

Генетические и обменные особенности семейных изолированных аденом гипофиза

Далантаева Н.С.*, Дедов И.И.

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Резюме. Семейные изолированные аденомы гипофиза (FIPA, familial isolated pituitary adenoma) – относительно новый термин для обозначения заболевания, которое характеризуется аутосомно-доминантным наследованием с неполной пенетрантностью в результате развития опухолей гипофиза без отличительных признаков других эндокринных заболеваний или синдромов, таких, как, например, синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1 синдром) или Карни-комплекс [1]. FIPA-семьи насчитывают около 2% среди всех случаев возникновения аденом гипофиза. Среди этих FIPA-семей около 15–20% имеют мутации в гене, кодирующем белок арилуглеводородного рецептора. Это супрессорный ген, расположенный на длинном плече 11 хромосомы [2, 3]. Этиологический ген для остального большого процента FIPA-семей до сих пор остается неизвестным. Зародышевые мутации в *AIP*-гене были также обнаружены у пациентов с ранним развитием аденом гипофиза, в основном секретирующих гормон роста, или соматотропный гормон (СТГ), гораздо реже – пролактин (ПРЛ) и аденокортикотропный гормон (АКТГ) без наличия явной семейной истории. Такие случаи называются «простыми». Соматические мутации *AIP*-гена в гипофизарных или опухолях другой локализации до настоящего времени не описаны [1]. *Ключевые слова:* акромегалия, опухоли гипофиза, *AIP*, *FIPA*.

Genetic and metabolic characteristics of familial isolated pituitary adenomas

Dalantaeva N.S.*, Dedov I.I.

Endocrinology Research Centre; 11 Dmitry Ulyanov st., Moscow, Russia, 117036

Resume. 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 *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, *AIP*, *FIPA*.

*Автор для переписки/Correspondence author – nsdalantaeva@gmail.com

Введение

Опухоли гипофиза являются распространенными новообразованиями, насчитывающими около 15% от общего количества внутричерепных заболеваний [4].

Проведенный Эззат и соавт. мета-анализ распространенности опухолей гипофиза показал, что они обнаруживаются при аутопсии и радиологических исследованиях в 14,4–22,5% случаев [5]. В ранних исследованиях сообщается, что лишь немногие из них представлены клиническими и биохимическими признаками опухоли – 19–28 случаев на 100 000 населения. В более поздних исследованиях эта цифра составляет 72–94 случая, что, воз-

можно, свидетельствует о повышении выявляемости с помощью улучшения методов диагностики [6]. По сравнению с предыдущими эпидемиологическими исследованиями количество лиц с аденомами гипофиза увеличилось почти в четыре раза (76 случаев на 100 000 населения) [7].

Большинство аденом гипофиза возникает спорадически. Однако появляется все больше данных, что около 5% аденом гипофиза являются семейными с определенным типом наследования [8, 9].

Семейные аденомы гипофиза могут встречаться в рамках синдромов МЭН-1, МЭН-4 и Карни-комплекса в сочетании с опухолями других эндокринных и/или неэндокринных желез.

Генетические причины данных синдромов стали изучаться с 1990 гг. Например, ген синдрома МЭН-1 был секвенирован исследователями Национального института здоровья США в 1997 г. [10].

Синдром множественной эндокринной неоплазии типа-1 (МЭН-1) — аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся несколькими эндокринными опухолями, в частности, гипофиза, паращитовидных желез и поджелудочной железы. У одной трети пациентов с МЭН-1 аденомы гипофиза представлены в 60% случаев пролактиномами, в 20% — соматотропиномами и менее 15% — кортикотропиномами и неактивными опухолями гипофиза [11]. Около 70–80% пациентов имеют мутацию или делецию гена супрессора *MEN1*, который находится на хромосоме в локусе 11q13. МЭН-1, обусловленный мутацией в этом гене, насчитывает около 2,7% всех случаев опухолей гипофиза [12].

Гомозиготная мутация сдвига рамки считывания в гене *CDKN1B*, кодирующем циклинзависимую киназу, приводит к резкому сокращению продукции p27 белка и проявлению у пациента фенотипически синдромов МЭН-1 и МЭН-2 [13]. Данный синдром обозначен как МЭН-4, в литературе описано небольшое количество пациентов и проводятся дальнейшие наблюдения за этой когортой [14].

Около 20–30% случаев, которые являются фенотипическими проявлениями *MEN1*, не имеют мутации в гене *MEN*. Описано, что эти пациенты имеют «фенокопию МЭН-1» [15]. Описаны редкие случаи МЭН-1-подобных синдромов, имеющие мутации в других циклинзависимых киназах: p21 (ген *CDKN1A*), p18 (ген *CDKN2C*) и p15 (ген *CDKN2B*). Из них только мутации в киназе p21 ассоциированы с опухолями гипофиза, в частности с макропролактиномами [16].

Комплекс Карни характеризуется наличием нескольких опухолей, включая опухоли эндокринной системы [17, 18]. Это достаточно редкое заболевание, всего описано около 500 случаев в мире. Свыше 60% пациентов имеют мутацию в I-а-регуляторной субъединице гена супрессора протеинкиназы типа A, локализующегося на хромосоме 17q24 (*PRKARIA* ген), открытие было сделано в 1998 г. [20]. Другой локус, ассоциированный с этим заболеванием, находится на хромосоме 2p16 [19]. Отличительными особенностями Карни-комплекса являются повышенная продукция СТГ и ПРЛ вследствие гиперплазии соматотрофов или маммотрофов или их аденомы. Другие нарушения эндокринной системы включают в себя первичную пигментную узловую дисплазию надпочечников, опухоли яичек, щитовидной железы и лимфатических узлов. В 10% случаев пациенты с Карни-комплексом имеют аденому гипофиза и клинические проявления акромегалии [20].

Зародышевые мутации в *SDH*-генах были обнаружены в семьях с опухолями гипофиза в сочетании с феохромоцитомой/параганглиомой [21–24]. Кроме того, исследователи обнаружили, что мутация в гене *DICER1* ассоциирована со злока-

чественной опухолью гипофиза, развившейся у ребенка, — бластомой гипофиза [25].

В литературе последнее десятилетие появились данные, что в нескольких семьях был обнаружен вариант развития опухолей гипофиза при отсутствии других заболеваний эндокринной системы или опухолей. Данные аденомы передавались по наследству по аутосомно-доминантному признаку с неполной пенетрантностью. Таким образом, данное заболевание было классифицировано как семейные изолированные аденомы гипофиза (FIPA), общий термин, включающий все случаи семейных изолированных опухолей гипофиза, не связанных с *MEN1* и Карни-комплексом [26].

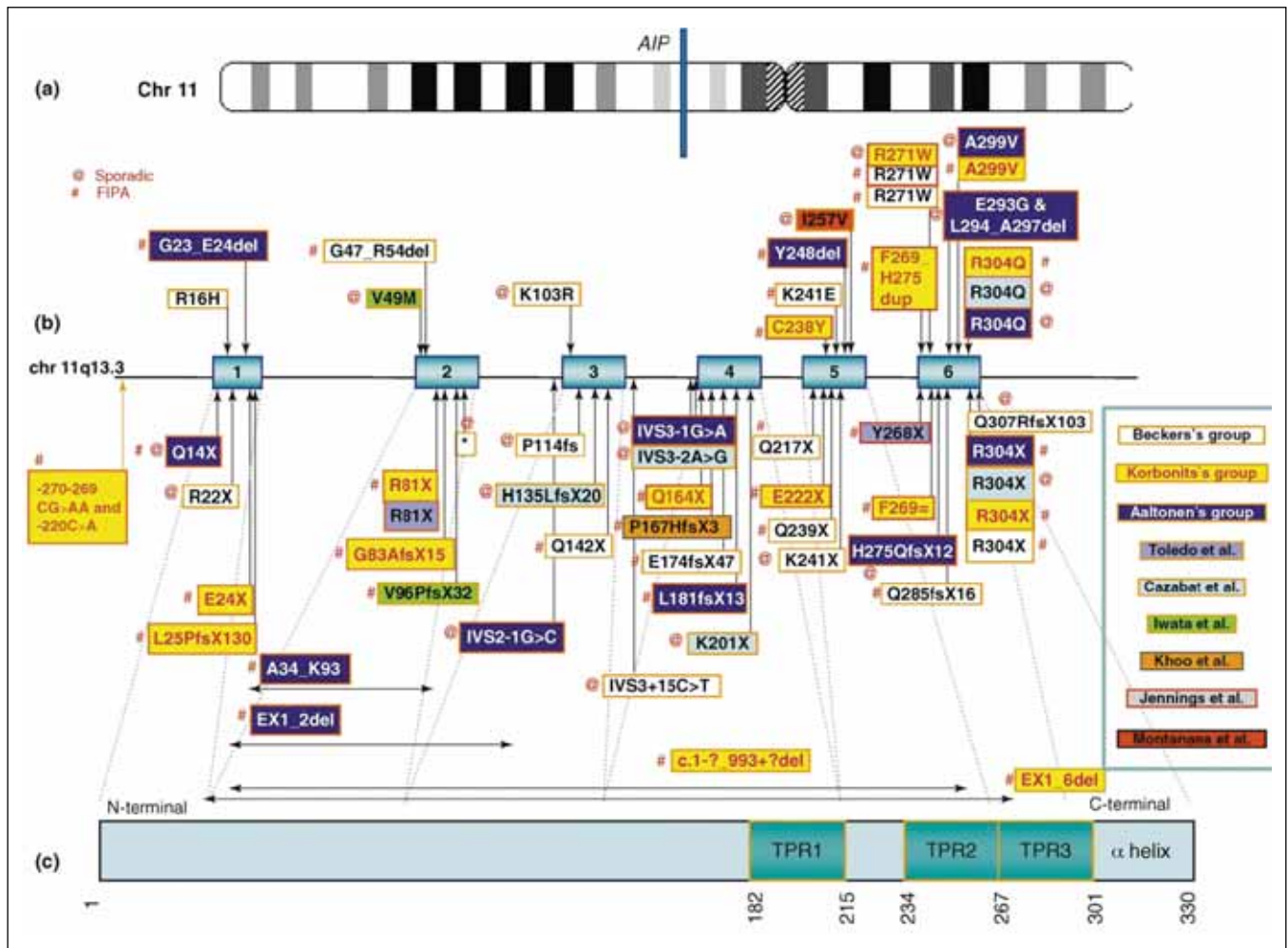
Семейные изолированные аденомы гипофиза

FIPA-семьи характеризуются как минимум 2 и более членами семьи с наличием аденомы гипофиза при отсутствии других синдромов, ассоциированных с опухолями. Семьи с мутациями в *AIP*-гене обычно имеют характерный фенотип, который отличается от варианта с отсутствием мутаций, но возможны и их сочетания.

Генетика семейных изолированных аденом гипофиза

В настоящее время известен только один ген, вызывающий FIPA — *AIP*. Около 15–20% FIPA-семей имеют мутации в данном гене. Этиологический ген или гены большинства оставшегося процента (70–80%) FIPA-семей в настоящее время не известны. Ген *AIP* был обнаружен в 2006 г. группой исследователей во главе с Веримайа в большой семье со случаями акромегалии и пролактиномами [27]. Ген *AIP* состоит из 6 экзонов, расположен на длинном плече 11 хромосомы [2, 3], регионе, ранее известном как участвующий в развитии семейных соматотропином.

Белок *AIP* широко экспрессируется в различных тканях человека, например, в головном мозге, сердце, почках, лейкоцитах, печени, легких, яичниках, поджелудочной железе, гипофизе, плаценте, простате, скелетных мышцах, тонком кишечнике, толстом кишечнике, селезенке, яичках и тимусе [28, 29]. Примечательно, что позитивное иммуногистохимическое окрашивание *AIP* наблюдается в нативном гипофизе только в пролактотрофах и соматотрофах. При спорадических опухолях гипофиза *AIP* экспрессируется во всех клеточных линиях гипофиза. Данный факт был подтвержден экспериментами с использованием мРНК и уровнем экспрессии белков [9]. В зависимости от характера мутации экспрессия *AIP* может быть низкой или отсутствовать в опухолях гипофиза у пациентов с зародышевыми мутациями. Иммуногистохимия удаленных образцов опухоли показала низкую специфичность и чувствительность при окраске на *AIP*, таким образом, данный метод не является целесообразным для прескрининга мутаций *AIP*. Также исследователями было предположено, что экспрессия *AIP* ниже в более агрессивных соматотрофных

Рис. 1. Варианты мутаций в гене *AIP*. Chahal, 2010

аденомах, даже при отсутствии зародышевых мутаций в гене [30, 31].

AIP-белок имеет три тетрапептидных домена, завернутых антипараллельной парой альфа цепей и карбоксильным концом 7- α . Этот С-концевой участок играет важную роль во взаимодействии с другими белками, и таким образом, предполагается, что в случаях FIPA-семей утрачивается его способность связываться с белковыми партнерами, такими как арилуглеводородный рецептор или фосфодиэстераза 5 типа, и тем самым утрачивается его активность как гена-супрессора [2, 32].

В настоящее время в литературе описано 113 разнообразных вариантов *AIP*: более 50 его мутаций различного характера (рис. 1), множество одиночных нуклеотидных последовательностей. С полными данными можно ознакомиться в обзорной статье Мартуччи и соавт. [33]. Мутации гена обычно приводят к образованию укороченного или измененного *AIP*-белка. Для обнаружения больших геномных делеций, что составляют около 10% мутаций, должны быть использованы соответствующие методики, например, мультиплексная амплификация, обусловленная лигированием. В литературе описаны несколько мутаций горячих точек, которые в большинстве случаев затрагивают локус CpG. Мутации основателей были описаны в Финляндии, Северной Ирландии и Италии [27, 34, 35].

Микросателлитный анализ близлежащего региона ДНК может подтвердить общее происхождение мутации, и сложные расчеты могут оценить «возраст» мутации [34]. Например, ДНК анализ скелета гиганта 18 века, который родом из Северной Ирландии, показал наличие мутации *AIP*. ДНК гиганта имеет такую же мутацию (p.R304*), которая была обнаружена в различных семьях, живущих в настоящее время в сходной географической области. Последовательными математическими расчетами было оценено, что общий предок жил около 1500 лет назад, и возможное количество носителей, живущих в настоящее время, насчитывает около 300 человек [35].

Точный механизм, с помощью которого *AIP* приводит к развитию аденом гипофиза, до сих пор остается неясным, однако существует несколько теорий.

Рецептор *AIP* широко экспрессируется в организме и связывается с многочисленными компонентами эндогенного и экзогенного происхождения [36, 37]. Это ядерный транскрипционный фактор, и до связывания с лигандом он находится в клеточной цитоплазме, связанный с *AIP*. Известно, что рецептор относится к загрязнителям окружающей среды, таким как известный канцероген — диоксин. Связывание диоксина приводит к увеличению транслокации ядерного рецептора, который активирует детоксикационные меха-

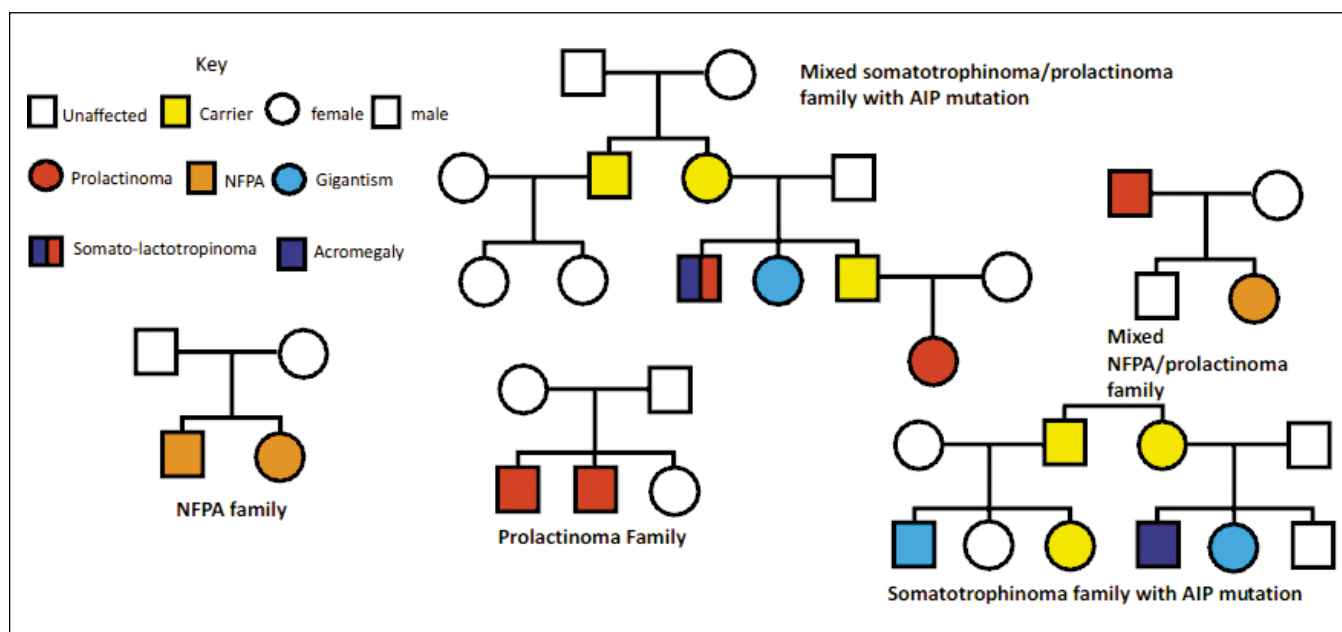


Рис. 2. Генеалогические деревья, демонстрирующие различные варианты FIPA-семей.

низмы, включая увеличение экспрессии фермента CYP1A1, который также участвует в биоактивации полициклических ароматических углеводородных канцерогенов [38, 39]. Интересно, что увеличение заболеваемости акромегалией описано в сильно загрязненных промышленных областях [40]. Возникновение аденомы гипофиза также было изучено в области с высоким загрязнением диоксина после аварии на химическом заводе, но данных недостаточно, чтобы сделать соответствующие заключения [41].

Недавно было замечено, что потеря функции *AIP* гена приводит к нарушению регуляции транскрипции ERα-опосредованного гена путем его дисингибирования. В совокупности высокие уровни эстрогена и, таким образом, эстроген-опосредованные транскрипционные продукты ассоциированы с увеличенным риском развития различных опухолей, в том числе опухоли гипофиза. Эти данные открывают новые возможности для исследования туморогенеза гипофиза [42].

Фенотип пациентов FIPA

Большинство (85%) *AIP*-позитивных пациентов имеют СТГ или СТГ/ПРЛ-секретирующие опухоли, у 10% пациентов обнаруживается пролактинома или неактивная опухоль гипофиза (5%). Иногда клинически неактивные аденомы гипофиза иммуногистохимически положительно окрашиваются на СТГ/ПРЛ. Опухоли другого вида секреции встречаются очень редко, например, в литературе описан всего один случай ТТГ-секретирующей аденомы гипофиза и несколько случаев болезни Кушинга, которая обусловлена мутацией в *AIP*-гене. *AIP*-негативные семьи представлены более разнообразными фенотипическими вариантами. Это и чистая акромегалия, пролактинома, неактивная опухоль гипофиза, и семьи с болезнью Кушинга (гомогенные семьи), а также их сочетания в пределах одной семьи (гетерогенные семьи) [43, 44] (рис. 2).

Распределение по полу

Две трети пациентов с мутациями в *AIP*-гене являются мужчинами. Причина такой особенности до сих пор неизвестна. Данное распределение является характерным и для членов FIPA-семей, и для спорадических случаев с зародышевыми мутациями в *AIP*-гене [26, 45, 46]. Среди *AIP*-негативных семей не было обнаружено различий в распределении по полу [45].

Возраст дебюта заболевания

У *AIP*-позитивного пациента FIPA-семьи заболевание развивается в более раннем возрасте по сравнению с членами семьи, не имеющими мутации [43], или спорадическими случаями развития аденом гипофиза [46]. По данным международного исследования, возраст дебюта заболевания у членов FIPA-семьи с мутацией в *AIP*-гене составил 23,5 лет против 39,8 у членов FIPA-семьи без мутаций в *AIP*-гене [45]. При сравнении *AIP*-позитивных и спорадических случаев показано, что средний возраст составил 22 и 42 года соответственно [46].

Более 80% семей с *AIP*-мутациями имеют, по крайней мере, одного члена семьи, страдающего гигантизмом или с дебютом заболевания до 18 лет. Напротив, только 3 из 46 *AIP*-негативных пациентов FIPA-семей имели дебют заболевания до 18 лет [43]. Возможно, в связи с ранним распознаванием симптомов заболевания среди пораженных членов FIPA-семьи, дебют развития опухоли был раньше у второго поколения, чем у первого. Молодые пациенты с соматотрофными или соматомаммотрофными аденомами имеют повышенный риск наследования *AIP*-мутации при отсутствии очевидной семейной истории. Самому молодому пациенту с аденомой гипофиза было 6 лет на момент постановки диагноза, в то время у него уже имелась макроаденома (30 мм в диаметре) с повышенной секрецией СТГ. С другой стороны, многочисленные

AIP-позитивные пациенты диагностируются в более позднем возрасте, возможно, в связи с неспецифичностью развития симптомов.

Некоторые исследователи предполагают, что пациенты с *AIP*-мутациями, которые приводят к образованию усеченного белка, имеют более молодой возраст в дебюте заболевания, чем пациенты с сохраненной С-концевой частью *AIP*-белка. Однако эти данные не нашли подтверждений в исследованиях бельгийских и других международных ученых [45].

Возраст начала заболевания у *AIP*-негативных FIPA пациентов не отличается от спорадических пациентов.

Пенетрантность заболевания

Основываясь на последних доступных данных, в FIPA-семьях с мутацией в *AIP*-гене пенетрантность заболевания составляет в среднем 15–30% с разбросом от 10 до 90% [43, 46]. Причины такой низкой пенетрантности неизвестны. В то время как общая пенетрантность МЭН-1 и Карни-комплекса является очень высокой, пенетрантность в отношении опухоли гипофиза при МЭН-1 составляет 40%, а при Карни-комплексе — 12% для аденом и 80% для отклонений уровней СТГ/ИРФ-1 в биохимических анализах.

Низкая пенетрантность объясняет, почему зародышевые *AIP*-мутации в некоторых случаях обнаруживаются у очевидных спорадических пациентов, данные случаи называются простыми случаями. Спорадическое появление *AIP*-мутации является, скорее, результатом низкой пенетрантности заболевания, нежели возникновением мутации *de novo*. На сегодняшний день *de novo* мутация была найдена только у одного пациента, что было воспринято как редкая случайность [47]. В качестве кандидатов, которые могут влиять на пенетрантность, были предложены вторичные гены, однако на различных когортах пациентов данное утверждение не нашло подтверждения.

Пенетрантность заболевания у FIPA-семей является неполной. Расчет пенетрантности заболевания является сложным ввиду невозможности сбора полной и развернутой клинической и генетической информации каждого пораженного члена семьи. Вдобавок, важным является то, что пенетрантность высчитывается исходя из возраста исследуемого субъекта.

В настоящее время недостаточно данных предполагать о влиянии типа мутации на пенетрантность заболевания, например, что нонсенс-мутации имеют большую пенетрантность, чем миссенс-мутации.

В FIPA-семьях без мутаций в *AIP*-гене расчеты пенетрантности заболевания еще более сложны из-за наличия непораженных носителей (необлигатные носители), которые не могут быть отличены от непораженных неносителей. Настоящие расчеты основаны на пораженных субъектах, облигатных носителях и 50% потенциальных носителях, но,

скорее всего, здесь существует явная значительная переоценка.

Другой способ сравнения пенетрантности заболевания между *AIP*-позитивными и *AIP*-негативными семьями — посчитать точное количество пораженных объектов внутри каждой семьи. Пенетрантность в *AIP*-негативных семьях вероятно ниже, чем в *AIP*-позитивных семьях, так как среднее количество пациентов в *AIP*-позитивных семьях составило 3 и более пациентов, в отличие от 2 в *AIP*-негативных семьях [43].

***AIP*-мутации в спорадических случаях**

С момента открытия первой зародышевой мутации *AIP* в 2006 г., множество экспериментов было посвящено вопросу: спорадические аденомы гипофиза обусловлены зародышевой или соматической *AIP*-мутацией [9, 48]? Случайные пациенты с аденомами гипофиза редко наследуют *AIP*-мутации, подтверждая теорию, что зародышевые мутации не играют важной роли в целом в туморогенезе спорадических случаев. В выборке спорадических СТГ/ПРЛ-секретирующих аденом гипофиза в педиатрической практике распространенность *AIP* значимо выше: 20,5% (количество пациентов 39) и 23,3% (количество пациентов 30) в случае макроаденом, диагностированных до 18 лет; 14,3% до возраста 25 лет (14 пациентов), 50% при СТГ или ПРЛ-секретирующих аденомах (6 пациентов) [47]. Высокий уровень мутации был обнаружен в случайных случаях спорадической акромегалии в популяции Северной Финляндии. В группе 45 очевидных спорадических пациентов с акромегалией 16% имели мутацию p.Q14*, которая является мутацией предшественника. Статус мутации основателя у данной измененной последовательности гена подтверждается фактом, что она была обнаружена только в регионе Балтийского моря [49].

***AIP* и другие внегипофизарные опухоли**

AIP широко экспрессируется в организме. Зародышевые и соматические *AIP*-мутации были изучены при различных опухолях. Не обнаружено ни одной мутации при немедулярном раке щитовидной железы, колоректальном раке, раке груди и простаты [50]. С другой стороны, внегипофизарные опухоли были обнаружены в *AIP*-позитивных FIPA-семьях, например, карцинома надпочечников, липомы, рак груди, рак щитовидной железы, меланома, полипы толстого кишечника. Однако имеющиеся данные не могут указывать на преобладание внегипофизарных аденом у *AIP*-позитивных пациентов. К тому же, процент внегипофизарных аденом не увеличивается у *AIP*-трансгенных гетерозиготных мышей, которые имеют 100% пенетрантность для аденом гипофиза. Интересный факт был описан в литературе: потеря гетерозиготности и МЭН-1, и *AIP*-генов была доказана патогенетически критической для развития доброкачественной опухоли жировой ткани, называемой гиберномой [33].

Характеристика опухолей гипофиза

Пациенты из FIPA-семей в основном имеют опухоли гипофиза большего размера и более агрессивного поведения по сравнению со спорадическими случаями возникновения заболевания [3, 9, 43, 46]. *AIP*-позитивные пациенты из FIPA-семей в большинстве своем имеют большие опухоли [1, 3, 9, 46], и эти опухоли более подвержены экстракеллярному распространению, чем спорадические опухоли гипофиза [46]. Вероятность повторных хирургических операций выше по сравнению с группой *AIP*-негативных пациентов.

Данные опухоли являются более трудно поддающимися лечению. Соматотропиномы с наличием мутации подвергаются меньшему уменьшению в размерах и, тем самым, меньшему уменьшению продукции гормона роста при лечении аналогами соматостатина, чем спорадические пациенты без мутации [1, 9, 43]. Также было описано более широкое распространение использования радиотерапии и невозможность контролирования ИРФ-1 при лечении Пегвисомантом [46].

Многие соматотропиномы, описанные в FIPA-семьях, являются редко гранулированными аденомами. Этот подтип известен тем, что плохо отвечает на лечение аналогами соматостатина и является более агрессивным [51]. Имеется предположение, что аналоги соматостатина опосредуют их антипролиферативные эффекты через положительную обратную регуляцию *AIP*, который, в свою очередь, увеличивает экспрессию стимулирующего супрессорного гена *ZAC1*. Таким образом, дисфункция в цикле *AIP* уменьшает экспрессию *ZAC1*, и в результате класс препаратов остается полезным [52].

В настоящее время недостаточно данных для характеристики опухолей *AIP*-негативных FIPA семей, но отмечено небольшое превалирование макроаденом.

Гистологическое описание

Подавляющее большинство *AIP*-позитивных опухолей является редко гранулированными соматотрофными аденомами [9]. Это соотносится с прежними исследованиями пациентов со спорадической акромегалией, что редкогранулированные соматотрофные аденомы больше в размерах, показывают большую инвазивность и худший ответ

на лечение аналогами соматостатина. В отличие от Мак-Кьюна-Олбрайта и Карни-комплекса, где пациенты часто имеют гиперплазию соматотрофов, у *AIP*-позитивных пациентов акромегалия обычно обусловлена аденомой гипофиза. Однако очень редко у *AIP*-позитивных пациентов гиперплазия соматотрофов может сочетаться с их аденомой. В литературе недавно был описан клинический случай сосуществования гиперплазии гипофиза и аденомы гипофиза. Образец ткани был гетерозиготным, в ней присутствовали и мутантная, и аллель дикого типа *AIP*. В удаленной аденоматозной ткани наблюдалась потеря гетерозиготности и представлена была только мутантная *AIP*-копия [53]. Вилла и коллеги предложили гипотезу, что данное событие могло произойти. Туморогенез является многошаговым процессом, начинающимся с гиперплазии в гаплонедостаточной ткани. Далее произошли другие генетические события (в том числе, потеря одного оставшегося аллеля дикого типа *AIP*), которые привели к развитию настоящей аденомы. Ученые предположили, что это может объяснить неполную пенетрантность, наблюдаемую при заболеваниях гипофиза у *AIP*-позитивных пациентов из FIPA-семей [53].

В *AIP*-негативных аденомах не наблюдалось гиперплазии ткани гипофиза.

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. Пенетрантность заболевания является низкой, и некоторые пациенты могут не иметь семейной истории. *AIP*-позитивные пациенты, в отличие от *AIP*-негативных и спорадических случаев, имеют определенный фенотип: в большинстве своем встречаются макроаденомы, секретирующие СТГ и/или ПРЛ, с ранним началом заболевания, инвазия окружающих структур и плохой ответ на проводимое лечение. Генетический скрининг на *AIP*-мутации должен быть проведен у детей и в семейных случаях изолированных аденом гипофиза, и у спорадических пациентов с макроаденомами гипофиза с началом заболевания до 30 лет.

Литература

- Chahal HS, Chapple JP, Frohman LA, Grossman AB, Korbonits M. Clinical, genetic and molecular characterization of patients with familial isolated pituitary adenomas (FIPA). *Trends Endocrinol Metab* 2010; 21: 419–427.
- Tahir A, Chahal HS, Korbonits M. Molecular genetics of the *aip* gene in familial pituitary tumorigenesis. *Prog Brain Res* 2010; 182: 229–253.
- Daly AF, Vanbellinghen JF, Khoo SK et al. Aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene mutations in familial isolated pituitary adenomas: analysis in 73 families. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(5): 1891–1896.
- Scheithauer BW, Horvath E, Lloyd RV, Kovacs K. Pathology of pituitary adenomas and pituitary hyperplasia. In: Thapar K, Kovacs K, Scheithauer BW, Lloyd RV, editors. *Diagnosis and management of pituitary tumors*. Totawa: Humana Press, 2001: 91–154.
- Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer* 2004; 101(3): 613–619.
- 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 Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(12): 4769–4775.

7. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72(3): 377–382.
8. Beckers A, Daly AF. The clinical, pathological, and genetic features of familial isolated pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol* 2007; 157(4): 371–382.
9. Leontiou CA, Gueorguiev M, van der Spuy J. et al. The role of the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene in familial and sporadic pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(6): 2390–2401.
10. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science* 1997; 276(5311): 404–407.
11. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24(3): 355–370.
12. Scheithauer BW, Laws ER, Jr., Kovacs K, Horvath E, Randall RV, Carney JA. Pituitary adenomas of the multiple endocrine neoplasia type I syndrome. *Semin Diagn Pathol* 1987; 4(3): 205–211.
13. Pellegata NS, Quintanilla-Martinez L, Siggelkow H et al. Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(42): 15558–15563.
14. Georgitsi M, Raitila A, Karhu A et al. Germline CDKN1B/p27Kip1 mutation in multiple endocrine neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(8): 3321–3325.
15. Turner JJ, Christie PT, Pearce SH, Turnpenny PD, Thakker RV. Diagnostic challenges due to phenocopies: lessons from Multiple Endocrine Neoplasia type1 (MEN1). *Hum Mutat* 2010; 31(1): E1089–E1101.
16. Agarwal SK, Mateo CM, Marx SJ. Rare germline mutations in cyclin-dependent kinase inhibitor genes in multiple endocrine neoplasia type 1 and related states. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(5): 1826–1834.
17. Boikos SA, Stratakis CA. Molecular genetics of the cAMP-dependent protein kinase pathway and of sporadic pituitary tumorigenesis. *Hum Mol Genet* 2007; 16 Spec No 1: R80–R87.
18. Vandeva S, Jaffrain-Rea ML, Daly AF, Tichomirowa M, Zacharieva S, Beckers A. The genetics of pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24(3): 461–476.
19. Stratakis CA, Kirschner LS. Isolated familial somatotropinomas: does the disease map to 11q13 or to 2p16? *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(12): 4920–4921.
20. 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; 86(9): 4041–4046.
21. Xekouki P, Pacak K, Almeida M et al. Succinate dehydrogenase (SDH) D subunit (SDHD) inactivation in a growth-hormone-producing pituitary tumor: a new association for SDH? *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(3): E357–E366.
22. Brahma A, Heyburn P, Swords F. Familial prolactinoma occurring in association with SDHB mutation positive paraganglioma. *Endocrine Abstracts Spring 19*, P239. 2009. Ref Type: Abstract
23. Varsavsky M, Sebastian-Ochoa A, Torres VE. Coexistence of a pituitary macroadenoma and multicentric paraganglioma: A strange coincidence. *Endocrinol Nutr* 2012.
24. Denes J, Swords FM, Xekouki P et al. Familial pituitary adenoma and paraganglioma syndrome – A novel type of multiple endocrine neoplasia. *Endocrine Reviews*. 2012. Ref Type: Abstract
25. Wildi-Runge S, Bahubeshi A, Carret S et al. New phenotype in the familial DICER1 tumor syndrome: pituitary blastoma presenting at age 9 months. *Endocrine Reviews* 32 (03_MeetingAbstracts), P1-777. 2011. Ref Type: Abstract
26. Daly AF, Jaffrain-Rea ML, Ciccarella A et al. Clinical characterization of familial isolated pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(9): 3316–3323.
27. Vierimaa O, Georgitsi M, Lehtonen R et al. Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene. *Science* 2006; 312(5777): 1228–1230.
28. Iwata T, Yamada S, Mizusawa N, Golam HM, Sano T, Yoshimoto K. The aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene is rarely mutated in sporadic GH-secreting adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66(4): 499–502.
29. Kuzhandaivelu N, Cong YS, Inouye C, Yang WM, Seto E. XAP2, a novel hepatitis B virus X-associated protein that inhibits X transactivation. *Nucleic Acids Res* 1996; 24(23): 4741–4750.
30. Jaffrain-Rea ML, Angelini M, Gargano D et al. Expression of aryl hydrocarbon receptor (AHR) and AHR-interacting protein in pituitary adenomas: pathological and clinical implications. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16(3): 1029–1043.
31. Kasuki Jomori de PL, Vieira NL, Armondi Wildemberg LE et al. Low aryl hydrocarbon receptor-interacting protein expression is a better marker of invasiveness in somatotropinomas than Ki-67 and p53. *Neuroendocrinol* 2011; 94(1): 39–48.
32. Trivellin G, Korbonits M. AIP and its interacting partners. *J Endocrinol* 2011; 210:137–155.
33. Martucci F, Trivellin G, Korbonits M. Familial isolated pituitary adenomas: an emerging clinical entity. *J Endocrinol Invest* 2012; 35(11): 1003–1014.
34. Occhi G, Jaffrain-Rea ML, Trivellin G et al. The R304X mutation of the aryl hydrocarbon receptor interacting protein gene in familial isolated pituitary adenomas: Mutational hot-spot or founder effect? *J Endocrinol Invest* 2010; 33(11): 800–805.
35. Chahal HS, Stals K, Unterlander M et al. AIP mutation in pituitary adenomas in the 18th century and today. *N Eng J Med* 2011; 364(1): 43–50.
36. Hillegass JM, Murphy KA, Villano CM, White LA. The impact of aryl hydrocarbon receptor signaling on matrix metabolism: implications for development and disease. *Biol Chem* 2006; 387(9): 1159–1173.
37. de Oliveira SK, Smolenski A. Phosphodiesterases link the aryl hydrocarbon receptor complex to cyclic nucleotide signaling. *Biochem Pharmacol* 2008.
38. Monteiro P, Gilot D, Le FE, Rauch C, Lagadic-Gossmann D, Fardel O. Dioxin-mediated up-regulation of aryl hydrocarbon receptor target genes is dependent on the calcium/calmodulin/CaMKIIalpha pathway. *Mol Pharmacol* 2008; 73(3): 769–777.
39. Barouki R, Coumoul X, Fernandez-Salguero PM. The aryl hydrocarbon receptor, more than a xenobiotic-interacting protein. *FEBS Lett* 2007; 581(19): 3608–3615.
40. Cannavo S, Ferrau F, Ragonese M et al. Increased prevalence of acromegaly in a highly polluted area. *Eur J Endocrinol* 2010; 163(4): 509–513.
41. Pesatori AC, Baccarelli A, Consonni D et al. Aryl hydrocarbon receptor interacting protein and pituitary adenomas: a population-based study on subjects exposed to dioxin after the Seveso, Italy, accident. *Eur J Endocrinol* 2008.
42. Cai W, Kramarova TV, Berg P, Korbonits M, Pongratz I. The immunophilin-like protein XAP2 is a negative regulator of estrogen signaling through interaction with estrogen receptor alpha. *PLoS One* 2011; 6(10): e25201.
43. Igreja S, Chahal HS, King P et al. Characterization of aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) mutations in familial isolated pituitary adenoma families. *Hum Mutat* 2010; 31(8): 950–960.
44. Cazabat L, Bouligand J, Salenave S et al. Germline AIP Mutations in Apparently Sporadic Pituitary Adenomas: Prevalence in a Prospective Single-Center Cohort of 443 Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2012.
45. Cain JW, Miljic D, Popovic V, Korbonits M. Role of the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein in familial isolated pituitary adenoma. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism* 2010; 5(5): 681–695.
46. Daly AF, Tichomirowa MA, Petrossians P et al. Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germ-line AIP mutations and pituitary adenomas: an international collaborative study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(11): E373–E383.
47. Stratakis CA, Tichomirowa MA, Boikos S et al. The role of germline AIP, MEN1, PRKAR1A, CDKN1B and CDKN2C mutations in causing pituitary

- adenomas in a large cohort of children, adolescents, and patients with genetic syndromes. *Clin Genet* 2010; 78(5): 457–463.
48. Georgitsi M, Raitila A, Karhu A et al. Molecular diagnosis of pituitary adenoma predisposition caused by aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene mutations. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(10): 4101–4105.
49. Aaltonen LA. Aryl hydrocarbon receptor-interacting protein and acromegaly. *Horm Res* 2007; 68 Suppl 5: 127–131.
50. Georgitsi M, Karhu A, Winqvist R et al. Mutation analysis of aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene in colorectal, breast, and prostate cancers. *Br J Cancer* 2007; 96(2): 352–356.
51. Bhayana S, Booth GL, Asa SL, Kovacs K, Ezzat S. The implication of somatotroph adenoma phenotype to somatostatin analog responsiveness in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(11): 6290–6295.
52. Chahal HS, Trivellin G, Leontiou CA et al. Somatostatin analogs modulate AIP in somatotroph adenomas – the role of the ZAC1 pathway. *J Clin Endocrinol Metab* 2012.
53. Villa C, Lagonigro MS, Magri F et al. Hyperplasia-adenoma sequence in pituitary tumorigenesis related to aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene mutation. *Endocr Relat Cancer* 2011; 13(3): 347–356.

Далантаева Н.С.	ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва E-mail: nsdalantaeva@gmail.com
Дедов И.И.	ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, Москва E-mail: dedov@endocrincentr.ru
