

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Akromegali Hastalarımızda AIP Mutasyonu Sonuçlarımız

İlgin YILDIRIM ŞİMŞİR¹, Banu ŞARER YÜREKLİ¹, Aslı Ece SOLMAZ²,
Fusun SAYGILI¹

- 1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir.
- 2 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir.

ÖZET

Aryl hidrokarbon reseptör ilişkili protein (AIP) gen mutasyonu, genç yaşta başlayan ve ailesel geçiş gösteren akromegali nedenlerinden biridir. Bu mutasyonu olanlarda hastalık daha agresif ve invazif seyrederek, hızlı büyüme göstererek büyük boyutlara ulaşır. Hastalar daha erken yaşta tanı alırlar ve ne yazık ki tedavi direnci ile karakterizedir. Yaptığımız bu çalışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğinde takipli akromegali hastalarından 40 yaş altında tanı almaları nedeniyle gönderilen AIP gen mutasyonu sıklığı retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Verilerine ulaşılabilen 26 olgunun 12'si (%46.2) kadın ve 14'ü (%53.8) erkekti. Akromegali tanısı aldıkları yaş ortalaması 33 ± 5 yıldır. Dokuz (%33.3) olgu operasyon sonrası ilaçsız remisyonunda takipteydi. Tanı anında 23 (%85.2) hastada makroadenom, 3 (%11.1) hastada mikroadenom saptanmıştır. On iki (%44.4) hastada kavernoöz sinus invazyonu, 5 (%18.5) hastada optik kiasma basısı mevcuttu. Hiçbir hastada AIP mutasyonu saptanmamıştır. Hastalarımızın bazılarında ailesel akromegali olmasına, bazılarının nüks etmesine, bazılarının tedaviye dirençli olmalarına ve bazılarının özellikle 30 yaş öncesinde tanı almalarına rağmen AIP mutasyonunun negatif olması yeni, henüz tanımlanmamış mutasyonlar olabileceğini düşündürmektedir. Hasta grubumuzun küçük olması da çalışmamızın en büyük yetersizliğini oluşturmaktadır. Hipofiz adenomlarının genetiği hakkındaki bilgilerimizi arttırmak adenomların yapısı, davranışı ve prognozu üzerindeki yorumlarımıza yön verecektir.

Anahtar Kelimeler: Akromegali. AIP mutasyonu. Hipofiz adenoma.

AIP Mutation Results in Patients with Acromegaly

ABSTRACT

Aryl-hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene mutation is one of the causes of acromegaly that starts at a young age and shows familial transition. In patients with this mutation, the disease is more aggressive and invasive. The tumor reaches large sizes with rapid growth. Patients are diagnosed at earlier ages and unfortunately are characterized by treatment resistance. In this study, we retrospectively evaluated the frequency of AIP gene mutation in patients with acromegaly who were younger than 40 years and were followed up in Ege University Medical Faculty Endocrinology and Metabolism Disorders Outpatient Clinic. Of the 26 patients whose data were available, 12 (46.2%) were female and 14 (53.8%) were male. The mean age at the time of diagnosis was 33 ± 5 years. Nine (33.3%) cases were drug-free in-follow up after operation. At the time of diagnosis, macroadenoma was detected in 23 (85.2%) patients and microadenoma was detected in 3 (11.1%) patients. Twelve (44.4%) patients had cavernous sinus invasion and 5 (18.5%) patients had optic compression. None of the patients had AIP mutations. AIP mutation was found to be negative in all of our patients despite some of them were familial acromegaly, some of them had recurrence, some of them were resistant to treatment and especially some of them were diagnosed when they were younger than 30 years old. This result suggests that there may be new and undefined mutations. The small size of our patient group is the biggest handicap of our study. Increasing our knowledge about the genetics of pituitary adenomas will guide our comments on the structure, behavior and prognosis of adenomas.

Key Words: Acromegaly. AIP mutation. Pituitary adenoma.

Geliş Tarihi: 26 Eylül 2018
Kabul Tarihi: 10 Ocak 2019

Dr. İlgin YILDIRIM ŞİMŞİR
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı,
İzmir.
Tel.: 0532 512 69 17, 0232 390 46 32
Faks: 0232 343 78 76
E-posta: ilginyildirim@hotmail.com

Hipofiz adenomları, benign tümörler olup intrakranial neoplazilerin %15-20'sini oluşturmaktadır¹. Akromegali, %95 oranında büyüme hormonu (GH) salgılayan hipofiz adenomları sonucu ortaya çıkan nadir bir hastalıktır. Bu durum multipl morbidite ve artmış mortalite ile seyrederek. Hipofiz adenomlarının çoğu sporadik şekilde ortaya çıkmasına rağmen, küçük bir kısmı kalıtsal ya da ailesel sendromların bir parçası olarak karşımıza çıkmaktadır. Ailesel geçiş gösteren hipofiz adenomları; familyal izole pitüiter adenom (FIPA), izole familyal somatotropinoma (IFS), multipl endok-

rin neoplazi tip 1 (MEN-1), McCune-Albright sendromu, Carney kompleksi ve multipl endokrin neoplazi tip 4 (MEN-4) olarak bilinmektedir². Aryl hidrokarbon reseptör ilişkili protein (AIP) geni kromozom 11q13.2'de lokalize bir tümör supresör genidir. AIP mutasyonları, FIPA'ların %15-20'inde, IFS'lerin %50'sinde ve sporadik akromegalilerin küçük bir kısmında bildirilmiştir³. Familial izole hipofiz adenomları düşük penetranslı otozomal dominant hastalıklardır. Gigantik olgularda bu mutasyon sıklığının daha fazla olduğu bildirilmektedir. AIP mutasyonu pozitif hastalar mutasyon negatiflere göre daha genç, erkek cinsiyet ağırlıklı ve daha büyük tümöre sahiptirler²⁻⁴. Sporadik hipofiz adenomlarında AIP mutasyonlarına genç yaşta tanı alan akromegali hastaları dışında nadir rastlanmaktadır⁵.

Genç yaşta tanı alan akromegali olgularımızda sendromik olmayan germline mutasyonlar içinde tanımlanan AIP mutasyon sıklığını değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğinde takipli aile öyküsünde akromegali ya da başka bir hipofiz adenomu öyküsü olan ve olmayan akromegali hastalarının dosyaları incelendi. Hastalardan 40 yaş altında tanı almaları nedeniyle gönderilen AIP gen mutasyonu sıklığı retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Hastalardan EDTA'lı tüpe alınan periferik kandan DNA izolasyonu yapılmıştır. Hasta DNA'larından AIP geninin (NM_003977.3) tüm ekzon ve ekzon-intron birleşkeleri PCR ampifikasyonu sonrası sanger dizi analizi ile değerlendirildi. Saptanan değişiklikler Human Gene Mutation Database (HGMD), Ensembl ve National Center for Biotechnology Information (NCBI) veritabanları ile değerlendirildi.

Çalışmaya ait analizler IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiyon 20 paket programında gerçekleştirilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal

dağılıma uygunlukları değerlendirilmiş ve normal dağılımın sağlandığı durumlarda parametrik, sağlanmadığı durumlarda ise nonparametrik analizlerle değerlendirmeler yapılmıştır. Değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler sayı (n) ve yüzde (%) değerleri ile, sürekli değişkenler ise standart sapma (SD) değeriyle sunulmuştur.

Bulgular

Değerlendirilen 26 olgunun 12'si (%46.2) kadın ve 14'ü (%53.8) erkekti. Akromegali tanısı aldıkları yaş ortalaması 33 ± 5 yıldır. Tüm olgular içinde bir olguda (%3.8) FİPA tanımlanmıştır.

Üç (%11.5) olgu opere olmamış, 23 (%88.5) olgu opere olmuştu. İki (%7.4) olgu rezidü tümör nedeniyle ikinci kez opere olduktan sonra takip edilmekteydi. Dört (%14.8) olgu takiplerinde radyoterapi (RT) almıştı. On yedi (%62.9) olgu somatostatin analogu (SSA), 12 (%44.4) kabergolin, iki (%7.4) olgu pegvisomant (PEGV) tedavisi almaktaydı. Sadece 9 (%33.3) olgu operasyon sonrası kür olarak ilaçsız izlemdeydi.

Tanı anında 23 (%85.2) hastada hipofiz makroadenomu, 3 (%11.1) hastada hipofiz mikroadenomu saptanmıştır. On iki (%44.4) hastada kavernöz sinus invazyonu, 5 (%18.5) hastada optik kiasma basısı mevcuttu. Hiçbir hastada AIP mutasyonu saptanmamıştır. Veriler Tablo I'de listelenmiştir.

Kavernöz sinus invazyonu olan 12 olgunun tümünde makroadenom mevcuttu. Bu olguların 7'si (%58.3) kadın, 5'i (%41.7) erkekti. Tanı yaşı ortalamaları 32 ± 5 yıldır. Bu grupta 2 (%16.7) olgu opere olmamıştı. Dört (%33.3) olgu RT almıştı. Tüm olgular SSA kullanılmaktaydı. Dokuz (%75) olgu SSA yanında kabergolin kullanılmaktaydı. Bütün grup içindeki PEGV kullanan 2 olgu kavernöz sinus invazyonu olan gruptaydı. Beş (%41.7) olguda optik kiasma basısı izlenmişti. Kavernöz sinus invazyonu olan ve olmayan olgularla makro- ve mikroadenomlu olguların verileri Tablo II ve Tablo III'te listelenmiştir.

Tablo I. Kırk yaş altı tanı alan akromegalik hastaların verileri

	Kadın/ Erkek n (%)	Tanı yaşı (yıl) ort ± SD	Opere olanlar n (%)	RT alanlar n (%)	SSA kullananlar n (%)	Kabergolin kullananlar n (%)	PEGV kullananlar n (%)	Makroade- nomu olanlar n (%)	Mikroade- nomu olanlar n (%)	Kavernöz sinus invazyonu olanlar n (%)	Optik kiasm basısı olanlar n (%)
Tüm grup (n: 26)	12/14 (46.2/53.8)	33 ± 5	23 (88.5)	4 (15.4)	17 (65.4)	12 (46.2)	2 (7.7)	23 (88.5)	3 (11.5)	12 (46.2)	5 (19.2)
Kavernöz sinus invaz- yonu olanlar (n: 12)	7/5 (58.3/41.7)	32 ± 5	10 (83.3)	4 (33.3)	12 (100)	9 (75.0)	2 (16.7)	12 (100)	0 (0.0)	12 (100)	5 (41.7)
Makroade- nomu olanlar (n:23)	11/12 (47.8/52.2)	33 ± 5	20 (87.0)	4 (17.4)	16 (69.6)	11 (47.8)	2 (8.7)	23 (100)	0 (0.0)	12 (52.2)	5 (21.7)

Akromegalide AIP

Tablo II. Kavernöz sinus invazyonu olan ve olmayan olguların verileri

Kavernöz sinus invazyonu	Kadın/Erkek n (%)	Tanı yaşı (yıl) ort ± SD	Opere olanlar n (%)	RT alanlar n (%)	SSA kullananlar n (%)	Kabergolin kullananlar n (%)	PEGV kullananlar n (%)	Makroadenomlu olanlar n (%)	Mikroadenomlu olanlar n (%)	Optik kiasm basısı olanlar n (%)
Olanlar (n: 12)	7/5 (58.3/41.7)	32 ± 5	10 (83.3)	4 (33.3)	12 (100.0)	9 (75.0)	2 (16.7)	12 (100)	0 (0.0)	5 (41.7)
Olmayanlar (n: 14)	5/9 (35.7/64.3)	33 ± 6	13 (92.9)	0 (0.0)	5 (35.7)	3 (21.4)	0 (0.0)	11 (78.6)	3 (21.4)	0 (0.0)

Tablo III. Makro ve mikroadenomlu olguların verileri

Makroadenomu	Kadın/Erkek n (%)	Tanı yaşı (yıl) ort ± SD	Opere olanlar n (%)	RT alanlar n (%)	SSA kullananlar n (%)	Kabergolin kullananlar n (%)	PEGV kullananlar n (%)	Makroadenomlu olanlar n (%)	Mikroadenomlu olanlar n (%)	Kavernöz sinus invazyonu olanlar n (%)	Optik kiasm basısı olanlar n (%)
Olanlar (n:23)	11/12 (47.8/52.2)	33 ± 5	20 (87.0)	4 (17.4)	16 (69.6)	11 (47.8)	2 (8.7)	23 (100)	0 (0.0)	12 (52.2)	5 (21.7)
Olmayanlar (n:3)	1/2 (33.3/66.7)	32 ± 8	3 (100)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)

Tüm grup içinde 6 (%23.1) olgu 30 yaş altında tanı almıştı. Tanı yaşı ortalamaları 25 ± 4 yıl saptandı. Bu olguların 3'ü (%50) kadın, 3'ü (%50) erkekti. Hepsisi opere olmuş, 1'i (%16.7) RT almıştı. Beşi (%83.3) SSA, 3'ü (%50) kabergolin ve 1'i (%16.7) PEGV almaktaydı. Otuz yaş altı olguların 5'inde (%83.3) makroadenom vardı, 3'ünde (%50) kavernöz sinus invazyonu ve 2'sinde (%33.3) optik kiasm basısı mevcuttu.

Tartışma

Hastalarımızın bazılarında ailesel akromegali olması, bazılarının operasyon sonrası tekrar nüks etmesine, tedaviye dirençli olmalarına ve özellikle genç yaşta tanı almalarına rağmen AIP mutasyonunun negatif olması yeni, henüz tanımlanmamış mutasyonlar olabileceğini düşündürmektedir. Hasta grubumuzun küçük olması da çalışmamızın en büyük yetersizliğini oluşturmaktadır. İleride prospektif olarak planlayacağımız çalışmada hasta sayısı arttırılacak ve mutasyon analizleri gerçekleştirilecektir.

Akromegalik hastalarda Fransa ve İtalya'dan sırasıyla 148 akromegalik olguda %4.1 ve 131 akromegalik olguda %3.1 olarak bildirilen AIP mutasyon sıklığı ülkemizden Karaca Z. ve ark.larının çalışmasında 92 akromegalik olguda %1 olarak bildirilmiştir⁶⁻⁸.

Ancak yine ülkemizden Yarman S. ve ark.larının 14 FİPA, 90 sporadik pitüiter adenom (somatotrofinoma, prolaktinoma ve kortikotrofinoma) ve 1 gigantik olguyu içeren serisinde de bizim sonuçlarımıza benzer olarak AIP mutasyonu saptanmamıştır⁹.

Yaygın invazyon ve daha büyük çaptaki tümörü olan olguların genellikle daha erken yaşta tanı almaları beklenmektedir. Korbonits M. ve ark.ları; FİPA hasta-

larında, 18 yaşından önce tanı alan bir hipofiz adenomlu ve 30 yaşından önce saptanan hipofiz makroadenomlu hastalarda AIP mutasyonu için genetik inceleme yapılmasını önermektedirler¹⁰. Karaca Z. ve ark.larının çalışmasında 30 yaş altı olgularda AIP mutasyon sıklığı belirgin artış göstermiş ve %6 olarak bildirilmiştir. Yine 30 yaş altı tanı alan ve makroadenomlu olan olgularda oran %9'a yükselmektedir⁸. Bizim olgu serimizde otuz yaş altı tanı alan olgularda adenomlar daha invazivdi ancak bu grupta da AIP mutasyonu saptanmadı.

Sonuç

Hipofiz adenomlarının genetiği hakkındaki bilgilerimizi arttırmak adenomların yapısı, davranışı ve prognozu üzerindeki yorumlarımıza yön verecektir. Ayrıca, genetik etiyolojinin bilinmesi klinisyene hastalığın diğer bulgularını ön görme ya da araştırmada kılavuzluk edecektir. Aile üyeleri arasında genetik yakınlık taşıyan bireylerin tespit edilmesi erken teşhis ve tedavi olanağı sağlayabilecektir. Sonuç olarak hipofiz adenomlarının genetiği hakkında edineceğimiz bilgiler gelecekte bu hastalarda hedefe yönelik, küratif tedavilerin geliştirilmesine yardımcı olacaktır.

Referanslar

1. Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(5):257-66.
2. Gadelha M, Kasuki L, Korbonits M. The genetic background of acromegaly. *Pituitary.* 2017; 20:10-21.
3. Beckers A, Aaltonen LA, Daly AF, Karhu A. Familial isolated pituitary adenomas (FIPA) and the pituitary adenoma predisposition due to mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene. *Endocr Rev.* 2013;34(2):239-77.

4. Igreja S, Chahal HS, King P, Bolger GB, Srirangalingam U, Guasti L, Chapple JP, Trivellin G, Gueorguiev M, Guegan K, Stals K, Khoo B, Kumar AV, Ellard S, Grossman AB, Korbonits M; International FIPA Consortium. Characterization of aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) mutations in familial isolated pituitary adenoma families. *Hum Mutat.* 2010;31(8):950-60.
5. Cazabat L, Libe R, Perlemoine K, Rene-Corail F, Burnichon N, Gimenez-Roqueplo AP, Dupasquier-Fediaevsky L, Bertagna X, Clauser E, Chanson P, Bertherat J, Raffin-Sanson ML. Germline inactivating mutations of the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene in a large cohort of sporadic acromegaly: mutations are found in a subset of young patients with macroadenomas. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(1):1-8.
6. Cazabat L, Bouligand J, Salenave S, Bernier M, Gaillard S, Parker F, Young J, Guiochon-Mantel A, Chanson P. Germline AIP mutations in apparently sporadic pituitary adenomas: prevalence in a prospective single-center cohort of 443 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):E663-70.
7. Occhi G, Trivellin G, Ceccato F, De LP, Giorgi G, Dematte S, Grimaldi F, Castello R, Davi MV, Arnaldi G, Salviati L, Opocher G, Mantero F, Scaroni C. Prevalence of AIP mutations in a large series of sporadic Italian acromegalic patients and evaluation of CDKN1B status in acromegalic patients with multiple endocrine neoplasia. *Eur J Endocrinol* 2010;163(3):369-76.
8. Karaca Z, Taheri S, Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kelestimur F. Prevalence of AIP mutations in a series of Turkish acromegalic patients: are synonymous AIP mutations relevant? *Pituitary.* 2015 Dec; 18(6):831-7.
9. Yarman S, Ogret YD, Oguz FS. Do the aryl hydrocarbon receptor interacting protein variants (Q228K and Q307R) play a role in patients with familial and sporadic hormone-secreting pituitary adenomas? *Genet Test Mol Biomarkers.* 2015 Jul;19(7):394-8.
10. Korbonits M, Storr H, Kumar AV. Familial pituitary adenomas: who should be tested for AIP mutations? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(3):351-6.