

ADENOM HIPOFIZAR IZOLAT FAMILIAL. CAZ CLINIC

Ana CRISTAL^{1,2}, Elena BĂBĂLĂU^{1,2},
Cristina RIZOV¹, Dumitru HAREA¹

¹IP USMF Nicolae Testemițanu,

²IMSP Spitalul Clinic Republican Timofei Moșneaga

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2024.5\(102\).01](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2024.5(102).01)

Rezumat

Adenomul hipofizar familial izolat (FIPA) este un termen folosit pentru a identifica o afecțiune genetică cu tumori hipofizare fără alte anomalii endocrine sau alte anomalii asociate. FIPA este o boală eterogenă atât din punctul de vedere al fenotipului clinic, cât și din punct de vedere genetic. Tabloul clinic include semne și simptome ale diferitelor tipuri de adenom hipofizar, fie omogene (toți membrii familiei afectați au același tip de adenom), fie eterogene (diferite tipuri de adenom din cadrul aceleiași familii). Pacienta în vârstă de 57 de ani se adresează în luna ianuarie 2024 cu următoarele acuze: cefalee, somnolență, artralгии, osalgii, mialгии. În anul 2014 este diagnosticată cu macroadenom hipofizar, nesecretant, fiind reevaluată anual, iar în dinamică fără schimbări semnificative. Anamneză erodocolaterală agravată – sora în vârstă de 61 de ani, diagnosticată cu Macroadenom hipofizar (10,6 x 12,9 x 14,9 mm) secretant de STH (Acromegalie) în anul 2021. De asemenea, luând în considerare prezența tabloului clinic specific FIPA, se presupune că atât fratele, cât și fiica sunt suspecti pentru Adenom hipofizar familial, însă din cauza lipsei investigațiilor clinice și imagistice nu s-a confirmat diagnosticul. Evaluarea genetică a genei proteinei care interacționează cu receptorul de hidrocarburi aril (AIP) va permite confirmarea mutației genei AIP care este justificată la pacienții cu adenom hipofizar familial izolat. Screeningul timpuriu și reevaluarea în dinamică pot preveni apariția complicațiilor, deoarece de cele mai multe ori FIPA poate fi silențios din punct de vedere clinic și hormonal.

Cuvinte-cheie: adenom hipofizar izolat familial, gena AIP, mutații AIP

Summary

Family isolated pituitary adenoma. Clinical case

Familial isolated pituitary adenoma (FIPA) is a term used to identify a genetic condition with pituitary tumors without other endocrine abnormalities or other associated abnormalities. FIPA is a heterogeneous disease both clinically and genetically. Their clinical picture includes signs and symptoms of different types of pituitary adenoma, either homogeneous (all affected family members have the same type of adenoma) or heterogeneous (different types of adenoma within the same family). A 57-year-old patient presented in January 2024 with the following complaints: headache, sleep disturbances, arthralgias, ossalgias, and myalgias. In 2014, she was diagnosed with a non-secreting pituitary macroadenoma, being reevaluated annually, and in dynamics without significant changes. Aggravated erodocolateral anamnesis - the 61-year-old sister, was diagnosed with Pituitary Macroadenoma (10.6 x 12.9 x 14.9 mm) secreting STH (Acromegaly) in 2021. Also

taking into account the presence of the clinical picture specific to FIPA it is assumed that both the brother and the daughter are suspects for Familial Pituitary Adenoma, but due to the lack of clinical and imaging investigations, the diagnosis was not confirmed. Genetic evaluation of the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein (AIP) gene will allow confirmation of the AIP gene mutation that is warranted in patients with isolated familial pituitary adenoma. Early screening and dynamic re-evaluation can prevent complications, since most of the time FIPA can be silent for clinical and hormonal.

Keywords: familial isolated pituitary adenoma, AIP gene, AIP mutations

Резюме

Семейная изолированная аденома гипофиза. Клинический случай

Семейная изолированная аденома гипофиза (FIPA) — это термин, используемый для идентификации генетического состояния с опухолями гипофиза без других эндокринных нарушений или других связанных с ними аномалий. Это гетерогенное заболевание как клинически, так и генетически. Их клиническая картина включает признаки и симптомы различных типов аденомы гипофиза, как гомогенных (все пораженные члены семьи имеют один и тот же тип аденомы), так и гетерогенных (разные типы аденомы в одной семье). Больная, 57 лет, обратилась в январе 2024 г. с жалобами на головную боль, нарушения сна, артралгии, осалгии, миалгии. В 2014 году ей поставили диагноз: несекретирующая макроаденома гипофиза, ежегодно пересматривается, в динамике без существенных изменений. Отягощенный эредоколлатеральный анамнез – у сестры 61 года, в 2021 году диагностирована Макроаденома гипофиза (10,6 x 12,9 x 14,9 мм), секретирующая СТГ (Акромегалия). Также с учетом наличия специфичной клинической картины предполагается что и у брата, и у дочери есть подозрение на семейную аденому гипофиза, но из-за отсутствия клинических и визуальных исследований диагноз не был подтвержден. Генетическая оценка гена белка, взаимодействующего с рецептором ариловых углеводов, позволит подтвердить мутацию гена, которая оправдана у пациентов с изолированной семейной аденомой гипофиза. Ранний скрининг и динамическая повторная оценка позволяют предотвратить осложнения, поскольку большую часть времени FIPA может оставаться скрытой с клинической и гормональной точки зрения.

Ключевые слова: семейная изолированная аденома гипофиза, ген, мутации

Introducere

Adenomul hipofizar familial izolat (FIPA) este un termen folosit pentru a identifica o afecțiune genetică cu tumori hipofizare fără alte anomalii endocrine sau alte anomalii asociate. FIPA este o boală eterogenă atât din punctul de vedere al fenotipului clinic, cât și din punct de vedere genetic. Familiile FIPA includ diferite tipuri de adenom hipofizar, fie omogene (toți membrii familiei afectați au același tip de adenom), fie eterogene (diferite tipuri de adenom din cadrul aceleiași familii), prezentându-se cu penetranță scăzută și o vârstă de debut ce diferă nesemnificativ față de pacienții cu adenoame hipofizare sporadice [1].

FIPA este un termen relativ nou. Acest termen a fost introdus de profesorul Beckers în 1999, fiind descris ca familii cu adenom hipofizar, fără alte simptome asociate [3, 18]. Apariția familială a adenoamelor hipofizare a fost recunoscută de mai mulți ani și în prezent reprezintă aproximativ 5% din toate cazurile [5]. Familiile FIPA contribuie cu aproximativ 2% la incidența generală a tumorilor hipofizare [1]. Spre deosebire de apariția termenului izolat, adenoamele hipofizare familiale au fost recunoscute în mai multe boli sindromice, cum ar fi sindromul clasic neoplazia endocrină multiplă de tip 1 (MEN1) sau complexul Carney sau cel mai recent descris, cum ar fi sindroamele paragangliomului ereditar [15, 22], neoplazia endocrină multiplă de tip 4 (MEN4) și sindromul DICER1, care reprezintă o afecțiune genetică rară ce predispune la cancer ereditar și este cauzată de variante ale genei DICER1 [4] (Figura 1).

Descrierile familiilor de adenom hipofizar familial există de câteva sute de ani, dar abia în ultimul deceniu a fost descris fenotipul clinic și, în unele cazuri, anomalia genetică. Este relevant că unii dintre pacienții cu mutații ale liniei germinale se prezintă ca pacienți fără antecedente familiale cunoscute, fie din cauza penetranței scăzute, fie din cauza mutațiilor *de novo* [1]. Progresele genetice recente au evidențiat asocierea unor gene specifice, cum ar fi gena proteinei de interacțiune a receptorului de hidrocarburi aril (*A/P*) în etiologia unei minorități de cazuri FIPA [5, 19]. Aproximativ 10-20% din toate familiile FIPA și 50% din familiile de tumori producătoare izolat de GH au fost identificate ca având mutații în gena proteinei care interacționează cu receptorul de hidrocarburi aril (*A/P*), situată la 11q13 [5, 14].

Scopul lucrării

Prezentarea informației despre adenomul hipofizar familial izolat, pentru îmbunătățirea screeningului și diagnosticului acestei patologii.

Materiale și metode

Prezentarea cazului clinic al unei paciente internate în luna ianuarie 2024 la Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”.

A fost efectuată căutarea în bazele de date PubMed, Update, Medscape, prin utilizarea cuvintelor-cheie: „adenom hipofizar izolat familial”, „gena AIP”, „mutația AIP”. Din 100 de surse selectate inițial, a fost efectuată sinteza actuală cu utilizarea a 22 de studii

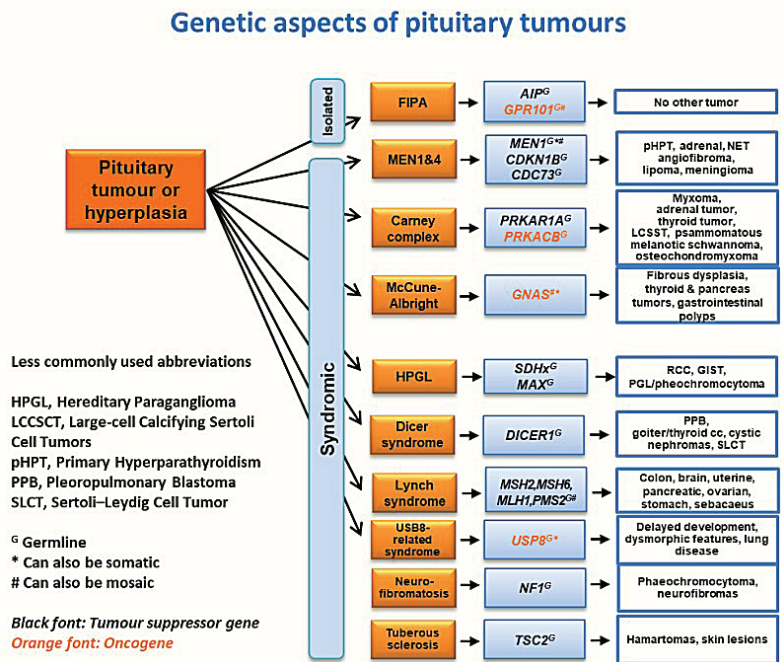


Figura 1. Mutații germinale sau mozaice care cauzează tumori hipofizare. [14]

analitice și ghiduri internaționale ale societăților de endocrinologie pe perioada 2015-2024.

Rezultate

Se prezintă cazul unei paciente în vârstă de 57 de ani, diagnosticată cu Macroadenom hipofizar, nesecretant de la vârsta de 47 de ani. Fiind internată la Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, s-a adresat la endocrinolog pentru o consultație, prezentând următoarele acuze: dureri în articulațiile mari și mici, osalgii, mialgii, cefalee de intensitate moderată permanentă și somnolență.

Istoricul bolii

Pacienta se află la evidența medicului endocrinolog din 2014 cu macroadenom hipofizar, nesecretant. În 2014 din cauza patologiei neurologice s-a efectuat RMN-ul encefalului cu contrast, unde s-a determinat întâmplător un focar neomogen, de forma ovală, de dimensiuni 1.2x0.9 cm, cu contur relativ clar, ulterior tot în aceeași perioadă pentru precizarea diagnosticului a fost efectuat RMN-ul hipofizar cu contrast, care a confirmat prezența unei formațiuni neomogene a glandei hipofizare pe seama unei structuri nodulare paramediane pe stânga (craniocaudal – 8 mm, transversal – 13 mm), cu bombarea conturului, cu contrastare neomogenă, incluziuni de calciu/hemosiderină, structuri vasculare. Pe parcursul anilor 2016-2022 au fost efectuate investigații de laborator în dinamică (Prolactina, Cortizol, TSH, T3, T4), valorile obținute s-au menținut permanent în limitele normei de referință (tabelul 1). Pacienta anual efectuează RMN-ul glandei pituitare, rezultatele în dinamică fiind fără schimbări semnificative (tabelul 1).

Ultimele investigații efectuate

Examenul de laborator al hormonilor serici (14.12.2022): Prolactina – 496 mIU/L (nr 40-530), TSH – 2.5 uIU/mL (nr. 0.4-4), ACTH – 26.2 pg/mL (nr 5-46).

RMN hipofizar (28.06.2023) – aspect neomogen al glandei hipofizare datorat unei structuri nodulare, paramediane pe stânga (8x12 mm), cu bombarea conturului superior, contrastare neomogenă, incluziuni de calciu/hemosiderină, structuri vasculare. Infundibulul deviat spre dreapta. NB! Comparativ cu RMN-ul precedent (2014) fără dinamică dimensională.

Ultrasonografia glanei tiroide (17.01.2024): LD: 18.2x17.3x50.5. Volumul = 8.3 cm3, LS: 17.2x17x49. Volumul =7.4 cm3. În LS se determină nodul solid, capsula hipereocogenă cu dimensiuni 6.1x4x5.2 mm, contur regulat, structura internă omogenă, pattern vascular periferic (criteriile TI-RADS II). Ganglioni limfatici cu ecopattern obișnuit.

În baza acuzelor, istoricului bolii și investigațiilor de laborator a fost stabilit Diagnosticul clinic: Adenom hipofizar, hormonal inactiv. Nodul al glandei tiroide. Eutiroidie.

Anamneza familială

De asemenea, pacienta menționează că sora ei, în vârstă de 61 de ani, este la evidență cu Adenom hipofizar secretant de GH. Acromegalia a fost depistată în anul 2021, simptomele (creșterea în dimensiuni a mandibulei, apariția diastemei, creșterea picioarelor) apărând treptat. În 2021 a efectuat RMN hipofizar, unde se determină formațiune de volum intra-supra-lateroselară stângă, cu acumulare intensă a substanței de contrast la periferie și moderat intens în interior, cu extindere în cisterna

Tabelul 1

Rezultatele investigațiilor hormonale efectuate în dinamică de către pacientă pe parcursul anilor (2016-2022)

	02.2016	12.2017	08.2018	09.2018	05.2019	03.2021	12.2022
ACTH pg/mL (5-46)						9.91pg/mL	26.2 pg/mL
Cortizol nmol/L (138-690)	233 mmol/L	334 mmol/L				342 mmol/L	
IGF-1				98 ng/mL (53-234)	30.32 ng/mL (5-35)		
Prolactina	280 mIU/mL (40-530)	464 mIU/mL(40- 530)				26.52 ng/ml (5.18-26.53)	496 mIU/L (40-530)
TSH	1.48 uIU/mL (0.4-4)	2.77 uIU/mL (0.4-4)	3.44 uIU/mL (0.4-4)		2.06 uUI/ml (0.25-5)	1.93 uUI/mL (0.35-4.94)	2.5 uIU/mL (0.4-4)
STH			0.279 mIU/L (0.5-25)				

STH – somatotropina, TSH – hormonul de stimulare tiroidiană, ACTH – hormonul adrenocorticotrop, IGF-1 – somatomedina C

supraselară cu compresia chiasmei optice, invazia sinusului cavernos stâng caracteristic pentru macroadenom hipofizar. În 2021, fiind internată la SCR, secția Endocrinologie, a fost inițiat tratamentul cu Tab. Bromocriptină 2,5 mg/zi, la fel, a fost propusă intervenția chirurgicală, însă pacienta a refuzat. În 2023, fiind reinternată în secția Endocrinologie, a fost efectuat în dinamică *RMN cerebral cu substanță de contrast (04.10.23)* – Formațiune de volum intraselară cu extindere supra- și lateroselară pe stânga, cca 1,5x 2,5x1,9 cm. Concluzie: Date imagistice caracteristice pentru macroadenom cu extindere supra și lateroselară pe stânga. Modificări cerebrale angiodegenerative ușor exprimate.

În tabelul 2 sunt prezentate rezultatele investigațiilor de laborator hormonale efectuate în dinamică.

Din istoricul familial, am aflat că și fratele pacientei, în vârstă de 50 de ani, prezintă acuze, care au apărut treptat (nu poate menționa exact perioada de apariție): cefalee permanentă, dereglarea acuității vizuale, însă refuză să meargă la doctor pentru investigații suplimentare. De asemenea, fiica pacientei în vârstă de 20 de ani prezintă aceleași acuze apărute de câțiva ani, însă nu s-a adresat la medic pentru investigații suplimentare.

Discuții

Caracteristicile clinice ale FIPA

Familiiile cu mutații *AIP* au de obicei un fenotip caracteristic, care este deseori substanțial diferit de cel al fenotipului negativ al mutației *AIP*. În cele ce urmează sunt prezentate caracteristicile FIPA cu mutație *AIP* și non-mutație *AIP* [1]. Mutațiile liniei germinale în gena proteinei *AIP* conduc la penetra-

rea incompletă a adenoamelor hipofizare cu debut tânăr, în principal secretante izolat de GH, secretante mixt GH și prolactină, izolat PRL (prolactinom), sau adenom hipofizar nesecretant [1]. O altă variantă de mutație a genei *AIP* reprezintă o microdeleție descrisă recent în cromozomul 20, care conduce la supraexprimarea genei *GHRH* (hormonului de creștere), astfel încât duplicarea genei receptorului *GPR101* cuplat cu proteina *G* orfană, localizată pe *Xq26.3*, conduce la hiperplazie sau adenom hipofizar cu penetranță ridicată, ducând la exces de GH la debutul sugarului, de obicei cu hiperprolactinemie concomitentă, denumit acroigantism X-linked (*XLAG*) [1].

Tipuri de tumori

După cum s-a menționat anterior, familiile FIPA pot fi omogene sau eterogene. Prin urmare, au fost identificate atât familii de acromegalie pură, prolactinom pur și adenom hipofizar pur nefuncțional (NFPA), cât și familii mixte precum acromegalie-prolactinom, acromegalie-NFPA, prolactinom-NFPA, prolactin-corticotropinom. Distribuția acestor tipuri de tumori histologice în familiile FIPA este prezentată în figura 3. Într-un studiu de colaborare internațională care a inclus pacienți familiali și aparent sporadici cu mutații *AIP* ale liniei germinale, 78% din 96 de pacienți au dezvoltat adenoame secretoare de GH, 13,5% dintre pacienți au dezvoltat prolactinoame, 7% au dezvoltat adenoame hipofizare nefuncționale (NFPA) și 1 pacient a dezvoltat un adenom secretor de TSH [4]. Într-un alt studiu, cuprinzând 171 de pacienți purtători de mutații *AIP*, pe baza diagnosticului clinic, 70% au avut somatotropinoame, 11% au avut tumori mixte

Tabelul 2

Rezultatele investigațiilor hormonale efectuate în dinamică de către sora pacientei pe parcursul anilor (2021-2023)

Anul	STH	Prolactina	TSH	IGF-1	Cortizol	PTH
08.2021	9,86mIU/L (0,06-5,0)		0,76 uIU/mL (0,4-4,0)			
09.2021		41,1 ng/ml (4.79 -23.3)		63,4 nmol/l (8,3-24,9)		
10.2023		13.9 ng/ml (3.9-20.3)	0.60 uIU/mL (0.4-3.6)		10.79 µg/dL (5.1-17)	
11.2023		13.1 ng/ml	0.724 uIU/mL (0.4-4)	80.2 nmol/l (7.8-23.8)	326 nmol/L (172-497)	6.83 pg/mL (15-65)

STH – somatotropina, PTH- parathormonul, TSH-hormonul de stimulare tiroidiană, FT4 – tiroxina liberă, FT3 – Triiod-tironină, ACTH-hormonul adrenocorticotrop, IGF-1 – somatomedina C

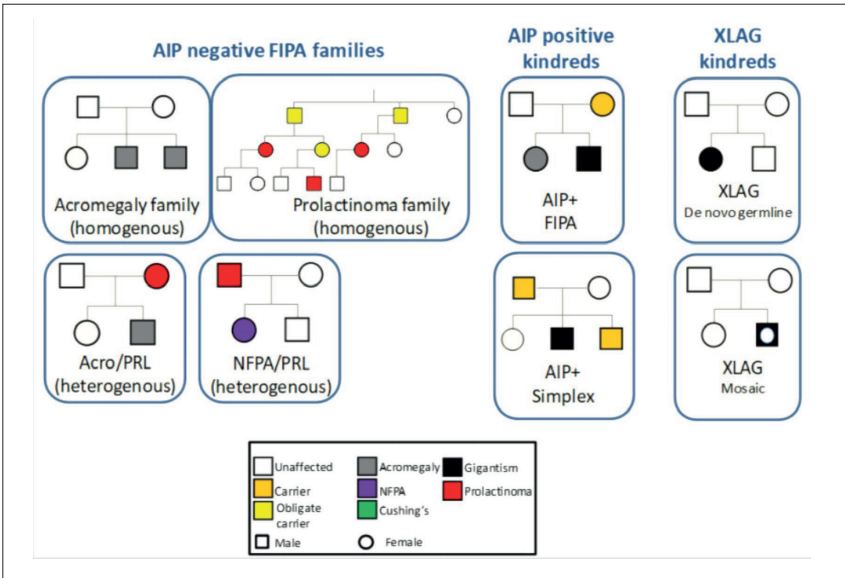


Figura 2. Arborii genealogici care demonstrează exemple ale diferitelor tipuri de familii FIPA [1].

somatotropinoame/prolactinoame, 12% au avut prolactinoame și 8% au avut tumori nefuncționale clinic [14]. La testarea histologică unele tumori prezentau profil plurihormonal (Figura 3b). Este important de remarcat faptul că unele tumori nefuncționale se dovedesc a fi somatotrope/lactotrope la examenul histologic – acestea sunt, prin urmare, „adenoame silențioase” [7]. Distribuția tumorilor între 318 familii FIPA non-*AIP* mutante (1310 pacienți) este reprezentată în Figura 3c [14]. Somatotropinoamele sunt cel mai frecvent tip de tumoră atât în familiile FIPA pozitive pentru mutație *AIP*, cât și în familiile FIPA negative [10,14].

Distribuția de gen

În timp ce mai mulți bărbați sunt identificați cu mutații *AIP* atât în mediul familial, cât și în cel aparent sporadic [16, 20], într-o familie de mutații *AIP* mari studiate cu atenție s-a identificat un număr egal de bărbați afectați și femei afectate [19]. Există o prevalență mai mare a femeilor în cadrul familiilor cu mutație *AIP* negativă, probabil datorită unui număr mai mare de prolactinoame [10].

Penetrarea bolii

Penetrarea bolii în FIPA este incompletă. Deoarece există o prejudecată naturală clară a sesizării

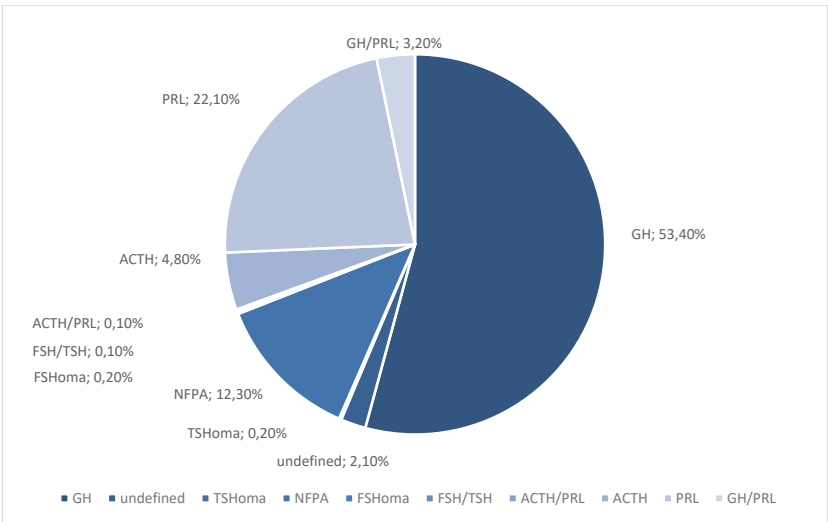


Figura 3a. Proportia de tipuri de tumori histologice în populația FIPA *AIP* pozitivă în cohorta International FIPA Consortium (n=911) [11].

GH – hormon de creștere, TSH – hormonul de stimulare tiroidiană, TSHoma – adenom secretor de TSH, FSHoma – adenom secretor de FSH, NFPA –adenom hipofizar pur nefuncțional, FSH – hormon de stimulare foliculară, ACTH – hormonul adrenocorticotrop, PRL – prolactina.

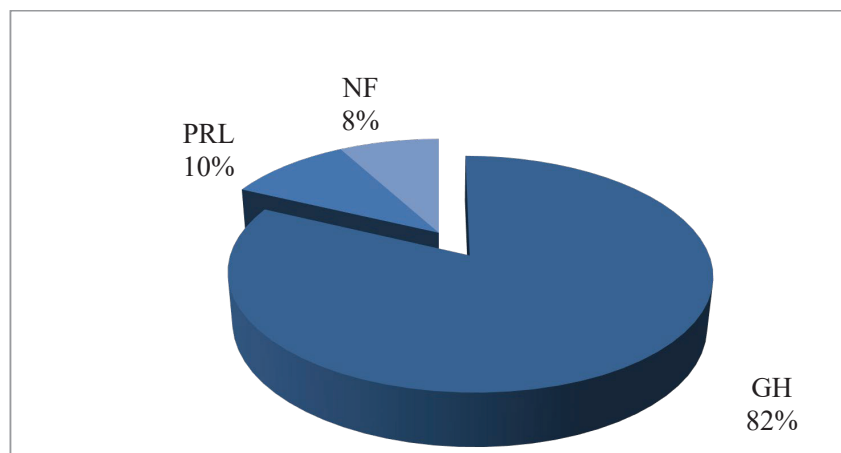


Figura 3b. *Proportia de tipuri de tumori in familiile FIPA pozitive pentru mutatie AIP [15].*

GH – hormon de crestere, PRL – prolactina, NF – adenom nefunctional

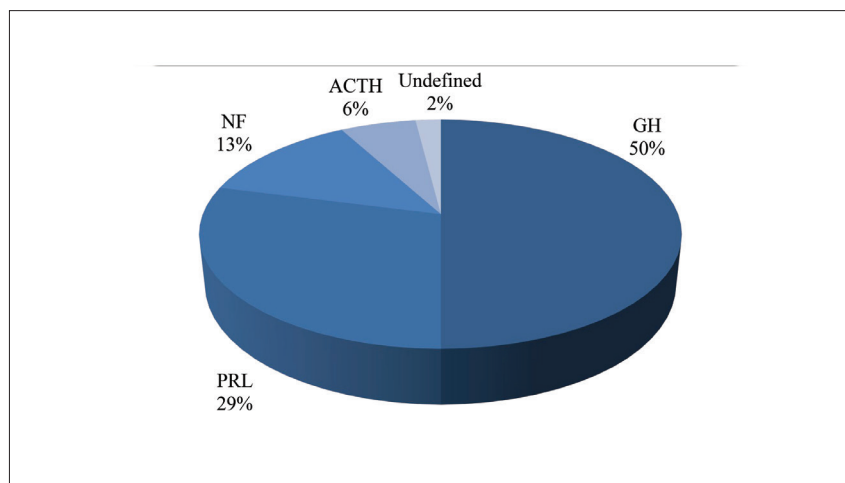


Figura 3c. *Proportia de tipuri de tumori in familiile FIPA negative la mutatie AIP [15].*

GH – hormon de crestere, PRL – prolactina, NF – adenom nefunctional, ACTH – hormonul adrenocorticotrop

pacientului afectat, iar datele clinice și genetice din familiile individuale sunt incomplete, calculul penetrării bolii este dificil. În plus, este important ca pătrunderea să fie întotdeauna luată în considerare în contextul vârstei subiectului. În familiile de mutații pozitive *AIP*, datele actuale sugerează penetrare de 12,5-30%, dar variază între 10-90%, de asemenea, în funcție de datele disponibile [4, 10, 12]. Se pare că natura mutației *AIP* nu are niciun efect asupra penetrării [11]. În familiile cu mutații negative ale *AIP*, calculele de penetrare sunt și mai dificile, deoarece membrii familiei neafecțați ai purtătorului (alții decât purtătorii obligați) nu pot fi distinși de subiecții neafecțați care nu sunt purtători. Calculul actual bazat pe subiecții afectați, purtătorii obligați și 50% dintre purtătorii potențiali sugerează $38 \pm 16\%$,

dar aceasta este, evident, o supraestimare foarte semnificativă [12].

Defecte cromozomale ale liniei germinale care se prezintă cu hipersecreție/gigantism hipofizar XLAG

Aceasta este o afecțiune unică descrisă în 2014, cauzată de o microproducție în zona Xq26.3 care conține gena GPR101, rezultând o supraexpresie a receptorului GPR101 cuplat cu proteina G orfană [17]. Poate fi familială sau sporadică și prezintă o moștenire dominantă legată de X, cu penetrare completă [6, 16]. Cele mai multe cazuri sunt de linie germinativă (femei) sau mozaic (bărbați); până în prezent au fost descrise doar trei rude în care mamele afectate au transmis mutația descendenților de sex masculin [9, 21]. Această mutație constituie 8-10%

din cazurile cu gigantism și practic toate cazurile de gigantism cu debut non-sindromic al sugarului [2, 11].

Managementul clinic în FIPA

Primul pas în încercarea de a stabili un diagnostic la pacienții cu adenom hipofizar și cu antecedente familiale de adenom hipofizar ar trebui să fie excluderea MEN1 și a complexului Carney [1]. Ideal ar fi ca acestor pacienți să li se recomande investigații genetice pentru confirmarea diagnosticului. În plus, orice caz de adenom hipofizar cu debut în copilărie (indiferent de antecedentele familiale), orice adenom somatotrop sau lactotrop sau orice macroadenom diagnosticat înainte de vârsta de 30 de ani și orice caz de gigantism ar trebui să fie supus investigației genetice [1]. Astfel, în cazul nostru, a fost precizat istoricul familial, s-au prezentat datele clinice și paraclinice ale altor membri ai familiei, fiind confirmată formațiunea tumorală hipofizară la soră și suspectată la frate și fiică.

Purtătorii de mutații AIP trebuie îndrumați către un serviciu endocrin pentru evaluarea inițială (examen clinic, testare biochimică și RMN). RMN-ul poate fi amânat pentru copiii mici dacă rezultatele clinice și biochimice sunt normale. Copiii cu vârsta de 4 ani și peste ar trebui evaluați anual, cu măsurători ale înălțimii și greutatei, viteza cu care cresc în înălțime și testarea funcției hipofizare. Dacă rezultatele biochimice și clinice sunt normale, atunci protocolul de urmărire sugerat este RMN-ul de 5 ani până la vârsta de 30 de ani, cu evaluare clinică anuală și profil hormonal bazal [1].

Pentru familiile AIP pozitive se sugerează începerea screeningului genetic de îndată ce familia este de acord, deoarece cel mai tânăr caz identificat a fost la vârsta de 4 ani, cu antecedente de simptome de 1 an, prezentând un macroadenom mare. Vârsta primei evaluări clinice a membrilor familiei din familiile AIP negative ar trebui să fie în jurul anilor adolescenței timpurii, deoarece cel mai tânăr caz actual a fost identificat la vârsta de 12 ani [1].

S-a demonstrat că adenoamele hipofizare diagnosticate prospectiv au un rezultat mai bun. Screeningul permite depistarea precoce și tratamentul celor cu adenoame, poate înainte ca efectele endocrine să devină evidente sau înainte ca efectele locale ale volumului tumorii să devină problematice [1]. Este important să se atragă atenția familiei asupra posibilelor simptome ale bolii pituitare, deoarece conștientizarea simptomelor duce la diagnosticarea mai timpurie a bolii în generațiile următoare [1]. La purtătorii de mutație AIP neafecțați, urmărirea poate fi relaxată la vârsta de 30 de ani dacă nu a fost

detectată nicio tumoră până la acest moment, iar urmărirea poate înceta la 50 de ani, pe baza datelor disponibile. Frecvența relativ ridicată a incidentelor hipofizare în populația generală trebuie, de asemenea, luată în considerare cu atenție atât la membrii familiei AIP pozitivi, cât și cei negativi [1].

O strategie presupune repetarea unui test RMN hipofizar și hormonal la 6-12 luni după descoperirea unui incidentalom hipofizar la indivizii pozitivi cu mutație AIP cu biochimie normală, cu testare hormonală anuală ulterior dacă RMN-ul este neschimbat [1].

Concluzii

1. Adenomul hipofizar izolat familial este o afecțiune în care există o tendință moștenită la dezvoltarea adenoamelor hipofizare. Gena cauzatoare pentru marea majoritate (76%) a rudelor este necunoscută: 21% dintre aceștia au o mutație în gena AIP, 3% au o duplicare pe cromozomul X (acrogigantism X-linked, XLAG).

2. Spectrul de adenoame hipofizare izolat familiale AIP-negative reprezintă spectrul complet de subtipuri de adenom hipofizar cu vârsta de debut între 20 și 50 de ani, cu o incidență maximă în jurul vârstei de 30 de ani.

3. Pacienții cu Adenom hipofizar izolat familial au mai multe șanse de a avea tumori mai mari (macroadenoame), mai agresive și un debut mai timpuriu al bolii în comparație cu adenoamele hipofizare sporadice.

4. Tumorile pozitive pentru mutația AIP sunt mai probabil să fie mai mari și să invadeze regiunea extraselară decât adenoamele sporadice. De asemenea, s-a observat că adenoamele cu mutație AIP sunt mai predispuse la apoplexie decât adenoamele cu mutație AIP negative.

5. Toate tumorile XLAG descrise până acum sunt producătoare ale hormonului de creștere, majoritatea secretând și prolactină, și pot duce la un spectru de afectări ale glandei pituitare, variind de la adenoame mari până la hiperplazie hipofizară. Tumorile tind să nu invadeze sau să sufere apoplexie.

6. Adenoamele mutante AIP sunt mai dificil de tratat decât omologii lor nemutanți, sunt mai susceptibile de a fi rezistente la terapia cu analogi ai somatostatinei, sunt mai probabil să necesite radioterapie și au rate mai mari de eșec în obținerea controlului IGF-1 cu tratamentul pegvisomant.

7. Tratamentul XLAG este, de asemenea, o provocare. Tumorile pot crește rapid și sunt greu de controlat chiar și cu doze mari de analog al somatostatinei sau agonisti ai dopaminei. Pegvisomant este eficient în normalizarea IGF-1, în timp ce controlul tumorii poate necesita intervenții chirurgicale radicale sau radioterapie.

Lista abrevierilor:

ACTH – Hormonul adrenocorticotrop; FT3 – Triiodtironina liberă; FT4 – Tiroxina liberă; GH – Hormon de creștere; IGF-1 – Somatomedina C; LD – Lobul drept; LS – Lobul stâng; RMN – Rezonanță magnetică nucleară; SCR – Spitalul Clinic Republican; T3 – Triiodtironina; T4 – Tiroxina; TSH – Hormonul de stimulare tiroidiană.

Declarație de conflict de interese

Autorii acestui articol nu prezintă conflict de interese.

Bibliografie

- CARREIRA, A.L., KORBONITS, M. *Adenom hipofizar izolat familial*. [online]. South Dartmouth (MA): National Library of Medicine, 2024. ISSN 2590-5184. Disponibil: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278949/?report=printable>
- BECKERS, A., LODISH, M.B., TRIVELLIN, G., et al. Sindromul de acrogigantism legat de X: profil clinic și răspunsuri terapeutice. În: *EndocrRelat Cancer*. 2015, nr. 22(3), pp. 353-67. ISSN 2571-2922.
- CHAHAL, H.S., CHAPPLE, J.P., FROHMAN, L.A., et al. Caracterizarea clinică, genetică și moleculară a pacienților cu adenoame hipofizare familiale izolate (FIPA). În: *Clinics*. 2012, nr. 67(1), pp 37-41. ISSN 2258-4704.
- DALY, A.F., TICHOMIROVA, M.A., PETROSSIANS, P., et al. Caracteristici clinice și răspunsuri terapeutice la pacienții cu mutații AIP ale liniei germinale și adenoame hipofizare: un studiu de colaborare internațional. În: *Proceedings National Academy of Sciences of the USA*. 2010, nr. 97(19), pp. 10442-10447. ISSN 1097-3493
- DALY, A.F., VANBELLINGHEM, J.F., KHOO, S.K. Mutații ale genei proteinelor care interacționează cu receptorul de hidrocarburi arii în adenoamele hipofizare izolate familiale: analiză în 73 de familii. În: *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2007, nr 92(5), pp. 1891-1896. ISSN 1724-4780.
- DALY, A.F., YUAN, B., FINA, F., CABERG, J.H., et al. Mozaicismul somatic stă la baza sindromului de acrogigantism legat de X la subiecții de sex masculin sporadici. În: *Endocr Relat Cancer*. 2016, nr. 23(4), pp. 221-233. ISSN 2693-5837
- DRUMMOND, J., RONCAROLI, F., GROSSMAN, A.B., KORBONITS, M. Aspecte clinice și patologice ale adenoamelor pituitare silențioase. În: *J Clin Endocrinol-Metab*. 2019, 104(7), pp. 2473-2489. ISSN 3002-0466
- FATTENBERRY, E., STALS, K., OWNES, M., CRANSTON, T. Fond genetic eterogen al asocierii feocromocitom/paragangliom și adenom hipofizar – rezultă dintr-o cohortă mare de pacienți. În: *J Clin EndocrinolMetab*. 2015, nr. 100(3), pp. E531-E541. ISSN 2549-4863
- GLASKER, S., VORTMEYER, A.O., LAFFERTY, A.R., et al. Hiperplazia hipofizară ereditară cu gigantism infantil. În: *J Clin EndocrinolMetab*. 2011, nr. 96(12), pp. E2078-E2087. ISSN 2197-6722
- HERNANDEZ-RAMIREZ, L.C., GABROVSKA, P., et al. Peisajul adenoamelor hipofizare familiale izolate și cu debutul tânăr: Diagnostic prospectiv la purtătorii de mutații AIP. În: *J Clin EndocrinolMetab*. 2015, nr. 100(9), pp. E1242-1254. ISSN 2068-5857
- IACOVAZZO, D., CASWELL, R., BUNCE, B., et al. Dublarea liniei germinale sau somatice a GPR101 duce la acrogigantism legat de X: un studiu clinico-patologic și genetic. În: *Acta NeuropatholCommun*. 2016, nr. 4(1), pp 56. ISSN 2724-5663
- IGREJA, S., CHAHAN, H.S., KING, P., et al. Caracterizarea mutațiilor proteinei care interacționează cu receptorul de hidrocarburi arii (AIP) în familiile de adenom hipofizar izolate familial. În: *Hum Mutat*. 2010, nr. 31(8), pp. 950-960. ISSN 2050-6337
- KOCK, L., SABBAGHIAN, N., PLOURDE, F., et al. Blastomul hipofizar: o caracteristică patognomonică a mutațiilor DICER1 ale liniei germinale. În: *Acta neuropathol*. 2014, nr. 128, pp. 111-122. ISSN 2483-9956
- MARQUES, P., CAIMARI, F., HERNANDEZ-RAMIREZ, L.C., et al. Beneficii semnificative ale testării AIP și screening-ului clinic în tumorile hipofizare familiale izolate și cu debutul tânăr. În: *J Clin EndocrinolMetab*. 2020, nr. 105(6), pp. E2247-E2260. ISSN 3199-6917
- O'TOOLE, S.M., DENES, J., ROBLEDO, M., STRATAKIS, C.A., KORBONITS, M. 15 ani de paragangliom: Asocierea adenoamelor hipofizare și feocromocitoame sau paraganglioame. În: *EndocrRelat Cancer*. 2015, nr. 22(4), pp. T105-T122. ISSN 2611-3600
- RODD, C., MILLETTE, M., IACOVAZZO, D., et al. Dublarea somatică GPR101 care determină diagnosticarea și managementul acrogigantismului legat de X (XLAG). În: *J Clin EndocrinolMetab*. 2016, nr. 101(5), pp. 1927-1930. ISSN 2698-2009
- TRIVELLIN, G., DALY, A.F., FAUCZ, F.R., et al. Gigantism și acromegalie datorate microduplicărilor Xq26 și mutației GPR101. În: *N Engl J Med*. 2014, nr. 371, pp. 2363-2374. ISSN 2547-0569
- VERLOES, A., STEVENAERT, A., TEH, B.T., PETROSSIANS, P., BECKERS, A. Acromegalie familială: raport de caz și revizuire a literaturii. În: *Pituitary*. 1999, nr. 1(3-4), pp. 273-277. ISSN 1108-1208
- VIERIMAA, O., GEORGITSI, M., LEHTONEN, R. Pituitar adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene. În: *Science*. 2006, nr. 312(5777), pp. 1228-1230. ISSN 1672-8643
- WILLIAMS, F., HUNTER, S., BRADLEY, L., et al. Experiență clinică în screeningul și gestionarea unei rude mari cu adenom hipofizar familial izolat din cauza unei mutații a proteinei care interacționează cu receptorul de hidrocarburi arii (AIP). În: *J Clin EndocrinolMetab*. 2014, nr. 99(4), pp. 1122-1131. ISSN 2442-3289
- WISE-ORINGER, B.K., ZANAZZI, G.J., GORDON, R.J., et al. Acrogigantism X-Linked familial: Rezultate post-natale și patologia tumorală la un sugar diagnosticat prenatal și mama lui. În: *J Clin EndocrinolMetab*. 2019, nr. 104(10), pp. 4667-75. ISSN 3116-6600.
- XEKOUKI, P., PACAK, K., ALMEIDA, M., WASSIF, C.A., RUSTIN, P., NESTEROVA, M. Inactivarea subunității D (SDHD) succinatdehidrogenază (SDH) într-o tumoare hipofizară producătoare de hormoni de creștere: o nouă asociere pentru SDH? În: *J Clin EndocrinolMetab*. 2012, nr. 97(3), pp. E357-E366. ISSN 2217-0724.

Ana Cristal, medic rezident,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
IMSP SCR Timofei Moșneaga,
tel.: 069837219
e-mail: cristalana1996@gmail.com