

Выявление метаболических изменений у пациентов с семейными аденомами гипофиза, ассоциированными с мутациями в гене *AIP*

Тарасова Т.С.*, Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Тюльпаков А.Н., Дедов И.И.

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

В настоящее время описано множество мутаций *AIP*, ответственных за развитие аденом гипофиза. Пенетрантность аденом гипофиза в *AIP*-положительных семьях *FIPA* неполная и колеблется в широких пределах. Данных об особенностях метаболических изменений у пациентов с семейными аденомами гипофиза, ассоциированными с мутациями в гене *AIP*, продолжает оставаться недостаточно. Оценка результатов молекулярно-генетических исследований, а также тщательный анализ метаболических изменений в данных клинических случаях помогут выработке и усовершенствованию алгоритмов диагностики и лечения, определению групп пациентов, требующих более пристального внимания эндокринологов, своевременного скрининга, агрессивного лечения, тщательного динамического наблюдения.

Ключевые слова: соматотропинома, соматопролактинома, акромегалия, пролактинома, клинический случай, *AIP*.

Metabolic changes in patients with familial pituitary adenomas associated with mutations in the *AIP* gene

Tarasova T.S.*, Pigarova E.A., Dzeranova L.K., Tyul'pakov A.N., Dedov I.I.

Endocrinology Research Centre; Moscow, Russia

Currently, many *AIP* mutations responsible for the development of pituitary adenomas have been described. Penetence of pituitary adenomas in *AIP*-positive *FIPA* families is incomplete and varies widely. Data on the characteristics of metabolic changes in patients with familial pituitary adenomas associated with mutations in the *AIP* gene continues to be inadequate. Evaluation of the results of molecular genetic studies, as well as a thorough analysis of metabolic changes in these clinical cases, will help to develop and improve diagnostic and treatment algorithms, identify patient groups that require special attention of endocrinologists, timely screening, aggressive treatment, and careful dynamic observation.

Keywords: somatotropinoma, somato prolactinoma, acromegaly, prolactinoma, *AIP*, clinical case.

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

DOI: 10.14341/OMET2017148-51

Введение

Изолированные семейные аденомы гипофиза (*FIPA*) – это группа опухолей гипофиза, обладающих по сравнению со спорадическими случаями аденом более агрессивным течением и быстрым ростом, чаще развиваются в молодом или даже детском возрасте, характеризуются инвазивным характером роста, резистентностью к консервативной терапии, высокой частотой рецидивирования после оперативного лечения [1]. В настоящее время описано множество мутаций *AIP*, ответственных за развитие аденом гипофиза [2]. Пенетрантность аденом гипофиза в *AIP*-положительных семьях *FIPA* неполная и колеблется в широких пределах, от 10 до 90%. 85% *AIP*-позитивных пациентов имеют соматотропиномы или соматопролактиномы, в 10% случаев развиваются пролактиномы, в 5% случаев неактивные аденомы гипофиза. При этом представители одной семьи могут иметь различные по гормональному типу секреции опухоли гипофиза [3]. Мутации в гене *AIP*,

по данным европейских авторов, выявляются у порядка 15–25% семей [4, 5], тогда как в российской популяции роль данного гена представляется минимальной (<5%) [6]. Однако известно, что в большинстве случаев *FIPA* мутации в гене *AIP* не выявляются, и генетическую основу их возникновения еще предстоит установить [7, 8].

Учитывая отсутствие достаточного количества данных о выявлении метаболических изменений в семьях *FIPA*, в данной статье представлены наблюдения 4 пациентов с аденомами гипофиза различного типа секреции из 2 семей, где раннее начало заболевания у одних членов семьи коррелирует с метаболическими нарушениями и агрессивным течением, рецидивированием основного заболевания – у других членов семьи. Полученные данные подробного обследования в условиях стационара, сбора семейного анамнеза послужили основанием для проведения молекулярно-генетического исследования и подтверждения мутаций в гене *AIP*.

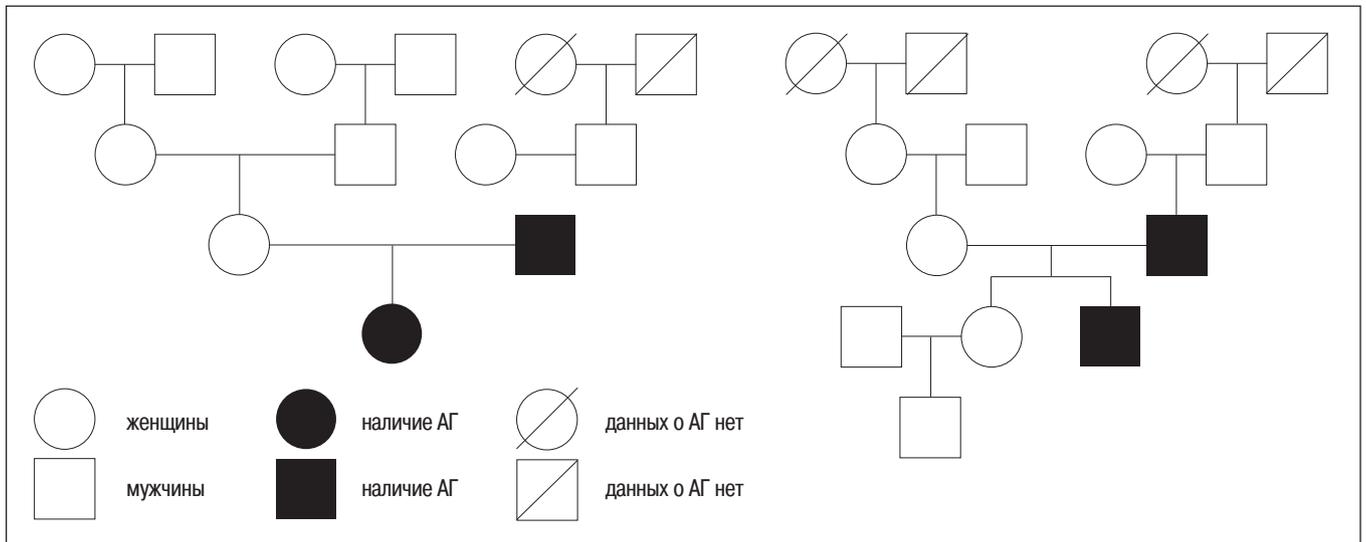


Рис. 1. Генеалогические деревья, демонстрирующие 1 и 2 семью соответственно.

Описание клинических случаев

В первой семье (генеалогическое дерево на рис. 1) пациентка X., 1998 года рождения, с наследственностью по сахарному диабету по отцовской линии в 13-летнем возрасте обратилась к эндокринологу по месту жительства с жалобами на выраженные головные боли, головокружение, быстрое увеличение роста по сравнению со сверстниками. Рекомендовано стационарное обследование и лечение, которые не были проведены. В 16 лет консультирована эндокринологом ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (ЭНЦ). На приеме предъявляла жалобы на сохраняющиеся интенсивные головные боли, головокружение. При осмотре отмечалось наличие акромегалоидных черт лица. При госпитализации в ЭНЦ в 2015 г. рост пациентки составил 197 см. При лабораторном обследовании выявлено повышение уровня соматотропного гормона (СТГ) до 21,6 нг/мл (0,2–15,9), инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) до 805,1 нг/мл (193,0–731,0), пролактина (ПРЛ) общего до 966,4 мЕД/л (109,0–557,0). В ходе орального глюкозотолерантного теста отсутствовало подавления уровня СТГ сыворотки крови менее 1,0 нг/мл. По данным МРТ головного мозга обнаружено объемное образование гипофиза размерами 13 × 19 × 17 мм. Проведено тотальное транссфеноидальное удаление эндосупраселлярной аденомы гипофиза, в послеоперационном периоде лабораторно подтверждена ремиссия основного заболевания, развился несахарный диабет и гипотиреоз, которые потребовали назначения десмопрессина и левотироксина натрия соответственно. При госпитализации в ЭНЦ в 2016 г. лабораторно подтверждена эффективность оперативного лечения в виде сохраняющейся ремиссии основного заболевания, снижение уровня СТГ в ходе орального глюкозотолерантного теста до 0,246 нг/мл (менее 1,0). По данным МРТ головного мозга выявлены послеоперационные изменения селлярной области, картина «пустого» турецкого седла. Коррекции заместительной терапии несахарного диабета и вторичного гипотиреоза не потребовалось. При дополнительном опросе стало известно, что отец данной пациентки, 1963 года рождения, кроме нарушения углеводного

обмена имел акромегалоидные черты лица, высокий рост 210 см. Для исключения семейной формы аденом гипофиза проведено молекулярно-генетическое исследование с выявлением гетерозиготной мутации с.649С>Т р.Q217X в гене *AIP*. В связи с чем, отец пациентки был также госпитализирован в ЭНЦ в 2016 г. На момент поступления предъявлял жалобы на головные боли, повышение цифр АД до 150/90 мм рт.ст., потливость, боли в тазобедренных суставах и снижение либидо. За время стационарного обследования лабораторно подтверждена гиперпролактинемия: повышение ПРЛ общего до 23 760,0 мЕД/л (53,0–400,0); ИФР-1 300,8 нг/мл (87–328), снижение СТГ в ходе орального глюкозотолерантного теста менее 1 нг/мл. По данным МРТ головного мозга, – картина эндо-, супра-, пара-, инфраселлярной аденомы гипофиза размерами 25 × 30 × 28 мм. Пациенту рекомендовано хирургическое лечение, от которого он воздержался, в качестве альтернативы начата медикаментозная терапия каберголином с коррекцией дозы до нормализации уровня ПРЛ. Ранее развитие проявлений гипофизарного гигантизма у дочери, подробный сбор семейного анамнеза с учетом наследственности по сахарному диабету позволили заподозрить семейную форму аденом гипофиза и подтвердить наличие идентичной мутации в гене *AIP* по данным молекулярно-генетического исследования.

Во второй семье (генеалогическое дерево на рис. 1) пациент Ч., 1956 года рождения, с 30 лет отмечал постепенное изменение внешности в виде укрупнения черт лица, увеличения конечностей в размере, до 46 лет не обследовался у эндокринолога и регулярной медикаментозной терапии не получал. В возрасте 46 лет выявлено тяжелое нарушение углеводного обмена, установлен диагноз сахарный диабет 2 типа, уровень глюкозы крови в дебюте 13 ммоль/л, начата инсулинотерапия. В этот же период в связи с изменениями внешности обследовался у эндокринолога по месту жительства, лабораторно подтвержден диагноз активной стадии акромегалии (СТГ и ИФР-1 выше референсных значений). По МРТ головного мозга получены данные о наличии аденомы гипофиза с интра-, супра-, инфра- и параселлярным ростом. Оперативное лечение (транскраниальная аде-

DOI: 10.14341/OMET2017148-51

номэктомия) проведено только в 2008 г., в возрасте 60 лет. В послеоперационном периоде развился гипотиреоза в связи с чем начата заместительная терапия левотироксином натрия. Спустя 3 года, в 2011 г., при амбулаторном обследовании клинико-лабораторной ремиссии акромегалии не подтверждено, начата терапия октреотидом длительного действия 10–20 мг в/м 1 раз в 28 дней. В 2013 г. по данным МРТ головного мозга описывается картина объемного образования турецкого седла с интра-, супра-, инфра- и параселлярным ростом. В 2014 г. в стационаре по месту жительства лабораторно сохраняется повышение СТГ до 55,8 нг/мл (до 2,0), ИФР-1 – до 668,0 нг/мл (81–225). По данным МРТ головного мозга – аденома гипофиза с отрицательной динамикой роста, размерами 36 × 30 × 39 мм. В 2015 г. при госпитализации в ЭНЦ рост пациента составил 161 см. По данным лабораторного обследования сохраняется повышение СТГ до 80,0 нг/мл (до 2,0), ИФР-1 до 497,5 (81,0–225,0 нг/мл). По данным МРТ головного мозга – картина аденомы гипофиза с прорастанием в основную пазуху, занимающей почти весь ее объем. Выполнено частичное транссфеноидальное удаление опухоли, в послеоперационном периоде признаков несахарного диабета и надпочечниковой недостаточности не отмечалось. Обращало на себя внимание улучшение общего состояния, однако уровень СТГ оставался повышенным до 53,0 нг/мл (до 2,0). Продолжена консервативная терапии препаратами октреотида длительного действия 40 мг в/м 1 раз в 28 дней. При госпитализации с целью динамического наблюдения в ЭНЦ в 2016 г. подтверждена активность основного заболевания, лабораторно спустя 2 недели после введения аналогов соматостатина отмечается значительное повышение СТГ до 17,0 нг/мл (0,4–10,0), ИФР-1 до 418,2 нг/мл (81,0–225,0). По данным МРТ головного мозга описывается картина объемного образования sellarной области справа с максимальными размерами 13 × 18 × 16 мм, нерезкая отрицательная динамика в виде увеличения остаточной ткани по сравнению с 2015 г. Пациенту рекомендовано продолжение медикаментозной терапии длительнодействующими препаратами октреотида в максимальной дозе с присоединением каберголина 0,5 мг в неделю, также проведение лучевой терапии. В связи с агрессивным течением акромегалии, отсутствием положительного эффекта на фоне приема медикаментозной терапии, рецидивированием после оперативного лечения, наличием сопутствующего сахарного диабета 2 типа, несмотря на отсутствие дебюта заболевания в молодом возрасте

был проведен дополнительный сбор семейного анамнеза, который позволил предположить семейную форму аденомы гипофиза. При проведении молекулярно-генетического исследования у данного пациента была выявлена гетерозиготная мутация C.811 C>T:p R271W в экзоне 6 гена *AIP*, что стало показанием для госпитализации сына пациента, 1987 года рождения, имеющего при детальном осмотре акромегалоидные черты внешности. Его рост при госпитализации в 2016 г. в ЭНЦ составил 197 см. При лабораторном обследовании установлена активная стадия акромегалии, зафиксировано повышение СТГ до 2,7 нг/мл (до 2,0), ИФР-1 до 567,2 нг/мл (60,0–307,0), отсутствие снижения СТГ в ходе орального глюкозотолерантного теста менее 1,0 нг/мл. По данным МРТ головного мозга визуализировалась эндоселлярная аденома гипофиза размерами 5 × 19 × 15 мм. Выполнено тотальное транссфеноидальное удаление аденомы, в послеоперационном периоде – лабораторная ремиссия основного заболевания, нормализация СТГ 0,2 нг/мл (до 2,0), отсутствие повышения СТГ в ходе орального глюкозотолерантного теста более 1,0 нг/мл (до 0,2), данных за несахарный диабет и надпочечниковую недостаточность не выявлено. При динамическом наблюдении через 6 месяцев уровни СТГ и ИФР-1 остаются в пределах референсных значений. Пациенту проведено молекулярно-генетическое исследование, подтверждена мутация в гене *AIP*, выявленная у отца.

Заключение

Данные клинические наблюдения показывают преобладание мужского пола (75%) среди пациентов из семей FIPA. Отмечается важность сбора семейного анамнеза для определения групп пациентов, которым показано проведение молекулярно-генетического исследования, в том числе выявления мутаций в гене *AIP*. Метаболические изменения преимущественно наблюдались у пациентов с длительным течением заболевания, независимо от типа секреции аденомы гипофиза (пролактинома и соматотропинома 50:50% соответственно). Проявлялись в данной выборке нарушением углеводного обмена, сахарным диабетом 2 типа. Дальнейшее изучение фенотипических проявлений заболевания и сопоставление с результатами генетического диагноза поможет улучшить выявление, динамическое наблюдение групп пациентов с семейными аденомами гипофиза и их родственников, а также позволит использовать эти данные в качестве факторов прогноза или выбора терапии.

Литература

1. Vandeva S, Jaffrain-Rea M-L, Daly AF, et al. The genetics of pituitary adenomas. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;24(3):461-476. doi: 10.1016/j.beem.2010.03.001.
2. Igraja S, Chahal HS, King P, et al. Characterization of aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) mutations in familial isolated pituitary adenoma families. *Human Mutation*. 2010;31(8):950-960. doi: 10.1002/humu.21292.
3. Далантаева Н.С., Дедов И.И. Генетические и обменные особенности семейных изолированных аденом гипофиза // *Ожирение и метаболизм*. – 2013. – Т. 10. – №2. – С. 3-10. [Dalantaeva NS, Dedov II. Genetic and metabolic characteristics of familial isolated pituitary adenomas. *Obesity and metabolism*. 2013;10(2):3-10. (In Russ.)] doi:10.14341/2071-8713-4817
4. Chahal HS, Chapple JP, Frohman LA, et al. Clinical, genetic and molecular characterization of patients with familial isolated pituitary adenomas (FIPA). *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2010;21(7):419-427. doi: 10.1016/j.tem.2010.02.007.
5. Tichomirowa MA, Lee M, Barlier A, et al. Cyclin-dependent kinase inhibitor 1B (CDKN1B) gene variants in AIP mutation-negative familial isolated pituitary adenoma kindreds. *Endocrine Related Cancer*. 2012;19(3):233-241. doi: 10.1530/erc-11-0362.

6. Мамедова Е.О., Пржиялковская Е.Г., Пигарова Е.А., и др. Аденомы гипофиза в рамках наследственных синдромов // *Проблемы Эндокринологии*. – 2014. – Т. 60. – №4. – С. 51-59. [Mamedova EO, Przhiyalkovskaya EG, Pigarova EA, et al. Pituitary adenomas in the framework of hereditary syndromes. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(4):51-59. (In Russ.)] doi: 10.14341/probl201460438-46
7. Далантаева Н.С., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., и др. Новые возможности в лечении и ведении акромегалии // *Ожирение и метаболизм*. – 2012. – Т. 9. – №3. – С. 29-32. [Dalantaeva NS, Pigarova EA, Dzeranova LK, et al. New opportunities in the treatment and management of acromegaly. *Obesity and metabolism*. 2012;9(3):29-32. (In Russ.)] doi: 10.14341/2071-8713-4970
8. Мамедова Е.О., Мокрышева Н.Г., Пржиялковская Е.Г., и др. Варианты и фенотипы синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа. // *Терапевтический архив*. – 2014. – Т. 86. – №. 10. – С. 87-91. [Mamedova EO, Mokrysheva NG, Przhiyalkovskaya EG, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 variants and phenocopies. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2014;86(10):87-91.]

Информация об авторах [Authors Info]

Тарасова Татьяна Сергеевна, аспирант [Tatiana S. Tarasova, postgraduate student]; Адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11. [Address: 11, Dm. Ulyanova street, Moscow, 117036 Russian Federation]; Email: tarasova.tatianas@gmail.com

Пигарова Екатерина Александровна, к.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD]; eLibrary SPIN: 6912-6331. Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, MD, ScD]; eLibrary SPIN: 2958-5555. Тюльпаков Анатолий Николаевич, д.м.н., проф. [Anatoly N. Tiulpakov, Sc.D., prof.]; eLibrary SPIN: 8396-1798. Дедов Иван Иванович, д.м.н., проф., акад. РАН [Ivan I. Dedov, Sc.D., prof., Vice-president of Russian Academy of Sciences]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; eLibrary SPIN: 5873-2280.

Цитировать:

Тарасова Т.С., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., и др. Выявление метаболических изменений у пациентов с семейными аденомами гипофиза, ассоциированными с мутациями в гене *AIP* // *Ожирение и метаболизм*. — 2017. — Т.14. — №. 1 — С.48-51. doi: 10.14341/OMET2017148-51

To cite this article:

Tarasova TS, Pigarova EA, Dzeranova LK, et al. Metabolic changes in patients with familial pituitary adenomas associated with mutations in the *AIP* gene. *Obesity and metabolism*. 2017;14(1):48-51. doi: 10.14341/OMET2017148-51