

ЭНДОКРИННЫЕ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ОПУХОЛЯМИ ГИПОФИЗА

Белобородов В. А., Степанов И. А.

Кафедра общей хирургии и анестезиологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, 664003, ул. Красного Восстания 1, Иркутск, Россия

Для корреспонденции: Белобородов Владимир Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии и анестезиологии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, 664003, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, оф. 201, e-mail: BVA555@yandex.ru

For correspondence: Vladimir A. Beloborodov, M.D., Ph.D., Professor, Head, Department of General Surgery and Anesthesiology, Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk Region, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya Str., 1, of. 201, e-mail: BVA555@yandex.ru

Information about author:

Beloborodov V. A., <http://orcid.org/0000-0002-3299-1924>.

Stepanov I. A., <http://orcid.org/0000-0001-9039-914>.

РЕЗЮМЕ

К наследственным эндокринным заболеваниям, ассоциированным с опухолями гипофиза, относятся множественные эндокринные неоплазии 1 типа (МЭН-1), множественные эндокринные неоплазии 4 типа (МЭН-4), семейные изолированные аденомы гипофиза, Карни-комплекс, DICER1, а также синдром МакКьюн-Олбрайта. Развитие синдрома МЭН-1 (синдром Вермера) связано с мутациями гена-супрессора MEN-1 (Menin, 11q13), выделяют 3 его формы: клинические, семейные и генетические. Наиболее частыми гормонально-активными опухолями гипофиза являются пролактиномы – 60 %, соматотропиномы – 20-30 %, а также смешанные аденомы, продуцирующие оба гормона. Редко встречаются опухоли секретирующие гормон роста (10 %), аденокортикотропный гормон (АКТГ) (5 %) и ещё реже – тиреотропиномы, и гонадотропиномы. Клиническая симптоматика определяется характером роста (интраселлярный, супраселлярный), ее размерами и выраженностью сдавления окружающих тканей. Карни-Комплекс – редкое наследственное заболевание. Установлена генетическая природа этого синдрома (мутации 17q22-24 и 2p16). Опухоли гипофиза выявляются у большинства пациентов с Карни-комплексом. Аденомы гипофиза в подавляющем большинстве случаев соматотропный гормон (СТГ) или СТГ/пролактин (ПРЛ)-секретирующие. У 10 % пациентов проявляются акромегалией, из-за усиленной секрецией гормона роста. У большинства больных (до 80 %) бессимптомное увеличение уровня СТГ, инсулиноподобный фактор роста-1 (ИРФ-1). Синдром МакКьюн-Олбрайта (MAS) генетически обусловленное врожденное заболевание, из-за мутации в гене GNAS, в экзоне 8, характеризуется наличием признаков дисплазии фиброзно-кистозного характера костной ткани, пигментными пятнами кожного покрова (по типу кофейной гущи), нарушений функций органов внутренней секреции, нарушением функции гипофиза, щитовидной и околощитовидных желез, надпочечников. Наиболее частым проявлением является гонадотропинозависимое преждевременное половое созревание, которое преимущественно наблюдается у девочек.

Ключевые слова: наследственные эндокринные заболевания, опухоли гипофиза, множественные эндокринные неоплазии.

ENDOCRINE HEREDITARY DISEASES ASSOCIATED WITH PITUITARY TUMORS

Beloborodov V. A., Stepanov I. A.

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

SUMMARY

Hereditary endocrine diseases associated with pituitary tumors include multiple endocrine neoplasias type 1 (MEN-1), multiple endocrine neoplasias type 4 (MEN-4), familial isolated pituitary adenomas, Carney complex, DICER1, and McCune-Albright syndrome. The development of MEN-1 syndrome (Vermeer's syndrome) is associated with mutations in the MEN-1 suppressor gene (Menin, 11q13); there are 3 forms of it: clinical, familial, and genetic. The most common hormone-active tumors of the pituitary gland are prolactinomas – 60 %, somatotropinomas – 20-30 %, as well as mixed adenomas that produce both hormones. Rarely are tumors secreting growth hormone (10 %), adrenocorticotrophic hormone (ACTH) (5 %), and even less often – thyrotropinomas and gonadotropinomas. Clinical symptoms are determined by the nature of growth (intrasellar, suprasellar), its size and the severity of compression of the surrounding tissues. Carney-Complex is a rare hereditary disease. The genetic nature of this syndrome has been established (mutations 17q22-24 and 2p16). Tumors of the pituitary gland are detected in the majority of patients with the Carney complex. Adenomas of the pituitary gland in the vast majority of cases are somatotrophic hormone (STH) or STH/prolactin (PRL) -secreting. In 10% of patients, acromegaly is manifested, due to increased secretion of growth hormone. Most patients (up to 80 %) have an asymptomatic increase in the level of STH, insulin-like growth factor-1 (IGF-1). McCune-Albright syndrome (MAS) is a genetically determined congenital disease, due to a mutation in the GNAS gene, in exon 8, is characterized by the presence of signs of fibrocystic dysplasia of the bone tissue, pigmented spots of the skin (like coffee grounds), dysfunctions of internal organs secretion, dysfunction of the pituitary gland, thyroid and parathyroid glands, adrenal glands. The most common manifestation is gonadotropin-dependent premature puberty, which is mainly observed in girls.

Key words: hereditary endocrine diseases, pituitary tumors, multiple endocrine neoplasias.

ВВЕДЕНИЕ

К наследственным эндокринным заболеваниям, ассоциированным с опухолями гипофиза, относятся множественные эндокринные неоплазии 1 типа (МЭН-1), множественные эндокринные неоплазии 4 типа (МЭН-4), семейные изолированные аденомы гипофиза, Карни-комплекс, а также DICER1. В последней классификации Всемирной организации здравоохранения (2017) опухолей эндокринных органов к наследственным опухолевым синдромам, при которых могут развиваться аденомы гипофиза, наряду с выше указанными, включен синдром МакКьюн-Олбрайта [1; 2].

МЭН-1 (синдром Вермера) – генетически обусловленная нозология с аутосомно-доминантным типом наследования и высокой степенью пенетрантности. Формирование признаков синдрома связано с мутациями гена-супрессора опухолевого роста MEN-1 (Menin), который локализуется в 13 локусе длинного плеча 11 хромосомы (11q13). Менин является классическим опухолевым супрессором, его недостаточность приводит к гиперплазии клеток, а его отсутствие – к их опухолевой трансформации [2].

Принято выделять наследственные (85 %) и спорадические (15 %) формы синдрома МЭН-1. В 10-30 % случаев наследственных форм синдрома МЭН-1 и у 60-80 % пациентов с спорадической формой синдрома, мутации в гене MEN-1, как правило, не выявляются. Отсутствие мутаций в гене MEN-1 у пациента клинической картиной синдрома МЭН-1, вероятно, может объясняться мутациями в других генах, которые еще не изучены медицинской наукой [2; 3].

К наследственному синдрому МЭН-1 относят случаи, когда у пациента имеется родственник первой линии родства с одной из трех основных опухолей (околощитовидной железы, гипофиза, поджелудочной железы). Риск развития заболевания у родственников (первой линии родства) носителя мутантного аллеля составляет 50% [3].

В соответствии с международными клиническими рекомендациями и протоколами выделяют следующие формы МЭН-1: клинические (наличие как минимум двух из трех опухолей основных органов-мишеней), семейные (наличие родственника первой линии родства с клинической картиной МЭН-1) и генетические (при верификации мутации в гене MEN-1), важно отметить, что последнее уточнение считается более надежным в постановке окончательного диагноза [4].

Синдром МЭН-1 проявляется синхронным или метахронным развитием гиперплазии или аденомы околощитовидной железы (ОЩЖ), аденомой передней доли гипофиза, доброкачественными или злокачественными опухолями поджелудочной железы (ПЖ), реже – опухолями

щитовидной железы (ЩЖ) и коры надпочечников и значительно реже – опухолями желудочно-кишечного тракта, легких, вилочковой железы. При МЭН-1 развиваются не только эндокринные, но и неэндокринные опухоли. Описаны редкие и весьма уникальные наблюдения множественных поражений. Мы располагаем собственным наблюдением синдрома МЭН-1 с длительным и бессимптомным развитием опухолей 5 различных локализаций: гормонально-активные аденомы ОЩЖ, гормонально-активная опухоль гипофиза (пролактинома), злокачественный атипичный карциноид левого верхнедолевого бронха, нефункционирующая опухоль ПЖ и левого надпочечника [5].

Распространенность МЭН-1 составляет 1-10 случаев на 100 тысяч населения. Частота поражения эндокринных желез при МЭН-1 составляет: ОЩЖ – 90-100%, ПЖ – 70-80%, гипофиза – 50-70%. В рамках МЭН-1 возникают около 2-3% всех аденом гипофиза [5, 6]. В большинстве случаев синдром манифестирует первичным гиперпаратиреозом. Аденома передней доли гипофиза при семейных и спорадических формах МЭН-1 только в 10-20% является первым клиническим проявлением заболевания. В отечественной литературе приводится редкий случай синдрома МЭН-1, особенностью которого явилась неклассическая манифестация заболевания с пролактин-секретирующей макроаденомой гипофиза, а клинические симптомы опухолей других эндокринных органов развились постепенно в течение 17 лет [6].

Наиболее частыми гормональноактивными опухолями гипофиза являются аденомы (в 80 % – макроаденомы), гиперсекретирующие пролактин (пролактинома – 60 %), соматотропин (соматотропинома – 20-30%). При МЭН-1 чаще встречаются смешанные аденомы, продуцирующие пролактин и соматотропин. Редко встречаются опухоли секретирующие гормон роста (10%), АКТГ (5%) и значительно реже – тиреотропиномы, продуцирующие тиреотропный гормон (ТТГ) и гонадотропиномы, секретирующие фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны. От 10 до 30% аденом секретируют более одного гормона (чаще пролактин и соматотропин) [7].

Гормонально-неактивные аденомы гипофиза при МЭН-1 составляют 5-15%, отличаются умеренным либо быстрым ростом, вызывают сдавление остальной части гипофиза и окружающих структур мозга. По данным иммуногистохимического анализа, большинство неактивных аденом гипофиза (74 % случаев) способны секретировать один или более тропных гормонов гипофиза [8]. Среди них выделяют две разновидности: из недифференцированных клеток (синхромофобная аденома) и онкоцитарная аденома (онкоцитомы). Ранними проявлениями являются стойкие голов-

ные боли, которые нарастают по мере прогрессирования патологического процесса, носят постоянный характер, не купируются анальгетиками. Возможны нарушения полей зрения, нарушения менструального цикла у женщин и половые расстройства у мужчин. Клиническая симптоматика определяется характером роста опухоли (интраселлярный, супраселлярный), ее размерами и выраженностью сдавления окружающих тканей. При интраселлярном росте возможно выпадение тропных функций гипофиза (чаще тиреотропной, гонадотропной) с развитием соответствующей симптоматики [8].

Пролактинома – самая распространенная опухоль гипофиза, составляет около 40% всех новообразований гипофиза, а симптомы гиперпролактинемии (ПРЛ) являются третьим, наиболее частым проявлением синдрома МЭН-1. Они часто достигают больших размеров, характеризуются мультицентрическим ростом. Наиболее ранние и характерные клинические проявления гиперпролактинемии у женщин – нарушения менструального цикла (дисменорея), лакторея, бесплодие, избыточная масса тела. Иногда отмечается рост волос на лице, конечностях, по белой линии живота. У мужчин развиваются половые расстройства (снижение либидо, потенции и фертильности), может развиваться гинекомастия с лактореей. При эктраселлярном опухолевом росте макроаденомы гипофиза развивается неврологическая симптоматика (головные боли, внутричерепная гипертензия, нарушение зрения). Лабораторным подтверждением заболевания служит определение уровня пролактина в сыворотке крови и данные функциональных проб с протирелином или метоклопрамидом. Повышение уровня пролактина у женщин более 25 нг/мл, у мужчин – более 20 нг/мл и отсутствие повышения его уровня при внутривенном введении тиролиберина свидетельствуют о наличии пролактиномы [9]. Лечение пролактиномы состоит в проведении селективной аденомэктомии или длительном использовании агонистов допамина.

Соматотропинома – гиперсекретирующая аденома гипофиза. Клинические проявления обусловлены длительной гиперпродукцией соматотропного гормона (СТГ) и гиперфункцией инсулиноподобного ростового фактора-1 (ИРФ-1). С избыточной секрецией СТГ связаны в течение длительного времени головные боли различной интенсивности и характера, общая слабость, потливость, снижение трудоспособности, парестезии; у женщин наблюдаются нарушения менструального цикла, у мужчин – нарушение функции половых желез. В последующем развиваются яркие специфические клинические проявления, прежде всего развиваются акромегало-

идные черты (изменения внешности, увеличение размеров отдельных частей тела), периостальное окостенение, неврологические и зрительные нарушения. Длительная гиперсекреция СТГ оказывает влияние на все органы и системы, что делает клиническую картину яркой и многосимптомной. Данные объективного осмотра больных с акромегалией достаточно специфичны. Однако раннее распознавание этой патологии у больных с МЭН-1 вызывает затруднения. Лабораторная диагностика основана на выявлении повышенного уровня соматотропина (более 10 нг/мл), ИРФ-1, неорганического фосфора, гиперлипидемии. На активную фазу акромегалии указывает отсутствие снижения уровня соматотропина в сыворотке крови менее 1 нг/мл через 2 часа после приема 75 г глюкозы [10].

Кортикотропинома (аденома гипофиза, продуцирующая адренокортикотропный гормон (АКТГ)) проявляется развитием клинической картины болезни Иценко-Кушинга. На ранних стадиях заболевания проявляется нарастание массы тела с диспластическим характером распределения подкожно-жировой клетчатки, матронизмом, множественными багровыми стриями, гирсутизмом, атрофией мышц передней брюшной стенки, плечевого пояса и нижних конечностей, транзитной артериальной гипертензией, системным остеопорозом, стероидным сахарным диабетом, нарушением психики (чаще депрессивные состояния, возможны реактивные психозы), снижением резистентности к инфекции, нарушением менструального цикла у женщин, снижением потенции у мужчин, иногда мочекаменная болезнь в связи с выделением избытка фосфатов и оксалатов [10].

Тиреотропинома – опухоль, секретирующая ТТГ, часто достигает больших размеров и имеет склонность к инвазивному росту. Клинически проявляется симптомами тиреотоксикоза, но офтальмопатия не развивается [10].

Гонадотропинома – аденома гипофиза, продуцирующая гонадотропные гормоны, имеет неспецифические симптомы и выявляются в основном по наличию типичной офтальмо-неврологической симптоматике. Клиническая картина может сочетаться с галактореей, вызванной гиперсекрецией пролактина окружающими аденоматканями гипофиза [10].

Семейные изолированные аденомы гипофиза (FIPA, familial isolated pituitary adenoma) – являются генетическим заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования с неполной степенью пенетрантности. Причиной возникновения аденом гипофиза являются мутации в гене AIP, локализованном в длинном плече 11 хромосомы 11q13. Мутации в гене AIP отмечены у 15-20 % семей с изолированными аденомами

гипофиза и в 1 % – при спорадических опухолях гипофиза. Для остальных FIPA-семей причинный ген пока не изучен [10; 11].

Заболевание характеризуется развитием опухолей гипофиза у двух и более членов семей при отсутствии других эндокринологических симптомов/комплексов, ассоциированных с опухолями. Установлено, что при FIPA опухоли могут быть гомогенные (аденомы одного клинического типа) и гетерогенные (опухоли различного типа в рамках одной семьи) [11]. Аденомы гипофиза в рамках FIPA составляют более 2 % от всех случаев аденом гипофиза.

В отличие от синдрома МЭН-1 и спорадических случаев, в семьях с FIPA преимущественно преобладают пролактиномы (40 %), соматотропиномы составляют 30 %, смешанные соматотропин/пролактин продуцирующие опухоли – около 10 %, гормонально-неактивные аденомы – также примерно в 10 % [11]. Пролактиномы в семьях с FIPA, по сравнению со спорадическими формами, ведут себя более агрессивно с преобладанием супраселлярного роста и инвазии кавернозных синусов. При соматотропиноме значительно чаще, чем при спорадических формах, наблюдается гигантизм. Аденомы гипофиза у пациентов с мутацией в гене AIP в 30 % случаев встречаются у лиц мужского пола. Большинство опухолей гипофиза у пациентов с AIP мутаций являются макроаденомами, имеют более агрессивное течение с ускоренным инфильтративным ростом, манифестируют в детском или юношеском возрасте у более половины пациентов (средний возраст на момент постановки диагноза составляет 18-25 лет) [11].

Карни-комплекс – редкое наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования с высокой степенью пенетрантности гена (88-97 %). Заболевание впервые было описано J.A. Carneу и соавт. в 1985 году как комплекс, состоящий из миксомы сердца, пигментаций в виде округлых пятен и гиперактивности эндокринных желез [12]. Идентифицированы два хромосомных локуса, ответственных за возникновение Карни-комплекса. В начале XXI века была установлена генетическая природа этого синдрома: выявлены различные мутации в гене PRKAR1A на 17-й хромосоме (17q22-24), который кодирует регуляторную 1 альфа-субъединицу протеинкиназы Ф 1 типа и является геном супрессором роста опухоли. Мутации в гене PRKAR1A обнаруживаются в половине известных случаев семей, страдающих Карни-комплексом. Позднее обнаружен второй ген на хромосоме 2p16. Несмотря на известную генетическую гетерогенность болезни, клинически не выявлены фенотипические различия между пациентами с мутациями гена PRKAR1A и мутациями в хромосоме 2p16 [12].

Синдром Маккьюна-Олбрайта (McCune-Albright Syndrome) является генетическим заболеванием. Частота встречаемости составляет от 1:100000 до 1:1 000 000 населения. У лиц женского пола встречается в 2-3 раза чаще, чем у лиц мужского пола. Достоверной причиной формирования заболевания является мутация в гене GNAS, расположенного в экзоне 8 [13]. Характеризуется классической триадой симптомов: распространенной дисплазией фиброзно-кистозного характера костной ткани, наличием специфических пигментных пятен кожного покрова (по типу кофейной гущи), различными нарушениями функций желез внутренней секреции.

Поражение эндокринных органов обусловлено нарушением функции гипофиза, щитовидной и околощитовидных желез, а также надпочечников. Основные проявления эндокринных нарушений обусловлены автономной гиперфункцией гипофиза и периферических желез внутренней секреции. Избыток соматотропного гормона поражает лишь 15-20 % пациентов. У некоторых пациентов соматотропинома сочетается с гиперпролактинемией. Наиболее частым проявлением является гонадотропинозависимое преждевременное половое созревание, которое преимущественно наблюдается у девочек. Первые признаки полового созревания появляются у ребенка в возрасте не менее 3 года. У девочек проявляется в виде двух форм: полной (увеличение молочных желез, ранние менструации) или неполной (отсутствие менархе). Нарушения функции яичек выявляются у 80 % мальчиков в возрасте от 3 до 10 лет. У последних отмечается симметричное увеличение яичек, рост полового члена, оволосенение на лобке. Преждевременное половое созревание связано с гормональной активностью клеток Лейдига, которые продуцируют большое количество андрогенных гормонов. Важно отметить, что отмечается гиперплазия клеток Лейдига, которую трудно дифференцировать лейдигомой (опухоль из клеток Лейдина), для которой характерны подобные клинические проявления [13]. У 30-80 % лиц мужского пола присутствуют признаки микролитиаза [13].

Синдром МЭН-4 относится к крайне редким МЭН-подобным синдромам, для которого характерна так называемая нонсенс-мутация в гене CDKN1B и отсутствие мутаций в гене MEN-1. Ген CDKN1B локализован на хромосоме 12p13 и является геном-супрессором опухолевой прогрессии. Основными клиническими симптомами этого синдрома являются первичный гиперпаратиреоз, аденомы гипофиза и опухоли поджелудочной железы, однако могут развиваться и другие опухоли (щитовидной железы, надпочечников, бронхов, легких). В Соединенных Штатах Аме-

рики лишь у 3 (1,5 %) из 192 пациентов с подозрением на синдром МЭН-1 и без мутации гена MEN-1 выявлена мутация гена CDKN1B, а в Италии – у 1 (3,7 %) из 27 пациентов [14]. По данным N. Pellegata и G. Kloppel у 12 (75 %) из 16 пациентов с синдромом МЭН-4 диагностирован первичный гиперпаратиреоз, у 6 (37,5 %) – аденомы гипофиза (у 4 из них соматотропинома с признаками акромегалии, у 1 – АКТГ-продуцирующая аденома с развитием болезни Иценко-Кушинга, у 1 – нефункционирующая аденома гипофиза). Отмечено, что проявления первичного гиперпаратиреоза при синдроме МЭН-4 возникают значительно позднее (средний возраст составляет не менее 56 лет), чем при синдроме МЭН-1 (средний возраст варьирует от 20 до 25 лет). При синдроме МЭН-4 отсутствуют характерные клинические признаки. В связи с отсутствием специфического для синдрома МЭН-4 фенотипа, при наличии признаков синдрома МЭН-1 без мутации в гене MEN-1, пациента необходимо подвергать генетическому анализу на наличие мутации в гене CDKN1B [14; 15].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Далантаева Н. С., Дедов И. И. Генетические и обменные особенности семейных изолированных аденом гипофиза. Ожирение и метаболизм. 2013;(2):3-10. doi:10.14341/2071-8713-4817
2. Elston M. S., McDonald K. L., Clifton-Bligh R. J., Robinson B. G. Familial pituitary tumor syndromes. *Nature Reviews Endocrinology*. 2009;5(8):453-461. doi:10.1038/nrendo.2009.126
3. Vasilev V., Daly A. F., Petrossians P., Zacharieva S., Beckers A. Familial pituitary tumor syndromes. *Endocrine Practice*. 2011;17 Suppl 3:41-46. doi:10.4158/EP11064.RA
4. Albani N., Korbonits M. Familial pituitary tumors. *Handbook of Clinical Neurology*. 2014;124:339-360. doi:10.1016/B978-0-444-59602-4.00023-X
5. Vandev S., Vasile V., Vroonen L., Naves L., Jaffrain-Rea M. L., Daly A. F., Zacharieva S., Beckers A. Familial pituitary adenomas. *Annales d'endocrinologie*. 2010;71(6):479-485. doi:10.1016/j.ando.2010.08.005
6. Beckers A., Betea D., Valdes Socin H., Stevenaert A. The treatment of sporadic versus MEN1-related pituitary adenomas. *Journal of Internal Medicine*. 2003;253(6):599-605. doi:10.1046/j.1365-2796.2003.01164.
7. Georgitsi M., Raitila A., Karhu A., van der Luijt R. B., Aalfs C. M., Sane T., Vierimaa O., Mäkinen M. J., Tuppurainen K., Paschke R., Gimm O., Koch C. A., Gündogdu S., Lucassen A., Tischkowitz M., Izatt L., Aylwin S., Bano G., Hodgson S., De Menis E., Aaltonen L. A. Germline CDKN1B/p27Kip1 mutation in multiple endocrine neoplasia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(8):3321-3325. doi:10.1210/jc.2006-2843
8. Benito M., Asa S. L., Livolsi V. A., West V. A., Snyder P. J. Gonadotroph tumor associated with multiple endocrine neoplasia type 1. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;90(1):570-574. doi:10.1210/jc.2004-1373
9. Molitch M. E. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. *Journal of the American Medical Association*. 2017;317(5):516-524. doi:10.1001/jama.2016.19699
10. Honegger J., Nasi-Kordhishti I., Giese S. Hypophysenadenome [Pituitary adenomas]. *Nervenarzt*. 2019;90(6):568-577. doi:10.1007/s00115-019-0708-4
11. Mete O., Lopes M. B. Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocrine Pathology*. 2017;28(3):228-243. doi:10.1007/s12022-017-9498-z
12. Nishioka H., Inoshita N. New WHO classification of pituitary adenomas (4th edition): assessment of pituitary transcription factors and the prognostic histological factors. *Brain Tumor Pathology*. 2018;35(2):57-61. doi:10.1007/s10014-017-0307-7
13. Mercado M., Melgar V., Salame L., Cuenca D. Clinically non-functioning pituitary adenomas: Pathogenic, diagnostic and therapeutic aspects. *Endocrinology, Diabetes and Nutrition*. 2017;64(7):384-395. doi:10.1016/j.endinu.2017.05.009
14. Amlashi F. G., Tritos N. A. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: epidemiology, diagnosis, and management. *Endocrine*. 2016;52(3):427-440. doi:10.1007/s12020-016-0863-3
15. Chahal H. S., Chapple J. P., Frohman L. A., Grossman A. B., Korbonits M. Clinical, genetic and molecular characterization of patients with familial isolated pituitary adenomas (FIPA). *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2010;21(7):419-427. doi:10.1016/j.tem.2010.02.007

REFERENCES

1. Dalantaeva N. S., Dedov I. I. Genetic and metabolic characteristics of family isolated pituitary adenomas. *Obesity and Metabolism*. 2013;(2):3-10. (In Russ.) doi:10.14341/2071-8713-4817
2. Elston M. S., McDonald K. L., Clifton-Bligh R. J., Robinson B. G. Familial pituitary tumor syndromes. *Nature Reviews Endocrinology*. 2009;5(8):453-461. doi:10.1038/nrendo.2009.126

3. Vasilev V., Daly A. F., Petrossians P., Zacharieva S., Beckers A. Familial pituitary tumor syndromes. *Endocrine Practice*. 2011;17 Suppl 3:41-46. doi:10.4158/EP11064.RA
4. Albani N., Korbonits M. Familial pituitary tumors. *Handbook of Clinical Neurology*. 2014;124:339-360. doi:10.1016/B978-0-444-59602-4.00023-X
5. Vandev S., Vasile V., Vroonen L., Naves L., Jaffrain-Rea M. L., Daly A. F., Zacharieva S., Beckers A. Familial pituitary adenomas. *Annales d'endocrinologie*. 2010;71(6):479-485. doi:10.1016/j.ando.2010.08.005
6. Beckers A., Betea D., Valdes Socin H., Stevenaert A. The treatment of sporadic versus MEN1-related pituitary adenomas. *Journal of Internal Medicine*. 2003;253(6):599-605. doi:10.1046/j.1365-2796.2003.01164.
7. Georgitsi M., Raitila A., Karhu A., van der Luijt R. B., Aalfs C. M., Sane T., Vierimaa O., Mäkinen M. J., Tuppurainen K., Paschke R., Gimm O., Koch C. A., Gündogdu S., Lucassen A., Tischkowitz M., Izatt L., Aylwin S., Bano G., Hodgson S., De Menis E., Aaltonen L. A. Germline CDKN1B/p27Kip1 mutation in multiple endocrine neoplasia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(8):3321-3325. doi:10.1210/jc.2006-2843
8. Benito M., Asa S. L., Livolsi V. A., West V. A., Snyder P. J. Gonadotroph tumor associated with multiple endocrine neoplasia type 1. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;90(1):570-574. doi:10.1210/jc.2004-1373
9. Molitch M. E. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. *Journal of the American Medical Association*. 2017;317(5):516-524. doi:10.1001/jama.2016.19699
10. Honegger J., Nasi-Kordhishti I., Giese S. Hypophysenadenome [Pituitary adenomas]. *Nervenarzt*. 2019;90(6):568-577. doi:10.1007/s00115-019-0708-4
11. Mete O., Lopes M. B. Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocrine Pathology*. 2017;28(3):228-243. doi:10.1007/s12022-017-9498-z
12. Nishioka H., Inoshita N. New WHO classification of pituitary adenomas (4th edition): assessment of pituitary transcription factors and the prognostic histological factors. *Brain Tumor Pathology*. 2018;35(2):57-61. doi:10.1007/s10014-017-0307-7
13. Mercado M., Melgar V., Salame L., Cuenca D. Clinically non-functioning pituitary adenomas: Pathogenic, diagnostic and therapeutic aspects. *Endocrinology, Diabetes and Nutrition*. 2017;64(7):384-395. doi:10.1016/j.endinu.2017.05.009
14. Amlashi F. G., Tritos N. A. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: epidemiology, diagnosis, and management. *Endocrine*. 2016;52(3):427-440. doi:10.1007/s12020-016-0863-3
15. Chahal H. S., Chapple J. P., Frohman L. A., Grossman A. B., Korbonits M. Clinical, genetic and molecular characterization of patients with familial isolated pituitary adenomas (FIPA). *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2010;21(7):419-427. doi:10.1016/j.tem.2010.02.007