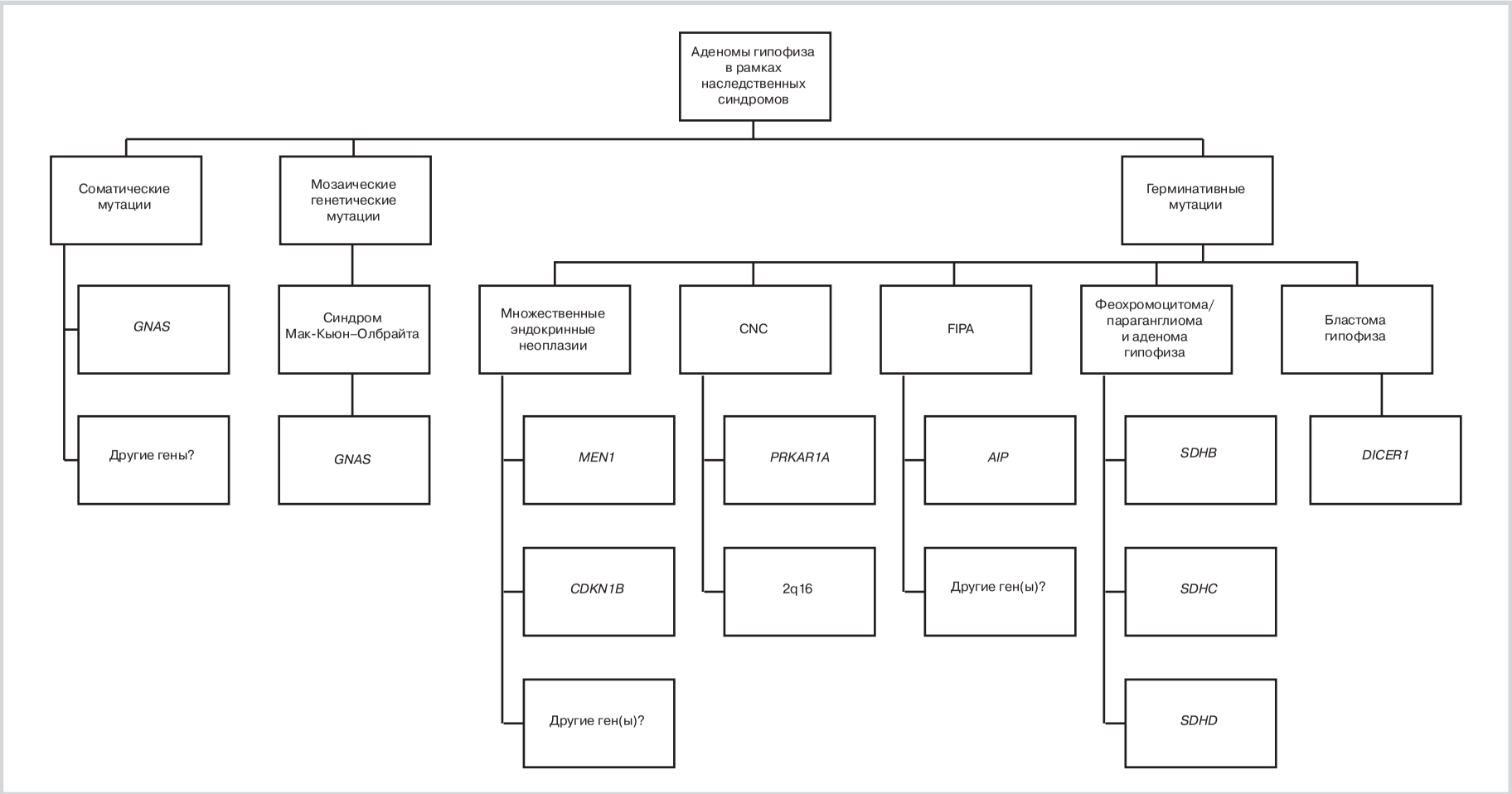
МЭН 1 — это редкий синдром, характеризующийся аутосомно-доминантным типом наследования (OMIM#131100), высокой пенетрантностью (до 99% в возрасте старше 50 лет) и одинаковой распространенностью среди мужчин и женщин. Распространенность МЭН 1 оценивается как 15—30 человек на 100 000 населения [11, 12]. Синдром проявляется первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ), энтеропанкреатическими карциноидными опухолями и аденомами гипофиза и может быть как спорадическим (15%), так и семейным (85%) [7]. Кроме названных трех основных видов неоплазий, в ассоциации с МЭН 1 было описано более 20 других эндокринных и неэндокринных опухолей, таких как опухоли коры надпочечника, липомы, лицевые ангиофибромы, коллагеномы и др. Аденомы околощитовидных желез развиваются у 90—100% пациентов с МЭН 1, тогда как опухоли поджелудочной железы, особенно гастриномы, являются основной причиной заболеваемости и смертности при этом синдроме. Аденомы гипофиза диагностируют у 40% и более пациентов с МЭН 1, и чаще они встречаются при семейных, нежели при спорадических случаях МЭН 1. Тем не менее из-за невысокой распространенности синдрома в целом, МЭН 1 ответственен, как было указано выше, за 2,7% всех аденом гипофиза [13, 14].

Причиной развития синдрома МЭН 1 являются мутации в гене-супрессоре опухолевого роста *MEN1* на хромосоме 11q13, который кодирует белок менин, состоящий из 610 аминокислотных остатков. Менин в основном располагается в ядре, где он взаимодействует с различными белками, которые принимают участие в регуляции транскрипции, поддержании стабильности генома, клеточной пролиферации и апоптозе [15]. Ни одна из многочисленных функций менина окончательно не была доказана в образовании опухолей при МЭН 1. Гипофиз-специфическая функция менина — взаимодействие с активином — негативным регулятором секреции пролактина (ПРЛ), соматотропного гормона (СТГ) и аденокортикотропного гормона (АКТГ) и пролиферации клеток гипофиза, опосредованной через ингибирование экспрессии гена *Pit-1* [16]. *MEN1* был открыт в 1997 г., а к настоящему времени описано более 565 мутаций в этом гене [17]. Наиболее часто (>70%) встречаются нонсенс-мутации, либо мутации со сдвигом рамки считывания, приводящие к появлению укороченного белка и, следовательно, нарушению его функции. Корреляций между генотипом и фенотипическими проявлениями у носителей мутаций MEN 1 найдено не было [12].

В большинстве случаев первым клиническим проявлением синдрома МЭН 1 является ПГПТ, однако у 20% пациентов синдром манифестирует аденомой гипофиза [8]. Аденомы гипофиза в рамках МЭН 1 возникают в более молодом возрасте (35,1±14,8 года) по сравнению с пациентами со спорадическими аденомами гипофиза [18]. Самое раннее описание — в 5-летнем возрасте [12]. Кроме того, как при семейных, так и при спорадических случаях синдрома МЭН 1, соматотропиномы чаще встречаются у женщин, чем у мужчин [10]. Распределение типов аденом гипофиза такое же, как и для не-МЭН 1-обусловленных (спорадических) аденом: преобладают пролактиномы (60%), менее 25% секретируют СТГ, также встречаются гормонально-неактивные аденомы (менее 5%), кортикотропиномы (менее 5%) и крайне редко — тиреотропиномы [7, 14]. Описан один случай карциномы из клеток гонадотрофов [19]. От 10 до 39% аденом секретируют более одного гормона, обычно ПРЛ/СТГ. Аденомы гипофиза в рамках МЭН 1 больше по размерам, чем спорадические аденомы: макроаденомы встречаются в 76—85% в случаях МЭН 1 в сравнении с 42% при не-МЭН 1 аденомах гипофиза, причем около половины макроаденом являются инва-

doi: 10.14341/probl201460451-59

doi: 10.14341/probl201460451-59



Опухоли гипофиза в рамках наследственных синдромов.

GNAS — ген, кодирующий α-субъединицу Gs белка; FIPA — Familiar Isolated Pituitary Adenomas, семейные изолированные аденомы гипофиза; CNC — Карни комплекс (Carney complex); *MEN1* — ген, кодирующий белок менин; *CDKN1B* — ген, кодирующий циклин-зависимый ингибитор киназы $p27^{Kip1}$; *AIP* — ген, кодирующий белок, взаимодействующий с арилуглеводородным рецептором (Aryl-hydrocarbon Interacting Protein); *PRKAR1A* — ген, кодирующий регуляторную субъединицу 1-α протеинкиназы А; 2q16 — локус на длинном плече хромосомы 2; *SDHB* — ген, кодирующий субъединицу В сукцинатдегидрогеназы; *SDHC* — ген, кодирующий субъединицу С сукцинатдегидрогеназы; *SDHD* — ген, кодирующий субъединицу D сукцинатдегидрогеназы; *DICER1* — ген, кодирующий рибонуклеазу.

зивными [18]. У 4% пациентов развиваются множественные аденомы [7]. Сообщается о большем размере пролактином у пациентов с МЭН 1, у которых доля макроаденом достигает 84% случаев в сравнении с общей популяцией, где микроаденомы преобладают [13].

Принципы лечения аденом гипофиза в рамках синдрома МЭН 1 существенно не отличаются от таковых у пациентов без МЭН 1. Тем не менее в ряде исследований [18, 20, 21] было показано, что аденомы гипофиза при МЭН 1 имеют более агрессивное течение и в меньшей степени поддаются медикаментозному или хирургическому лечению. Ответ на терапию агонистами дофамина значительно меньше у МЭН 1-ассоциированных пролактином, с нормализацией уровня ПРЛ в 42% случаев в сравнении с 90% в спорадических случаях [18]. На сегодняшний день проведено лишь небольшое количество исследований, посвященных проблеме лечения МЭН 1-ассоциированных аденом гипофиза, тем не менее, вероятно, что хирургическое лечение потребуется большему количеству пациентов с МЭН 1, чем в случае спорадических аденом. Результаты по лечению других типов аденом гипофиза в рамках МЭН 1 в сравнении со спорадическими случаями отсутствуют [14].

Синдром множественных эндокринных неоплазий 4-го типа

Несмотря на большое количество найденных мутаций в кодирующей области гена *MEN1*, от 10 до 30% пациентов с характерными клиническими проявлениями синдрома МЭН 1 не имеют мутаций в гене *MEN1*. Данный факт может объясняться вовлечением других генов в развитие «МЭН 1-подобных» состояний [22]. В 2006 г. у крыс с «МЭН 1-подобными» проявлениями была выявлена мутация в гене *CDKN1B*, кодирующем циклин-зависимый ингибитор киназы $p27^{Kip1}$. У животных развились феохромоцитома, медуллярный рак щитовидной железы, гиперплазия поджелудочной железы и аденомы гипофиза [23]. У человека ген *CDKN1B* расположен на хромосоме 12p13 и является геном-супрессором опухолевого роста. Его продукт — $p27^{Kip1}$ играет важную роль в регуляции клеточного цикла, ингибируя комплекс циклин/циклинзависимая киназа. По данным некоторых исследований [8, 12], $p27^{Kip1}$ является мишенью для менина и арилуглеводородного рецептора.

Первым задокументированным случаем заболевания, которое в последующем было названо МЭН 4, стала семья из Германии с семейными аденомами гипофиза, ПГПТ, ангиомиолипомой почки и раком яичек среди различных членов семьи. Генетическое исследование показало наличие нонсенс-мутации в гене *CDKN1B* в отсутствие мутаций в гене *MEN1* [23]. Вскоре после этого герминативная гетерозиготная мутация со сдвигом рамки считывания в гене *CDKN1B* была описана в другом «МЭН 1-подобном» случае, негативном по мутации в гене *MEN1*: женщина из Голландии с мелкоклеточной карциномой шейки матки, АКТГ-продуцирующей аденомой гипофиза и гиперпаратиреозом [24]. В настоящее время в литературе описано 12 пациентов с герминативными нуклеотидными заменами в гене *CDKN1B*.

Наиболее частым клиническим проявлением является ПГПТ, наблюдавшийся у 10 (81%) из 12 пациентов. На втором месте по распространенности у данных пациентов находятся аденомы гипофиза, наблюдавшиеся у 5 (41,6%) из 12 пациентов. Двое пациентов имели СТГ-продуцирующую аденому гипофиза и признаки акромегалии, 1 пациент — болезнь Кушинга вследствие АКТГ-продуцирующей аденомы гипофиза, 1 пациент — гормонально-неактивную опухоль, у 1 пациента была заподозрена пролактинома (имело место повышение уровня ПРЛ в крови). Время манифестации варьировало от 30 до 79 лет [25]. Поскольку количество выявленных пациентов крайне мало, пока невозможно достоверно утверждать, поражают ли мутации *CDKN1B* в равной степени все клетки аденогипофиза или являются специфичными лишь для определенных типов клеток. Также нельзя с уверенностью утверждать, являются ли аденомы гипофиза при наличии мутации *CDKN1B* более агрессивными по сравнению со спорадическими аналогами. В одном из двух случаев СТГ-продуцирующая аденома, ассоциированная с мутацией p27W76X, инвазивно распространялась в турецкое седло и кавернозные синусы. При гистологическом исследовании были выявлены клеточная атипия, повышенный митотический индекс, что предполагает агрессивное поведение опухоли [23, 25]. Также у пациентов с МЭН 4 помимо ПГПТ и аденом гипофиза могут развиваться другие опухоли. Были описаны карциноиды бронхов и желудка, гастринома, папиллярный рак щитовидной железы, объемные образования поджелудочной железы и надпочечников [25]. Учитывая отсутствие специфического для МЭН 4 фенотипа, диагноз невозможно установить только по клиническим проявлениям.

Таким образом, синдром МЭН 4 представляется чрезвычайно редким заболеванием, и мутации в гене *CDKN1B* могут объяснить менее 3% случаев «МЭН1-подобных» фенотипов с отсутствием мутации в гене *MEN1*. В то же время генетическое тестирование возможно у пациентов с «МЭН 1-подобными» состояниями в исследовательских целях [7]. В спорадических аденомах гипофиза мутации в гене *CDKN1B* найдены не были, однако в большинстве случаев выявлялся сниженный или неопределяемый уровень белка $p27^{Kip1}$, несмотря на сохранную экспрессию иРНК [8].

doi: 10.14341/probl201460451-59

Карни комплекс

В 1985 г. J. Carney с коллегами впервые описали группу пациентов с миксомами, пятнистой кожной пигментацией и гормональной гиперсекрецией. Карни комплекс (Carney complex, CNC) является редким заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования (OMIM #160980 и %605244). Всего за 20 лет с момента открытия было описано около 500 случаев данного синдрома, который чаще выявляется у женщин. CNC характеризуется сочетанием множественной эндокринной неоплазии с кожными и кардиальными проявлениями [7]. Эндокринные нарушения наблюдаются у $^{1}/_{3}$ пациентов с CNC и в основном включают синдром Кушинга вследствие первичного пигментного нодулярного поражения коры надпочечников (Primary Pigmented Nodular Adrenocortucal Disease, PPNAD), доброкачественные и злокачественные образования щитовидной железы, опухоли яичек (крупноклеточные опухоли с кальцификацией клеток Сертоли (Large Cell Calcifying Sertoli Cell Tumor, LCCSCT)) и акромегалию, либо повышение инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), парадоксальный ответ СТГ на введение тиротропин-рилизинг-гормона (ТРГ) или оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ), гиперпролактинемию [13, 26]. К неэндокринным проявлениям относятся пятнистая кожная пигментация, миксомы кожи и слизистых, миксомы сердца, миксоматоз грудных желез, псаммоматозные пигментированные шванномы, множественные голубые невусы, множественные аденомы протоков грудных желез, остеохондромиксома. Диагноз устанавливается на основании минимум двух главных критериев или наличия одного критерия и либо инактивирующей мутации в гене *PRKAR1A*, либо родственника первой линии с CNC (подробнее с клиническими и гистологическими критериями диагностики можно ознакомиться в обзорных статьях S. Boikos и соавт. [27] и C. Stratakis и соавт. [28]).

Генетическая основа синдрома гетерогенна и включает как минимум 2 локуса. Ген *CNC1* расположен на хромосоме 17 (17q24.2) и кодирует регуляторную субъединицу 1-α протеинкиназы А (PRKAR1A). У 73% пациентов с CNC выявляется герминативная мутация в данном гене. Ген *CNC2*, расположенный на хромосоме 2 (2p16), до сих пор точно не идентифицирован [7]. Как и в случае МЭН 1, соматические мутации в гене *PRKAR1A* не были обнаружены в спорадических аденомах гипофиза. Протеинкиназа А является цАМФ-зависимой протеинкиназой, которая играет ключевую роль при широком спектре метаболических и регуляторных путей, вовлеченных в клеточную пролиферацию, транскрипцию и апоптоз. Большинство мутаций в гене *PRKAR1A* приводит к образованию преждевременных стоп-кодонов и последующей деградации нонсенс-иРНК [12].

Для пациентов с CNC характерен патологический секреторный ответ СТГ и ПРЛ на различные стимуляционные пробы (до 75%), однако клинически выраженная акромегалия и/или значительное повышение уровня ПРЛ вследствие аденомы гипофиза встречаются относительно редко, в среднем у 10—12% пациентов [27]. Аденомы гипофиза при CNC в подавляющем большинстве случаев СТГ или СТГ/ПРЛ-секретирующие, около $^{2}/_{3}$ пациентов с CNC имеют «мягкую» гиперпролактинемию (менее 100 нг/мл), но было описано несколько случаев истинных пролактином [29]. В гипофизе гормон роста-рилизинг гормон (ГР-РГ) стимулирует синтез и высвобождение СТГ посредством системы цАМФ/ПКА. Синтез остальных гормонов гипофиза регулируется другими механизмами, поэтому он не нарушается при мутациях *PRKAR1A*. Гистологической особенностью ткани гипофиза у таких пациентов является мультифокальная гиперплазия маммосоматотрофов, чередующаяся с нормальной тканью гипофиза и редко трансформирующаяся в аденому [7]. Эта находка, совместно с повышением уровня СТГ, ИФР-1 и умеренной гиперпролактинемией, позволяет предположить, что акромегалия у пациентов с CNC может развиваться постепенно, начиная с гипофизарной гиперплазии и заканчивая формированием аденомы [12]. Подобное «преакромегалическое» состояние является общей чертой CNC и синдрома Мак-Кьюн—Олбрайта (в случае последнего вовлечен тот же патофизиологический механизм, однако повреждение происходит на другом уровне). При иммуногистохимическом исследовании большинство соматотропином также окрашиваются на ПРЛ. Также в редких случаях было описано положительное окрашивание на α-субъединицу гликопротеиновых гормонов, β-субъединицы тиреотропного гормона (β-ТТГ), лютеинизирующего гормона (β-ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (β-ФСГ), однако не было ни одного случая экспрессии АКТГ опухолью [30]. Пациентам с умеренно повышенным уровнем ИФР-1 в отсутствие визуализации аденомы рекомендуется назначение аналогов соматостатина с целью нормализации уровня ИФР-1. При выявлении аденомы рекомендуется хирургическое лечение [8].

Семейные изолированные аденомы гипофиза

Первое исследование семейных аденом гипофиза, не ассоциированных ни с синдромом МЭН 1, ни с CNC, было проведено в Льежском университете в Бельгии в 2000 г. В этом исследовании были описаны 27 пациентов с аденомами гипофиза в семьях, не имевших других выявленных опухолей. Таким образом, данные семьи были обозначе-

doi: 10.14341/probl201460451-59

ны как имеющие «семейные изолированные аденомы гипофиза» (Familiar Isolated Pituitary Adenomas, FIPA). Также было замечено, что в семьях могут наблюдаться как аденомы одного клинического типа, так и подтипы с различными клиническими проявлениями, что привело к субклассификации FIPA на гомогенные и гетерогенные семьи соответственно [12]. К настоящему времени описаны более 400 семей с FIPA. FIPA (OMIM#102200) характеризуются наличием аденом гипофиза у 2 и более членов одной семьи при отсутствии других синдромов, ассоциированных с опухолями. Генеалогические исследования демонстрируют аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью [6, 7].

FIPA составляют приблизительно такую же долю от всех аденом гипофиза, как и МЭН 1 [31]. Пролактиномы встречаются в 40% случаев FIPA, и их характеристики схожи со спорадическими пролактиномами по половому распределению, возрасту на момент постановки диагноза и проценту микроаденом. В гетерогенных FIPA семьях, однако, пролактиномы ведут себя более агрессивно, со значительно большим преобладанием супраселлярного роста и инвазии кавернозных синусов по сравнению со спорадическими пролактиномами. СТГ-продуцирующие аденомы составляют 30% случаев FIPA, а смешанные СТГ/ПРЛ-продуцирующие опухоли — 7% [32, 33]. Тем не менее были описаны гормонально-неактивные аденомы, кортикотропиномы, гонадотропиномы и тиреотропинома [7]. В гомогенных семьях с акромегалией опухоли обычно обнаруживают на 10 лет раньше, чем при спорадических случаях, и такие соматотропиномы чаще имеют экстраселлярный рост по сравнению с гетерогенными семьями и при спорадических случаях [32, 33].

В независимых исследованиях было показано, что инактивирующие мутации в гене *AIP*, кодирующем белок, взаимодействующий с арилуглеводородным рецептором (Aryl-hydrocarbon Interacting Protein), могут быть причиной возникновения аденом гипофиза в данных семьях. Потеря гетерозиготности в локусе *AIP* в тканях удаленных аденом показывает, что ген *AIP* обладает функцией супрессора опухолевого роста. Мутации в гене *AIP* могут быть найдены в 15—25% семей с FIPA и в 40—50% семей с акромегалией в рамках гомогенных FIPA семей [34—36].

Фенотипические характеристики лучше описаны у *AIP*-позитивных пациентов с FIPA. Большинство аденом у *AIP*-позитивных пациентов являются макроаденомами (93,3%), в основном с инвазивным ростом. Пациенты с мутацией в гене *AIP* могут иметь любой подтип аденомы гипофиза, но СТГ-продуцирующие опухоли значительно преобладают и наблюдаются у 80% пациентов, а сопутствующая гиперсекреция ПРЛ наблюдается в более 50% из них [12]. Аденомы гипофиза у пациентов с FIPA с мутацией в гене *AIP* также имеют более агрессивные характеристики и ассоциированы с более ранним началом заболевания и ускоренным ростом опухоли. Инвазивные макроаденомы манифестируют в детстве или юности у более половины пациентов с *AIP*-мутацией, средний возраст на момент постановки диагноза 18—24 года. Гигантизм диагностируется у трети *AIP*-позитивных пациентов с соматотропиномами, что редко наблюдается при спорадических случаях [7]. Более того, аденомы гипофиза с мутацией в гене *AIP* плохо отвечают на терапию. Аналоги соматостатина имеют низкую эффективность для достижения биохимического контроля и уменьшения размеров опухоли у пациентов с акромегалией и мутацией в гене *AIP*. Агонисты дофамина также неспособны достичь контроля у половины пролактином с *AIP* мутацией. Большинству *AIP*-позитивных пациентов требуется более одного хирургического вмешательства, и обычно таким пациентам необходима комбинация нескольких вариантов лечения. Существует большая предрасположенность у мужчин в подгруппе пациентов с *AIP*-ассоциированными аденомами гипофиза, причина чего остается неясной [7].

AIP-негативные пациенты с FIPA представляют собой большинство, однако их клинические характеристики описаны менее подробно, возможно, потому, что они являются генетически гетерогенной популяцией [34]. Такие пациенты на 12—16 лет старше на момент постановки диагноза, чем *AIP*-позитивные пациенты, размеры аденом у них меньше. Соматотропиномы также преобладают (55%), но не так выраженно, как в *AIP*-позитивных случаях. Хотя их ответ на терапию также невысок, он все же выше, чем при *AIP*-позитивных опухолях. Начало заболевания в детском возрасте наблюдается в 11% *AIP*-негативных семей в сравнении с 80% в *AIP*-позитивных семьях [7].

Ген *AIP* экспрессируется в различных тканях, и в нормальной ткани гипофиза он ассоциирован с секреторными гранулами в соматотрофах и лактотрофах. Ген *AIP* состоит из 6 экзонов, расположен на хромосоме 11q13 в относительной близости к гену *MEN1* и кодирует 330-аминокислотный белок, принадлежащий к семейству иммунофиллина [6, 34]. На сегодняшний день 50 различных мутаций в гене *AIP* были идентифицированы, и около 70% из них приводят к повреждению С-концевого домена, необходимого для взаимодействия с другими белками. Корреляций между генотипом и фенотипом в семьях с FIPA и мутацией в гене *AIP* найдено не было. Более 75% семей с FIPA не имеют мутаций в гене *AIP* или других известных предрасполагающих генах, и это показывает, что другие генетические факторы еще предстоит выявить [12].

doi: 10.14341/probl201460451-59

Другие возможные синдромы, ассоциированные с семейными аденомами гипофиза

Бластома гипофиза

Бластома гипофиза — крайне редко встречающаяся, агрессивная, вероятно, врожденная опухоль. На сегодняшний день было описано всего два клинических случая, оба у детей с болезнью Кушинга [37, 38]. В первом случае для постановки диагноза использовались следующие гистологические критерии: ультраструктурно ткань напоминала гипофиз плода на 10—12-й неделе гестации и содержала полностью дифференцированные кортикотрофы и соматотрофы, небольшое количество клеток, продуцирующих гликопротеиновые гормоны с маленькими секреторными гранулами, и недифференцированный эпителий кармана Ратке [37]. Во втором случае опухоль состояла из эмбриональных клеток эпителия кармана Ратке, небольших фолликулярно-звездчатых клеток и более крупных секреторных клеток с положительным иммуноокрашиванием на АКТГ, бета-эндорфин и О-6-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазу и обладала высокой митотической активностью [38].

Тем не менее в недавно опубликованном обзоре было сделано предположение, что указанный диагноз имел место еще в 3 случаях (2 кортикотропином и 1 гормонально-неактивной опухоли), которые ранее расценивались как аденомы [39]. Самый последний случай был описан S. Wildi-Runge и соавт. [38] у 9-месячного мальчика с болезнью Кушинга и отягощенным семейным анамнезом (плевропульмональной бластомой у двоюродного племянника и кистами почек и опухолью яичника у бабушки). Генетический анализ выявил мутацию в гене рибонуклеазы *DICER1* как возможную причину. В остальных случаях генетический анализ не проводился.

CDKIs

Мутация в гене, кодирующем CDKI p21 (*CDKN1A*), была описана у двух сестер с «МЭН1-подобным» синдромом с сочетанием ПГПТ и макропролактиномы. Мутации в генах, кодирующих CDKIs p15 и p 18 (*CDKN2B* и *CDKN2C* соответственно), также были описаны в рамках «МЭН-подобных» состояний, но в данных случаях отсутствовали аденомы гипофиза как часть синдрома [40].

Феохромоцитома/параганглиома и аденома гипофиза

Хотя до недавнего времени подобное сочетание не выделялось в отдельный синдром, сочетание феохромоцитомы/параганглиомы и аденомы гипофиза (обычно соматотропиномы) ранее приводилось в литературе. Известно, что мутации в генах, кодирующих субъединицы A, B, C и D митохондриального сукцинатдегидрогеназного (SDH) комплекса II, ассоциированы с развитием феохромоцитом, параганглиом, гастроинтестинальных стромальных опухолей, рака почки и папиллярного рака щитовидной железы, нейробластомы, гиперплазии мозгового слоя надпочечников, семиномы яичка. Герминативная миссенс-мутация в гене *SDHB* была описана у одного пациента с сочетанием пролактиномы и семейными параганглиомами. Герминативная мутация со сдвигом рамки считывания в гене *SDHD* была ассоциирована с множественными параганглиомами и двусторонними феохромоцитомами совместно с соматотропиномой у одного члена из семьи с семейными параганглиомами. Герминативная миссенс-мутация *SDHC* была описана у семьи с параганглиомами и пролактиномами. В семьях с мутациями *SDHB* и *SDHD* была продемонстрирована потеря гетерозиготности в соответствующих локусах в случаях пролактиномы и соматотропиномы соответственно. Несмотря на то что подобные случаи встречаются чрезвычайно редко, приведенные данные свидетельствуют о возможной новой ассоциации между параганглиомами и аденомами гипофиза [7].

Заключение

Аденомы гипофиза в рамках наследственных синдромов составляют небольшую долю от всех аденом гипофиза, но открывают новые возможности для понимания патофизиологических процессов их образования. За последнее десятилетие к хорошо описанным синдромам МЭН 1 и CNC присоединились FIPA и МЭН 4, при этом велика вероятность существования других, еще не открытых, генов, вовлеченных в процесс образования аденом гипофиза. Лечение наследственных опухолей гипофиза в целом не отличается от такового при спорадических аденомах с точки зрения терапевтических подходов. Однако аденомы гипофиза в рамках МЭН 1 и FIPA обладают более агрессивными характеристиками, манифестируют в более раннем возрасте и плохо поддаются лечению. Генетический скрининг для выявления мутаций в известных генах рекомендуется при МЭН 1 и CNC для выявления носителей мутации, которым необходимо проведение регулярного клинического и биохимического мониторинга. Несмотря на то что мутации в гене *AIP* наблюдаются только в 15—25% семей с FIPA, генетическое тестирование как минимум одного из членов пораженной семьи представляется целесообразным. Поиск новых генов, мутации в которых могут быть причиной развития наследственных форм аденом гипофиза, является важным и перспективным направлением научных исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и финансовой заинтересованности, связанных с рукописью.

doi: 10.14341/probl201460451-59

ЛИТЕРАТУРА

1. Asa SL, Ezzat S. The Pathogenesis of Pituitary Tumors. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. 2009;4(1):97-126. doi: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092259
2. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, et al. The prevalence of pituitary adenomas. Cancer. 2004;101(3):613-619. doi: 10.1002/cncr.20412
3. Davis, Farrell W, Clayton R. Pituitary tumours. Reproduction. 2001;121(3):363-371. doi: 10.1530/rep.0.1210363
4. Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High Prevalence of Pituitary Adenomas: A Cross-Sectional Study in the Province of Liège, Belgium. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006;91(12):4769-4775. doi: 10.1210/jc.2006-1668
5. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). Clinical Endocrinology. 2010;72(3):377-382. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03667.x
6. Далантаева Н.С., Дедов И.И. Генетические и обменные особенности семейных изолированных аденом гипофиза. // Ожирение и метаболизм. 2013;(2):3-10. [Dalantaeva NS, Dedov II. Genetic and metabolic characteristics of familial isolated pituitary adenomas. Obesity and Metabolism. 2013;(2):3-10.] doi: 10.14341/2071-8713-4817
7. Hernandez-Ramirez LC, Korbonits M. Familiar pituitary adenomas. In: Laws ER, Ezzat S, Asa SL, Rio ML, Michel L and Knutzen R, editors. Pituitary Disorders: Diagnosis and Management. 1st ed. John Wiley & Sons. 2013;87-110.
8. Elston MS, McDonald KL, Clifton-Bligh RJ, Robinson BG. Familial pituitary tumor syndromes. Nature Reviews Endocrinology. 2009;5(8):453-461. doi: 10.1038/nrendo.2009.126
9. Gadelha MR, Trivellin G, Hernández-Ramírez LC, Korbonits M. Genetics of Pituitary Adenomas. 2013;41:111-140. doi: 10.1159/000345673
10. Horvath A, Stratakis CA. Clinical and molecular genetics of acromegaly: MEN1, Carney complex, McCune–Albright syndrome, familial acromegaly and genetic defects in sporadic tumors. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. 2008;9(1):1-11. doi: 10.1007/s11154-007-9066-9
11. Ростомян Л.Г., Рожинская Л.Я., Тюльпаков А.Н. Аденома гипофиза и синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа. В книге: Клиническая эндокринология. / Под ред. акад. РАН и РАМН Дедова И.И. - М.; 2011. С.257-266. [Rostomyan LG, Rozhinskaya LYa, Tyul'pakov AN. Pituitary adenoma and type 1 multiple endocrine neoplasia syndrome. In: Clinical endocrinology. Ed. by Dedov II. Moscow; 2011. P. 257-266.]
12. Vasilev V, Daly AF, Petrossians P, Zacharieva S, Beckers A. Familial Pituitary Tumor Syndromes. Endocrine Practice. 2011;17(s3):41-46. doi: 10.4158/ep11064.ra
13. Daly AF, Tichomirowa MA, Beckers A. The epidemiology and genetics of pituitary adenomas. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009;23(5):543-554. doi: 10.1016/j.beem.2009.05.008
14. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al. Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1). The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2012;97(9):2990-3011. doi: 10.1210/jc.2012-1230
15. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2010;24(3):355-370. doi: 10.1016/j.beem.2010.07.003
16. Hendy GN, Kaji H, Sowa H, Lebrun JJ, Canaff L. Menin and TGF-β Superfamily Member Signaling via the Smad Pathway in Pituitary, Parathyroid and Osteoblast. Hormone and Metabolic Research. 2005;37(6):375-379. doi: 10.1055/s-2005-870152
17. Lemos MC, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. Human Mutation. 2008;29(1):22-32. doi: 10.1002/humu.20605
18. Vergès B, Boureille F, Goudet P, Murat A, Beckers A, Sassolas G, et al. Pituitary Disease in MEN Type 1 (MEN1): Data from the France-Belgium MEN1 Multicenter Study. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2002;87(2):457-465. doi: 10.1210/jcem.87.2.8145
19. Benito M, Asa SL, LiVolsi VA, West VA, Snyder PJ. Gonadotroph Tumor Associated with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2005;90(1):570-574. doi: 10.1210/jc.2004-1373
20. Trouillas J, Labat-Moleur F, Sturm N, Kujas M, Heymann M-F, Figarella-Branger D, et al. Pituitary Tumors and Hyperplasia in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 Syndrome (MEN1): A Case-Control Study in a Series of 77 Patients Versus 2509 Non-MEN1 Patients. The American Journal of Surgical Pathology. 2008;32(4):534-543. doi: 10.1097/PAS.0b013e31815ade45
21. Beckers A, Betea D, Socin HV, Stevenaert A. The treatment of sporadic versus MEN1-related pituitary adenomas. Journal of Internal Medicine. 2003;253(6):599-605. doi: 10.1046/j.1365-2796.2003.01164.x
22. Georgitsi M. MEN-4 and other multiple endocrine neoplasias due to cyclin-dependent kinase inhibitors (p27Kip1 and p18INK4C) mutations. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2010;24(3):425-437. doi: 10.1016/j.beem.2010.01.001
23. Pellegata NS, Quintanilla-Martinez L, Siggelkow H, Samson E, Bink K, Hofler H, et al. Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2006;103(42):15558-15563. doi: 10.1073/pnas.0603877103
24. Georgitsi M, Raitila A, Karhu A, van der Luijt RB, Aalfs CM, Sane T, et al. GermlineCDKN1B/p27Kip1Mutation in Multiple Endocrine Neoplasia. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2007;92(8):3321-3325. doi: 10.1210/jc.2006-2843
25. Lee M, Pellegata NS. Multiple Endocrine Neoplasia Type 4. 2013;41:63-78. doi: 10.1159/000345670
26. Молитвословова Н.Н. Эпидемиология, этиология и патогенез акромегалии. Акромегалия в рамках генетических и наследственных заболеваний. Классификация аденом гипофиза. В книге: Акромегалия. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. / Под ред. академика РАН и РАМН И.И. Дедова, член-корр. РАМН Г.А. Мельниченко. – М.; 2009. С. 117-140. [Molitvoslovova NN. Epidemiology, etiology and pathogenesis of acromegaly. Acromegaly under genetic and hereditary diseases. Classification of pituitary adenomas. In: Acromegaly. Etiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment. Ed by II Dedov, GA Melnichenko. Moscow; 2009. P. 117-140.]
27. Boikos SA, Stratakis CA. Carney complex: the first 20 years. Current Opinion in Oncology. 2007;19(1):24-29. doi: 10.1097/CCO.0b013e32801195eb
28. Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Sep;86(9):4041–4046. PMID: 11549623.
29. Kirschner LS. PRKAR1A and the evolution of pituitary tumors. Molecular and Cellular Endocrinology. 2010;326(1-2):3-7. doi: 10.1016/j.mce.2010.04.027
30. Stergiopoulos SG, Abu-Asab MS, Tsokos M, Stratakis CA. Pituitary Pathology in Carney Complex Patients. Pituitary. 2004;7(2):73-82. doi: 10.1007/s11102-005-5348-y

doi: 10.14341/probl201460451-59

31. Daly AF, Jaffrain-Rea ML, Ciccarelli A, Valdes-Socin H, Rohmer V, Tamburrano G, et al. Clinical Characterization of Familial Isolated Pituitary Adenomas. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006;91(9):3316-3323. doi: 10.1210/jc.2005-2671

32. Chahal HS, Chapple JP, Frohman LA, Grossman AB, Korbonits M. Clinical, genetic and molecular characterization of patients with familial isolated pituitary adenomas (FIPA). Trends in Endocrinology and Metabolism. 2010;21(7):419-427. doi: 10.1016/j.tem.2010.02.007

33. Naves LA, Daly AF, Vanbellinghen JF, Casulari LA, Spilioti C, Magalhaes AV, et al. Variable pathological and clinical features of a large Brazilian family harboring a mutation in the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene. European Journal of Endocrinology. 2007;157(4):383-391. doi: 10.1530/eje-07-0533

34. Leontiou CA, Gueorguiev M, van der Spuy J, Quinton R, Lolli F, Hassan S, et al. The Role of the Aryl Hydrocarbon Receptor-Interacting Protein Gene in Familial and Sporadic Pituitary Adenomas. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2008;93(6):2390-2401. doi: 10.1210/jc.2007-2611

35. Vierimaa O, Georgitsi M, Lehtonen R, Vahteristo P, Kokko A, Raitila A, et al. Pituitary Adenoma Predisposition Caused by Germline Mutations in the AIP Gene. Science. 2006 May 26;312(5777):1228-1230. doi: 10.1126/science.1126100

36. Daly AF, Vanbellinghen J-F, Khoo SK, Jaffrain-Rea M-L, Naves LA, Guitelman MA, et al. Aryl Hydrocarbon Receptor-Interacting Protein Gene Mutations in Familial Isolated Pituitary Adenomas: Analysis in 73 Families. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2007;92(5):1891-1896. doi: 10.1210/jc.2006-2513

37. Scheithauer BW, Kovacs K, Horvath E, Kim DS, Osamura RY, Ketterling RP, et al. Pituitary blastoma. Acta Neuropathologica. 2008;116(6):657-666. doi: 10.1007/s00401-008-0388-9

38. Wildi-Runge S, Bahubeshi A, Carret A et al. New phenotype in the familial DICER1 tumor syndrome: pituitary blastoma presenting at age 9 months (abstract). Endocr Rev. 2011;32: P1–777.

39. Scheithauer BW, Horvath E, Abel TW, Robital Y, Park SH, Osamura RY, et al. Pituitary blastoma: a unique embryonal tumor. Pituitary. 2011;15(3):365-373. doi: 10.1007/s11102-011-0328-x

40. Agarwal SK, Mateo CM, Marx SJ. Rare Germline Mutations in Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor Genes in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 and Related States. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009;94(5):1826-1834. doi: 10.1210/jc.2008-2083

doi: 10.14341/probl201460451-59