

Akromegali; Epidemiyoloji ve Patogenez

Acromegaly; Epidemiology and Pathogenesis

Bekir ÇAKIR,^a
Şefika Burçak POLAT^b

^aEndokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,
^bEndokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Yazışma Adresi/Correspondence:
Bekir ÇAKIR
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD,
Ankara, TÜRKİYE
drcakir@yahoo.com

ÖZET Akromegali kadın ve erkekleri eşit oranda etkileyen ve genellikle ellili yaşlarda tanı koyulan nadir bir hastalıktır. Akromegali prevalansı ile ilgili yapılan yeni epidemiyolojik çalışmalar ve biyokimyasal tarama metodları sayesinde bu hastalığın eskiden düşünüldüğünden çok daha yaygın olduğu tahmin edilmektedir. Son on yılda harcanan onca efora rağmen hastalığın patogenezi ve genetik sebepler ile ilgili net veriler elde edilememiştir. Saptanabilen genetik mekanizmalar ile ilgili bilgiler de yeni tedavi yöntemleri keşfetmede efektif olarak kullanılamamıştır. Bu makalede hastalığın çeşitli toplumlardaki görülme sıklığı ile birlikte akromegali ile ilişkili genetik sendromlar ve sporadik vakalarda tespit edilen genetik mutasyonlar üzerinde duruldu.

Anahtar Kelimeler: Akromegali; prevalans; onkojenler

ABSTRACT Acromegaly is considered as a rare condition affecting males and females equally and is usually diagnosed in the fifth decade of life. New epidemiological studies focusing on the prevalence of the disease and novel biochemical screening programmes suggest that acromegaly may be much more prevalent than previously suggested. Despite the significant efforts made over the last decade, still little is known about the genetic causes of the disease and even less is applied from this knowledge therapeutically. In conclusion, we attempt to present an overall approach to the epidemiology of acromegaly in different populations and also the human molecular genetics of both familiar and sporadic acromegaly cases.

Key Words: Acromegaly; prevalence; oncogenes

Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics 2016;9(1):7-14

EPİDEMİYOLOJİ

Epidemiyolojik çalışmalar belirli bir hastalığın çeşitli popülasyonlardaki yaygınlığını ve görülme sıklığını belirleyerek hastalığın patofizyolojisine ışık tutar ve farklı toplumlardaki sosyoekonomik yükünü ortaya çıkarırlar.

Büyüme hormonu (BH) salgılayan adenom ve eşlik eden morbiditelerin gelişim mekanizmaları konusunda son yıllarda hayli yol kat edilmiş olsa da çevresel ve sosyoekonomik faktörlerin hastalık gelişimi ve tedavi sonuçları üzerine etkisi ile ilgili net veri yoktur. Bu açıdan epidemiyolojik verilerin değerlendirmesi önemlidir.¹ Daha önceden bilinen hipofiz hastalığı olmayan kişilerin otopsi serilerinde hipofiz adenomlarına sıklıkla rastlanılmaktadır. Yine görüntüleme yöntemlerinden bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) rutin kulla-

nımının artmasına bağlı olarak tesadüfen saptanan adenom sayısında son yıllarda belirgin artış olmuştur.² Ancak bu adenomlar genellikle küçük ve hormonal olarak sessiz olduğundan, aşikar kliniğe yol açan akromegali gibi hipofiz hastalıklarının prevalansı hakkında net bilgi vermemektedir.

Ezzat ve ark. otopsi ve radyoloji serilerini içeren kapsamlı bir metaanaliz yayınlanmıştır.³ Bu analizde toplam 7 otopsi çalışmasına ait 3375 hastanın verileri incelenmiş ve hipofiz adenom sıklığı %14,4 olarak bildirilmiştir. Prevalans 190-280/milyon arasında değişmektedir. Bu çalışmaların beşinde immünohistokimya yapılmıştır. Adenomların büyük bir kısmı prolaktin (PRL) ile pozitif boyanırken (%40), BH ile boyanma %0 ile 18 arasında değişmektedir. Radyolojik serilerde bildirilen adenom sıklığı ise %22,5'dur. Otopsi sonuçları ve radyolojik veriler birlikte ele alındığında daha önceden şüphelenilmeyen ve tesadüfi saptanan hipofiz adenom sıklığı %16,6 olarak bulunmuştur. Başka bir çalışmada on üç yıl içerisinde yapılan 3048 otopsinin verileri geriye yönelik olarak incelenmiş ve 316 hipofiz bezinde toplam 334 adenom saptanmıştır. Bu adenomların %41,3'ünün boyutu 0,1 mm veya altındadır.⁴ Yalnızca üç hastada daha önceden fark edilmemiş olan makroadenom saptanmıştır. İmmünohistokimyada en sık boyanma yine PRL ile gözlenirken, BH ile boyanma %2,1 (7 vaka) oranında saptanmıştır (ortalama tümör çapı 0,7 mm-8,8 mm). Bu vakalar ileride aşikar akromegali kliniğine yol açabilecek subklinik hastalık olarak yorumlanmıştır.

Eski çalışmaların çoğunda hali hazırda yaşayan bireylerde akromegali epidemiyolojisini öngören bilgiler daha çok kanser veri tabanından gelmektedir. Bu veri tabanında hipofiz adenomları iyi huylu santral sinir sistemi (SSS) tümörleri içerisinde kaydedilmiştir. SSS tümörlerinin prevalansı 130-230/100.000 olup hipofiz adenomları bu vakaların toplam %5-20'sini oluşturmaktadır ve 20-34 yaşları arasında en sık görülen tümörlerdir.⁵⁻⁷ Ancak bu çalışmaların var olan adenom sıklığını gerçek değerinin çok daha altında tahmin ettiği düşünülmektedir.

Bugüne kadar akromegali ile ilgili yayınlanmış insidans ve prevalans çalışmalarının çoğunluğu, konusunda uzman referans merkezlerinin verilerine dayanmaktadır. Ancak hastalar her zaman yaşadığı şehir veya bölgedeki kliniklere gitmeyip farklı üçüncü basamak merkezleri tercih edebilmekte ve tedavilerini buralarda sürdürmektedir. Bu merkezler genellikle büyük şehirlerde lokalize olduğundan, akromegalinin kırsal kesimde

görülme oranı veya bölgesel dağılımı net değerlendirilememektedir. Bir çalışmada Birleşik Krallık'a ait yaklaşık 1.000.000 kişiye hizmet veren bir sağlık merkezinin 1988-1998 arasındaki veri tabanına dayanılarak, akromegali prevalansı 190-280/milyon ve insidansı yıllık 4-6 yeni vaka olarak bildirilmiştir.⁸ Yine Birleşik Krallık'ta yapılan başka bir çalışmada 1960-1971 yılları arasında Newcastle Hastanesine ait kayıtlar incelenmiştir (3,6 milyon kayıtlı kişi).⁹ Bu çalışma pratisyen hekimlerin, dahili dal uzmanlarının ve beyin cerrahlarının heterojen hasta popülasyonunu yansıtmaması açısından önemlidir. Vakaların doğrulaması hastane epikrizleri ve ölüm sertifikalarına dayanılarak yapılmıştır. Akromegali insidansı yılda bir milyon kişide 2,8 prevalansı ise milyonda 38 olarak belirlenmiştir. Daha sonra Kuzey İrlanda'da yapılan bir çalışmada insidans yıllık milyonda 4, prevalans ise milyonda 63 olarak rapor edilmiştir.¹⁰ İsveç'te yapılan bir çalışmada ise akromegali insidansı ve prevalansı Birleşik Krallık'a benzer saptanmıştır (insidans: 3,3/milyon popülasyon/yıl, prevalans: 69/milyon).¹¹

2004 yılında İspanya Endokrinoloji Topluluğunun kayıtlarından elde edilen veriler sunulmuştur.¹² Toplam 17 resmi coğrafi bölgenin 13'ünü kapsayan bu çalışmada akromegali prevalansının bölgeler arasında hayli farklılık gösterdiği, Kanarya adalarında 15,6/milyon iken, Basklarda 75,8/milyon olduğu bildirilmiştir. Genel prevalans ortalama 36 vaka/milyon olarak verilmiştir. Cannova ve ark. İtalya'da yaptığı bir çalışmada da bir önceki çalışmaya benzer şekilde farklı bölgeler arasında çevresel faktörlere ve endüstriyel yoğunluğa göre prevalans değişim göstermektedir (26-120/milyon).¹³

Akromegali insidansı ve prevalansı ile ilgili güncel veriler daha çok ulusal ve uluslararası kesitsel çalışmalardan gelmektedir. Daly ve ark. Belçika'da yaptığı bir çalışmada farklı hekimler (endokrinolog, beyin cerrahı, kadın doğum uzmanı) tarafından tutulan 71.972 hasta kaydı incelenmiştir. Bu çalışmada referans merkezler baz alınmayıp daha çok kırsal kesimdeki popülasyon dikkate alınmıştır.¹⁴ Hipofiz adenomu sıklığı milyonda 94 olup daha önce rapor edilenden çok daha yüksek bulunmuştur. Akromegali prevalansı ise 1/8000 olup yine daha önce bildirilene göre daha yüksektir. Başka bir uluslararası çalışmada Avrupa, Güney Amerika ve Hint okyanusu bölgelerinden toplamda 860.000 kişiye ait veriler değerlendirilmiştir. Bu çalışmada da

Belçika'da yapılan çalışmanın verilerine benzer olarak akromegali prevalansı önceki çalışmalar ile karşılaştırıldığında çok daha sık bulunmuştur (1/6600).¹⁵ Bahsi

geçen çalışmalarda akromegali prevalansının daha yüksek bulunmasının sebebi farklı biyokimyasal tarama yöntemlerinin kullanılmış olması ile açıklanmıştır. Almanya'da Schneider ve ark. yaptığı çalışmada rastgele seçilmiş 6773 kişiden serum IGF-1 ölçümü yapılmıştır.¹⁶ Hastaların yedisinde IGF-1 düzeyi akromegali düşündürecek ölçüde yüksek saptanmıştır. Yedi hastanın dördünde hipofiz MRG ile adenom saptanırken diğer hastalar ileri tetkiki kabul etmediği için görüntüleme yapılamamıştır. Bu çalışmaya göre BH aksında artmış aktivite, genel popülasyonda her bin bireyin birinde görülmektedir. Bu veri göstermektedir ki sadece klinik belirti ve bulgular hastalığı yakalamakta yetersiz kalabilmekte ve birçok akromegali vakası uzun yıllar tanı alamamaktadır.

Asya kıtasında yer alan Kore'de yapılan bir çalışmada 1988-1992 yılları arasında teşhis edilen hasta sayısı 279 olup insidans yıllık 1.4 /milyon olarak verilmiştir. Bu rakam batılı ülkeler ile karşılaştırıldığında düşüktür.¹⁷ Ancak bireylerin ve hekimlerin eğitim düzeylerinin artması, sağlık hizmetlerinin iyileşmesi ve ekonomik büyüme, bu rakamların değişmesine sebep olmuştur. Kwon ve ark. tarafından yapılan daha güncel bir çalışmada 2003-2007 yılları arasında 74 ikinci ve üçüncü basamak sağlık merkezine başvuran hasta verileri incelenmiş ve prevalans 27.9/milyon, insidans yıllık 3.9/milyon olarak saptanmıştır. Bu rakamlar batılı ülkelerin verilerine benzerdir.¹⁸ Akromegali ile ilgili prevalans çalışmaları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Akromegali erkek ve kadınlarda eşit sıklıkta görülür. Klinik serilerde ortalama tanı yaşı 40-50 arasında değişmektedir. Hastalık yavaş seyirli olduğundan tanı genellikle erken dönemlerde koyulamaz ve kemik ve yu-

muşak dokularda aşikar bulgular gelişene kadar gecikir. İlk bulguların ortaya çıkması ile tanı konulana kadar geçen süre genellikle 7-10 yıldır ancak genç hastalarda bu süre daha kısadır.¹⁹ Bunun nedeni genç hastalarda tümörün daha agresif seyirli olması, salgılanan BH miktarının daha fazla olması ve buna bağlı olarak semptom yükünün daha fazla olmasıdır.²⁰ Son yıllarda görüntüleme yöntemlerinin klinikte daha sık kullanılmaya başlaması ile tanıya kadar geçen ortalama süre de kısalmıştır (3,2 ± 5,0 yıl).²¹ İlginç olarak bu görüntüleme yöntemleri sayesinde bir grup hasta hiçbir klinik belirti veya bulgu olmadan tanı alabilmektedir. Nachtigall ve ark. çalışmasında on sekiz hasta akromegali ile ilişkili herhangi bir şikayeti olmadan tesadüfen tanı almıştır.²¹ Tüm bu epidemiyolojik veriler ve IGF-1 ile yapılan tarama çalışmaları göz önüne alındığında genel tıp camiasında hastalığın farkındalığının arttığını söylenebilir.

ETİYOPATOGENEZ

Akromegali BH'nin aşırı salgılanmasına bağlı gelişir. BH normalde hipofiz bezindeki somatotrof hücreler tarafından sentezlenir. Bu hücrelerin gelişmesinde rol oynayan majör transkripsiyon faktörü PROP-1'dir (prophet of pit 1). Pit-1 BH gen transkripsiyonunu, somatotrof hücre farklılaşmasını ve çoğalmasını düzenler.

BH salgısını hipotalamik BH salgılatıcı hormon (GHRH), somatostatin ve ghrelin kontrol eder. Ghrelin ve GHRH, BH sekresyonunu stimüle ederken somatostatin inhibe eder. Akromegaliye sebep olan patolojik durumlar somatotrof adenomlar, ektopik BH salınımı ve GHRH aşırı salınımıdır. Somatotrof adenomlar bunlar arasında en sık görülendir. Ektopik BH salgılanması pankreas nöroendokrin tümörlerde, GHRH salgılanması ise

TABLO 1: Epidemiyolojik çalışmalara göre akromegali prevalansı.

Çalışma dizaynı	Bölge	Prevalans	Yazar/yayınlandığı yıl	Ref no
Bölgesel vaka serisi	Birleşik Krallık	38/milyon	Alexander ve ark., 1980	9
Bölgesel vaka serisi	Birleşik Krallık	190-280/milyon	Davis ve ark., 2001	8
Bölgesel vaka serisi	Kuzey İrlanda	63/milyon	Ritchie ve ark., 1990	10
Bölgesel vaka serisi	İsveç	69/milyon	Bengtsson ve ark., 1988	11
Bölgesel vaka serisi	İspanya	36/milyon	Mestron ve ark., 2004	12
Bölgesel vaka serisi	İtalya	26-120/milyon	Cannavo ve ark., 2010	13
Bölgesel vaka serisi	Kore	27,9/milyon	Kwon ve ark., 2013	18
Ulusal kesitsel çalışma	Belçika	1/8000	Daly ve ark., 2006	14
Uluslararası kesitsel çalışma	Avrupa, Güney Amerika, Hint Okyanusu	1/6600	Daly ve ark., 2009	15
Biyokimyasal tarama çalışması	Almanya	1/1000	Schneider ve ark., 2008	16

bronşiyal karsinoidler, küçük hücreli akciğer kanseri, medüller tiroid kanseri ve feokromositomada görülür.

BH salgılayan adenomların patogeneğinde iki basamak mevcuttur; başlangıç ve progresyon. Başlangıç aşamasında hücrede daha yüksek çoğalma potansiyeli kazandıracak genetik değişiklikler meydana gelir. İkinci basamakta ise ek genetik değişiklikler ile birlikte anjiyo-genetik faktörler, büyüme faktörleri ve çevresel faktörler adenomun büyümesine sebep olur.²²

Akromegali patogeneğinde humoral faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Hipotalamik trofik hormonların fazla sekresyonu hiperplazi, adenom ve hipofiz hücrelerinden fazla hormon salgılanmasına sebep olabilir. Buna örnek olarak nöroendokrin tümörlerden salınan ektojik GHRH'nin hipofiz adenomuna yol açması gösterilebilir.²³ Periferik negatif geri bildirim mekanizmasında bozulma hipofiz hücrelerinde hiperplaziye yol açsa da BH direnci ile ilgili böyle bir vaka bildirilmemiştir.²⁴ Humoral faktörler düzeldikten sonra hiperplazi genellikle geriye döner.²⁵ Buna benzer bir durum gebelikteki hipofiz hiperplazisinde gözlenir. Ancak humoral faktörlere bağlı gelişmiş hipofiz adenomları klinikte nadir görülür ve adenomlar daha çok hipofiz hücrelerindeki içsel faktörlere bağlı gelişir. Hipofiz tümörleri monoklonaldır ve içsel bozukluğun onkogen aktivasyonu veya tümör süpresör gen inaktivasyonu olduğu bilinmektedir. Çok nadir olarak bu değişimler radyasyon gibi dış faktörlere bağlı gelişebilir.²⁶

AİLESEL TÜMÖR SENDROMLARI

Ailesel tümör sendromlarında görülen adenomlar tümör süpresör gen inaktivasyonu ile ilişkilidir. Bu genlerde homozigot inaktivasyon veya delesyon tümör gelişimi ile sonuçlanır. Rb ve p53, tümör süpresör genlere iki klasik örnektir. Siklin bağımlı kinaz inhibitörleri de tümör süpresör olarak görev yaparlar.²⁷ Bu tip genlerin sebep olduğu hastalıklar için "iki darbe teorisi" geçerlidir. Bu teoriye göre bir birey heterozigot gen mutasyonu ile doğar ve iki allelden biri inaktif olursa geri kalan normal gende mutasyon oluncaya kadar tümör oluşumu görülmez. İlerleyen yaşlarda ikinci gende de mutasyon olması durumunda hastalık ortaya çıkar.²⁸

MEN1 otozomal dominant geçen genetik bir sendromdur. Özellikle üç organda tümör gelişimi ile karakterizedir. Bunlar paratiroid bezi, hipofiz ve pankreasır. Kırk yaşını geçen hastaların yaklaşık %40'ında hipofiz adenomu mevcuttur ve bunların sekizde biri akromegalidir. MEN1'li hastalarda akromegali daha çok kadınlarda görülürken sporadik vakalarda

cinsiyet dağılımı eşittir.²⁹ Bu sendrom MEN1 genindeki mutasyondan kaynaklanır. Bu gen menin adlı proteini kodlar ve ilk olarak 1997 yılında tanımlanmıştır. Lokalizasyonu 11q13 üzerindedir ve 10 exon ve 610 aminoasitten oluşmaktadır. Bugüne kadar MEN1 geni üzerinde yüzden fazla inaktive edici mutasyon tanımlanmış olmasına rağmen net bir fenotip-genotip ilişkisi ortaya konulamamıştır. Bu genin kodladığı proteinin tüm dokularda bulunmasına rağmen neden sadece belirli organlarda tümör geliştiği bilinmemektedir. Farelerde homozigot MEN1 delesyonu hayatla bağdaşmazken, heterozigot mutasyonlarda hipofiz adenomu geliştiği gözlenmiştir.³⁰ MEN1 sendromu olan hastaların yaklaşık %20'sinin genetik analizinde MEN1 gen mutasyonu saptanmamıştır. Bunlarda "cyclin dependent kinase inhibitor p 27" (CDKN1B/P27 Kip1) mutasyonu bildirilmiş olup, klinik olarak MEN1 düşünülen ancak genetik analizi negatif olan bireylerde bahsi geçen gen mutasyonunun varlığı araştırılmalıdır.³¹

Başka bir ailesel genetik sendrom olan Carney Kompleks oldukça nadir görülür. Klinik bileşenleri arasında atrial miksoma, cilt lezyonları ve hormonal hipersekresyon bulunur. Hastaların %70'den fazlasında hormonal olarak BH, IGF-1 veya PRL yüksekliği vardır ancak akromegali tanısı sadece %10 hastada mevcuttur. Carney Kompleks hastalarında en sık görülen hipofiz adenomu somatotropinomadır ve genellikle yavaş seyirlidir. Bu hastalarda "protein kinase A (PKA) regulatory subunit 1 A (PRKAR1A)" gen bölgesinde mutasyon olur.³² Bu genin üzerinde bulunduğu kromozom 17q22-24'dür ve 11 ekzon ve 381 aminoasitte oluşur. Beyin, endokrin organlar, cilt ve kemik dokuda yüksek miktarlarda eksprese olur. Normalde iki PRKAR1A ve iki katalitik alt ünite bir kompleks oluşturur ve cAMP ile bağlandığında aktive olan katalitik alt üniteler bu kompleksten ayrılarak hücre içi fosforilasyon kaskadını başlatır. Bu proteinde bir mutasyon olduğunda katalitik alt ünite sürekli aktif hale geçer. Fare deneylerinde heterozigot mutasyonlar herhangi bir kliniğe yol açmazken, hipofize spesifik PRKAR1A'nın homozigot mutasyonu somatotrof hücre hiperplazisi, BH düzeyinde artış ve hipofiz adenomu ile sonuçlanır.³³

İzole ailesel akromegali iyi bilinen ancak nadir görülen bir hastalıktır. Bu otozomal dominant hastalık bugüne kadar yaklaşık kırk ailede tanımlanmıştır. Genetik geçiş değişkendir. Bu hastalar genellikle gençtir ve dörtte biri hipofizer devlik ile başvurur. Hangi mutasyonun olduğu net bilinmemekle birlikte 11q13 üzerinde heterozigot kaybı olduğu düşünülmektedir.³⁴

Ailesel hipofiz adenomu net tanımlanmamış bir sendromdur ve aile bireylerinin çok az bir kısmında farklı jenerasyonlarda BH ve PRL salgılayan adenomlar gelişir. Aile bireylerinin genetik analizinde “aryl hydrocarbon receptor protein (AIP)” geninde mutasyon saptanmıştır.³⁵ AIP’in tümör süpresyonunu nasıl yaptığı net bilinmemekle birlikte Rb ve p 27 ile etkileşerek hücre bölünmesini ve çoğalmasını inhibe ettiği düşünülmektedir.³⁵

Literatürde “Ailesel izole hipofiz adenomu (FIPA)” olan 73 aile tanımlanmıştır. Bu sendromun tanısının konulabilmesi için bir ailede en az iki bireyde MEN1 veya Carney Kompleksi ile ilişkisi olmayan hipofiz tümörü olmalıdır. Bu ailelerin 11’inde AIP geninde 15 ayrı mutasyon tespit edilmiştir. Akromegali hastalarında çoğu zaman net bir aile hikayesinin alınmadığı göz önünde tutulacak olursa, AIP gen mutasyonu saptanan hastalarda adenomun ailesel olduğu düşünülmelidir çünkü bu gen mutasyonu sporadik vakalarda oldukça nadir görülmektedir. Bu sendromda hipofiz tümörleri homojen yani farklı aile bireylerinde aynı tipte veya heterojen olabilir. Sporadik vakalar ile karşılaştırıldığında adenom 4-5 yıl daha erken ortaya çıkar.³⁶

Bazı hayvan modellerinde retinoblastoma (Rb) genindeki heterozigot mutasyonların ön ve orta lob hipofiz tümörlerine yol açtığı gösterilmiştir. Ancak BH salgılayan tümörlerde bu gen mutasyonuna pek rastlanılmamaktadır.³⁷ İlginç olarak BH salgılayan adenomların %6-20’sinde bu proteinin azaldığı veya yok olduğu görülmüştür. Bu durum Rb geninin bazı adenomlarda epigenetik inaktivasyonuna işaret etmektedir.³⁸ Bazı kaynaklarda p21 delesyonu veya p18 ekspresyonuna azalmanın da hipofiz tümörü gelişiminde rolü olabileceği düşünülmektedir.³⁹

AİLESEL OLMAYAN AKROMEĞALİLERDE ETİYOGENEZ

Ailesel olmayan akromegali vakaları McCune-Albright Sendromu (MCS) gibi sendromların bir parçası olarak veya sporadik olarak gelişir. Bu tümörlerin gelişiminden daha çok onkogen aktivasyonu sorumludur. Protein tyrosine kinase, protein serine/threonine kinase, transkripsiyon faktörleri, küçük G proteinleri, hücre siklüs düzenleyicileri onkogenlere örnektir. Klasik onkogenler genelde hipofiz tümör gelişiminde rol oynamaz. RAS genindeki aktive edici mutasyonların invaziv prolaktinoma ve metastatik hipofizer karsinom patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir.⁴⁰ İzole hipofiz adenomlarında c-myc ekspresyonu artar ancak bu artış tümörün büyüme hızı ile doğru orantılı değildir.⁴⁰

MCS klinikte kemikte fibröz displazi, cilt lezyonları ve erken puberte ile prezente olur. Hastaların %20’sinde ölçülebilir BH yüksekliği olmasına rağmen az bir kısmında hipofiz MRG’da adenom saptanmaktadır.⁴¹ MCS kalıtsal bir hastalık değildir. GNAS geninde oluşan de nova mutasyondan kaynaklanır. GNAS 20q13 kromozomu üzerinde bulunur ve G proteininin stimulator alt ünitesini (G α) kodlar. G α “adenil siklaz” enzimini aktive eder, cAMP üretimi ve PKA aktivitesi artar. GNAS tipik olarak vücuttaki tüm hücrelerde eksprese olmasına rağmen, MCS’da sadece belirli organlarda tutulum olur, bu durum GNAS mutasyonlarının mozaik paternine bağlanmıştır.⁴¹ G α ’nın aktive edici mutasyonlarına sporadik vakalarda da rastlanır. GNAS mutasyonu akromegalilerde diğer hipofiz tümörlerinden çok daha sık görülmektedir. Kafkas ırkında akromegali vakalarının %40’ında mutasyon mevcuttur. “CREB” adı verilen cAMP response element (CRE) binding protein, PKA tarafından fosforile olur. Fosforlanmış CREB, genlerin promoter bölgesinde bulunan CRE’e bağlanır ve hücre bölünmesini düzenler. On beş akromegali hastası ile yapılan bir çalışmada GNAS aktivasyonundan bağımsız olarak CREB’in aktive olduğu gösterilmiştir.⁴² PKA ile aktifleşen başka bir hücre içi küçük G proteini Rap1’dir. Bu protein “extracellular signal regulated kinase (ERK)” aktivasyonuna sebep olur. ERK hücre bölünmesini artırır. Bu yolak MCS ve sporadik akromegalilerde aktiftir.⁴³

CCND1, cyclin D’i kodlayan genidir ve hipofiz tümörlerinin patogenezinde rol oynar.⁴⁴ Cyclin D (D1,D2,D3) hücrenin G0 fazından S fazına geçmesini sağlar. Bu moleküller cyclin D dependent kinase (CDK) 4 ve 6’yı aktive eder ve hücre bölünmesini uyarır. Cyclin D1’in hipofiz adenomu gelişimindeki rolünü belirlemek için sık görülen sporadik hipofiz adenomlarında CCND1 polimorfizmi çalışılmış ve 60 tümörün 15 tanesinde CCND1 gen bölgesinde allelik dengesizlik saptanmıştır. Bu sonuçlar CCND1’de gen amplifikasyonuna işaret etmektedir. Bu tip genetik değişiklikler daha çok invaziv ve fonksiyonel olmayan adenomlarda gözlemlenmiş olup, cyclin D1 boyaması ile tümörün patolojik evresi arasında ilişki saptanmamıştır.⁴⁴

“Pituitary tumor derived fibroblast growth factor receptor 4 (ptd-FGFR4)” hipofiz tümörlerinde eksprese olur ve onkogen olarak görev yapar. BH salgılayan tümörlerin %40’ında bu proteinin bir izoformu tespit edilmiştir ve miktarı tümörün invazyon derecesi ile doğru orantılıdır.⁴⁵

“Pituitary tumor transforming gene (PTTG)” ratlardaki hipofiz tümörlerinde PCR yöntemi ile izole edilmiştir. Bu gen BH salgılayan tümör dahil tüm hipofiz adenomlarında fazla miktarda ekspresyon olur. Bir çalışmada 30 non fonksiyonel adenomun 23’ünde, 13 BH salgılayan tümörün 13’ünde ve 10 prolaktinomanın 9’unda PTTG aşırı ekspresyonu gösterilmiş ve tümör agresifliği ile doğru orantı saptanmıştır.⁴⁶ PTTG’nin tümör oluşumunu nasıl tetiklediği konusunda yapılmış çalışmalar mevcuttur. İnsanlarda solid tümörlerin büyük çoğunluğu aneoplodidir. PPTG mitoz sırasında hücrenin metafazdan anafaza geçmesini sağlar. Bu genin aşırı ekspresyonu kardeş kromatin ayrılmasını engelleyerek aneoplodiyeye sebep olur.⁴⁷

Birçok çalışmada epigenetik mekanizmaların hipofiz tümörlerinin patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. Örneğin; CDKN2A’nın 1. ekzonunda hipermetilasyon olması ve epigenetik sessizleşme nadiren BH salgılayan adenomlarda görülebilmektedir.⁴⁸

Son olarak “Growth arrest and DNA damage inducible gene (GADD45G)” ve “maternal imprinting gen (MEG3)” normal hipofiz hücrelerinde ekspresyon edilirken adenomlarda ekspresyon olmaz. GADD45G hücre çoğalmasını ve programlanmış hücre ölümünü regüle eder. BH salgılayan tümörlerde ve prolaktinomalarda ekspresyonu azalmıştır.⁴⁹ Akromegali patogenezinde rol oynayan genler Tablo 2’de özetlenmiştir.

TABLO 2: Akromegali patogenezinde rol oynayan genler.

Gen	Fonksiyon	Mekanizma	Ailesel/sporadik	Akromegaliye özgüllük
MEN1	Tümör süpresör	İnaktivasyon	Ailesel ve sendromik	Hayır
PRKAR1A	Tümör süpresör	İnaktivasyon	Ailesel ve sendromik	Kısmen
AIP	Tümör süpresör	İnaktivasyon	Ailesel ve sendromik	Kısmen
GNAS	Onkogen	Aktivasyon	Ailesel olmayan ve sendromik/sporadik	Kısmen
CCND1	Onkogen	Aktivasyon/aşırı ekspresyon	Sporadik	Hayır
FGFR4	Onkogen	Aktivasyon	Sporadik	Hayır
PTTG	Onkogen	Aşırı ekspresyon	Sporadik	Hayır
Rb	Tümör süpresör	Epigenetik sessizleşme	Sporadik	Hayır
CDKN2A	Siklin bağımlı kinaz inhibitörü	Epigenetik sessizleşme	Sporadik	Hayır
GADD45G	Proliferasyon inhibitörü	Epigenetik sessizleşme	Sporadik	Hayır
MEG3	Proliferasyon inhibitörü	Epigenetik sessizleşme	Sporadik	Hayır

KAYNAKLAR

- Dal J, Skou N, Nielsen EH, Jørgensen JO, Pedersen L. Acromegaly according to the Danish National Registry of Patients: how valid are ICD diagnoses and how do patterns of registration affect the accuracy of registry data? Clin Epidemiol 2014;6:295-9.
- Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJ, Hofman A, Krestin GP, et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. N Engl J Med 2007;357(18):1821-8.
- Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. Cancer 2004;101(3):613-9.
- Buurman H, Saeger W. Subclinical adenomas in postmortem pituitaries: classification and correlations to clinical data. Eur J Endocrinol 2006;154(5):753-8.
- Fan KJ, Pezeshkpour GH. Ethnic distribution of primary central nervous system tumors in Washington, DC, 1971 to 1985. J Natl Med Assoc 1992;84(10):858-63.
- Heshmat MY, Kovi J, Simpson C, Kennedy J, Fan KJ. Neoplasms of the central nervous system. incidence and population selectivity in the Washington DC, metropolitan area. Cancer 1976;38(5):2135-42.
- Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. Neuro Oncol 2012;14 Suppl 5:v1-49.
- Davis JR, Farrell WE, Clayton RN. Pituitary tumours. Reproduction 2001;121(3):363-71.
- Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross WM, Wilkinson R. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. Clin Endocrinol (Oxf) 1980;12(1): 71-9.
- Ritchie CM, Atkinson AB, Kennedy AL, Lyons AR, Gordon DS, Fannin T, et al. Ascertainment and natural history of treated acromegaly in Northern Ireland. Ulster Med J 1990;59(1):55-62.

11. Bengtsson BA, Edén S, Ernest I, Odén A, Sjögren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Med Scand* 1988;223(4):327-35.
12. Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol* 2004; 151(4):439-46.
13. Cannavò S, Ferrau F, Ragonese M, Curtò L, Torre ML, Magistri M, et al. Increased prevalence of acromegaly in a highly polluted area. *Eur J Endocrinol* 2010;163(4):509-13.
14. 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):4769-75.
15. Daly AF, Tichomirowa MA, Beckers A. The epidemiology and genetics of pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23(5):543-54.
16. Schneider HJ, Sievers C, Saller B, Wittchen HU, Stalla GK. High prevalence of biochemical acromegaly in primary care patients with elevated IGF-1 levels. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69(3):432-5.
17. Yang I, Park S, Ryu M, Woo J, Kim S, Kim J, et al. Characteristics of gsp-positive growth hormone-secreting pituitary tumors in Korean acromegalic patients. *Eur J Endocrinol* 1996; 134(6):720-6.
18. Kwon O, Song YD, Kim SY, Lee EJ; Rare Disease Study Group; Science and Research Committee; Korean Endocrine Society. Nationwide survey of acromegaly in South Korea. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;78(4):577-85.
19. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med*. 2006;355(24):2558-73.
20. Besser GM, Burman P, Daly AF. Predictors and rates of treatment-resistant tumor growth in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2005;153(2): 187-93.
21. Nachtigall L, Delgado A, Swearingen B, Lee H, Zerikly R, Klibanski A. Changing patterns in diagnosis and therapy of acromegaly over two decades. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(6):2035-41.
22. Nery R. Carcinogenic mechanisms: a critical review and a suggestion that oncogenesis may be adaptive ontogenesis. *Chem Biol Interact* 1976;12(2):145-69.
23. Melmed S, Ziel FH, Braunstein GD, Downs T, Frohman LA. Medical management of acromegaly due to ectopic production of growth hormone-releasing hormone by a carcinoid tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67(2):395-9.
24. Kornreich L, Horev G, Schwarz M, Karmazyn B, Laron Z. Pituitary size in patients with Laron syndrome (primary GH insensitivity). *Eur J Endocrinol* 2003;148(3):339-41.
25. Horvath E, Kovacs K. Pathology of acromegaly. *Neuroendocrinology* 2006;83(3-4):161-5.
26. Hassounah M, Lach B, Allam A, Al-Khalaf H, Siddiqui Y, Pangué-Cruz N, et al. Benign tumors from the human nervous system express high levels of survivin and are resistant to spontaneous and radiation-induced apoptosis. *J Neurooncol* 2005;72(3):203-8.
27. Elledge SJ. Cell cycle checkpoints: preventing an identity crisis. *Science* 1996;274(5293): 1664-72.
28. Alexander JM. Tumor suppressor loss in pituitary tumors. *Brain Pathol* 2001;11(3):342-55.
29. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(12):5658-71.
30. Crabtree JS, Scacheri PC, Ward JM, Garrett-Beal L, Emmert-Buck MR, Edgemon KA, et al. A mouse model of multiple endocrine neoplasia, type 1, develops multiple endocrine tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98(3):1118-23.
31. Georgitsi M, Raitila A, Karhu A, van der Luijt RB, Aalfs CM, Sane T, et al. Germline CDKN1B/p27Kip1 mutation in multiple endocrine neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(8):3321-5.
32. Kirschner LS, Carney JA, Pack SD, Taymans SE, Giatzakis C, Cho YS, et al. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-alpha regulatory subunit in patients with the Carney complex. *Nat Genet* 2000;26(1):89-92.
33. Yin Z, Williams-Simons L, Parlow AF, Asa S, Kirschner LS. Pituitary-specific knockout of the Carney complex gene Prkar1a leads to pituitary tumorigenesis. *Mol Endocrinol* 2008; 22(2):380-7
34. Gadelha MR, Frohman LA. Pathogenesis of familial acromegaly. *Front Horm Res* 2010; 38:121-6.
35. Vierimaa O, Georgitsi M, Lehtonen R, Vahteristo P, Kokko A, Raitila A, et al. Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene. *Science* 2006; 312(5777):1228-30.
36. Leontiou CA, Gueorguiev M, van der Spuy J, Quinton R, Lolli F, Hassan S, 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): 2390-401.
37. Chesnokova V, Zonis S, Rubinek T, Yu R, Ben-Shlomo A, Kovacs K, et al. Senescence mediates pituitary hypoplasia and restrains pituitary tumor growth. *Cancer Res* 2007; 67(21):10564-72.
38. Donangelo I, Marcos HP, Araújo PB, Marcondes J, Filho PN, Gadelha M, et al. Expression of retinoblastoma protein in human growth hormone-secreting pituitary adenomas. *Endocr Pathol* 2005;16(1):53-62.
39. Morris DG, Musat M, Czirják S, Hanzély Z, Lillington DM, Korbonits M, et al. Differential gene expression in pituitary adenomas by oligonucleotide array analysis. *Eur J Endocrinol* 2005;153(1):143-51.
40. Pei L, Melmed S, Scheithauer B, Kovacs K, Prager D. H-ras mutations in human pituitary carcinoma metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78(4):842-6.
41. Cuttler L, Jackson JA, Saeed uz-Zafar M, Levitsky LL, Mellinger RC, Frohman LA. Hypersecretion of growth hormone and prolactin in McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68(6):1148-54.
42. Bertherat J, Chanson P, Montminy M. The cyclic adenosine 3',5'-monophosphate-responsive factor CREB is constitutively activated in human somatotroph adenomas. *Mol Endocrinol* 1995;9(7):777-83.

43. Spaulding SW. The ways in which hormones change cyclic adenosine 3',5'-monophosphate-dependent protein kinase subunits, and how such changes affect cell behavior. *Endocr Rev* 1993;14(5):632-50.
44. Hibberts NA, Simpson DJ, Bicknell JE, Broome JC, Hoban PR, Clayton RN, et al. Analysis of cyclin D1 (CCND1) allelic imbalance and overexpression in sporadic human pituitary tumors. *Clin Cancer Res* 1999; 5(8):2133-9.
45. Ramírez C, Cheng S, Vargas G, Asa SL, Ezzat S, González B, et al. Expression of Ki-67, PTTG1, FGFR4, and SSTR 2, 3, and 5 in nonfunctioning pituitary adenomas: a high throughput TMA, immunohistochemical study. *Clin Endocrinol Metab* 2012;97(5): 1745-51.
46. Zhang X, Horwitz GA, Heaney AP, Nakashima M, Prezant TR, Bronstein MD, et al. Pituitary tumor transforming gene (PTTG) expression in pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(2):761-7.
47. Yu R, Lu W, Chen J, McCabe CJ, Melmed S. Over expressed pituitary tumor-transforming gene causes aneuploidy in live human cells. *Endocrinology* 2003;144(11):4991-8.
48. Simpson DJ, Bicknell JE, McNicol AM, Clayton RN, Farrell WE. Hypermethylation of the p16/CDKN2A/MTSI gene and loss of protein expression is associated with nonfunctional pituitary adenomas but not somatotrophinomas. *Genes Chromosomes Cancer* 1999;24(4): 328-36.
49. Ying J, Srivastava G, Hsieh WS, Gao Z, Murray P, Liao SK, et al. The stress-responsive gene GADD45G is a functional tumor suppressor, with its response to environmental stresses frequently disrupted epigenetically in multiple tumors. *Clin Cancer Res* 2005;11(18): 6442-9.