



Hipofiz Adenomuna Sebep Olan Genler ve İlişkili Klinik Bulgular

Genes Causing Pituitary Adenoma and Related Clinical Findings

Ceren ALAVANDA¹, Özcan SÖNMEZ², Bilgen Bilge GEÇKİNLİ¹, Fatih BAYRAKLI², Ahmet İlter GÜNEY¹

¹Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Yazışma adresi: Ceren ALAVANDA ✉ ceren.a.93@gmail.com

ÖZ

Hipofiz adenomları santral sinir sistemi tümörleri arasında 3.sıklıkta görülmektedir. Mortaliteye nadir neden olmakla beraber, kitle etkisi ile veya salgıladığı hormonlara bağlı olarak morbiditeye sebep olabilmektedir. Hipofiz adenomlarının %95'i sporadik olarak gelişmekte, %5'inde ise altta yatan moleküler etioloji aydınlatılabilmektedir. Erken yaşta tanı alan, aile öyküsü olan veya atipik seyirli adenomu olan hastalarda ise patojenik varyant saptama oranları artmaktadır. Hipofiz adenomu etiolojisinde en sık patojenik varyant saptanan genler *AIP* ve *MEN1* olmakla beraber, son yıllarda yapılan çalışmalar ile bu genlerin sayısı giderek artmaktadır. Genetik testler sadece hastanın tanısını koymakla kalmayıp hasta ve ailesinin takibi için de yönlendirici olması nedeniyle önem arz etmektedir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: *AIP*, Hipofiz adenomu, *MEN1*, Genetik, Varyant

ABSTRACT

Pituitary adenomas are the third most common central nervous system tumors. They are a rare cause of mortality but can cause morbidity due to the mass effect or the hormones secreted. Although 95% of pituitary adenomas develop sporadically, it is possible to elucidate the underlying molecular etiology in 5%. The rate of detection of pathogenic variants increases in patients diagnosed at an early age, and those with a family history or an atypical adenoma. The most common genes associated with pituitary adenoma are *AIP* and *MEN1* and the number of these genes has been increasing with recent studies. Genetic tests are important not only for the patient's diagnosis but also for guidance regarding the follow-up of the patient and the family.

KEYWORDS: *AIP*, Pituitary adenoma, *MEN1*, Genetics, Variant

■ GİRİŞ

Hipofiz adenomu, genellikle somatik patojenik varyantlar veya kromozom anomalileri sonucunda bir hücrenin klonal çoğalması sonucu ortaya çıkan neredeyse tamamı iyi huylu özellik gösteren tümördür (4). Adenomlar büyük çoğunlukla ön hipofiz dokusundan köken almaktadır (45). Hipofiz adenomları menenjiom ve gliomdan sonra en

sık görülen 3. intrakraniyal tümördür (1). Ancak çocuklarda, gençlerde ve genç erişkinlerde (18-39 yaş arası) görülen santral sinir sistemi tümörleri en sık hipofiz bölgesinden köken almaktadır (23). İyi huylu kitleler olduğundan mortalite oranları düşük olmakla beraber yarattığı kitle etkisine ve sebep olduğu hormonal bozukluğa bağlı morbiditeye sebep olabilmektedir.

En sık görülen hipofiz adenomları sırası ile prolaktinoma (prolaktin salgılayan adenom) (%46.2-66.2), sessiz (fonksiyonel olmayan) adenom (%14.7-37), somatotropinoma (büyüme hormonu salgılayan adenom) (%9-16.5), kortikotropinoma (ACTH salgılayan adenom) (%1.58-5.9) ve en nadir görülen tirotropinomadır (TSH salgılayan adenom) (%0-1.2) (1).

Hipofiz adenomlarının sınıflandırılması Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 2022 yılında güncellenmiştir (5) (Tablo I).

Hipofiz adenomu hastalarının %5'inde ailesel bir yatkınlık saptanmış olmakla beraber hastaların büyük kısmında adenomlar sporadik olarak görülmektedir (82). Bugüne kadar germline patojenik varyantları hipofiz adenomları ile ilişkilendirilmiş genlerden bazıları *AIP*, *MEN1*, *PRKAR1A*, *GPR101*, *SHDA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *CABLES1* genleridir. Bu genlerden özellikle ailesel olgularda %15'lik oran ile en sık patojenik varyant saptanan gen *AIP* genidir (61). İyi huylu özellikte olduklarından diğer

tümörler ile kıyaslandığında somatik varyant yükü de oldukça azdır (57). En sık somatik varyantı saptanan iki gen *GNAS* ve *USP8* genleridir. *GNAS* gen varyantları özellikle somatotrop adenomlarda (40), *USP8* gen varyantları ise kortikotrop adenomlarda (64) görülmektedir.

Aril Hidrokarbon Reseptör Etkileşim Proteini (*AIP*) Geni

AIP geni (NM_003977) kromozom 11q13.2 üzerinde yer alır. Altı ekzona sahiptir. Protein ürünü 330 amino asit içerir ve tümör baskılayıcı aktiviteye sahip olup, normal hipofiz bezinde esas olarak somatotrop ve laktotrop hücrelerde ifade edilmekle beraber, kortikotrop ve gonadotrop hücrelerde ifadesi yoktur (49).

Ailesel izole hipofiz adenomları (FIPA), en az iki aile üyesinin hipofiz adenomuna sahip olduğu sendromik olmayan hipofiz adenomu yatkınlık sendromu için kullanılan bir terimdir (21).

Tablo I: Hipofiz Adenomları için Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün 2022 Sınıflandırması

Tip	Alt tip	Transkripsiyon faktörleri	Hormonlar	Düşük moleküler ağırlıklı sitokeratin
PIT-1 kökenli adenomlar				
Somatotropinom	Yoğun granüllü	PIT-1	BH	Çekirdek çevresi
	Seyrek granüllü	PIT-1	BH	Fibröz cisimler
Laktotropinom	Yoğun granüllü	PIT-1, ERα	PRL	Zayıf/Negatif
	Seyrek granüllü		PRL	Zayıf/Negatif
Mammosomatotropinom		PIT-1, ERα	BH, PRL	Çekirdek çevresi
Tirotropinom		PIT1, GATA3	TSHβ	Zayıf/Negatif
Olgun çoklu hormonal PIT-1 kökenli adenom		PIT1, ERα, GATA3	BH, PRL, TSHβ	Çekirdek çevresi
Olgun olmayan PIT-1 kökenli adenom		PIT1, (ERα, GATA3)	BH, PRL, TSHβ	Fokal/Değişken
Asidofil kök hücre adenomu		PIT1, ERα	BH, PRL	Seyrek fibröz cisimler
Karışık somatotrop ve laktotrop adenom		PIT1, (ERα)	BH, PRL	Adenom alt tipi karakteristik
T-PIT kökenli adenomlar				
Kortikotropinom	Yoğun granüllü	T-PIT	ACTH ve diğer POMC ürünleri	Güçlü ve diffüz
	Seyrek granüllü			Değişken
	Crooke hücreli			Çekirdek etrafında yüzük benzeri sitoplazmik
SF-1 kökenli adenomlar				
Gonatotropinom	SF1, ERα, GATA3	FSHβ, LHβ		Değişken veya negatif
Belirgin hücre kökeni olmayan				
Çoklu hormonal		Çoklu kombinasyonlar	Çoklu kombinasyonlar	Değişken
Sıfır hücreli adenom		Hiç	Hiç	Değişken

FIPA, düşük penetrasyon ile otozomal dominant bir şekilde kalıtlı ve germline *AIP* gen varyantları bu hastalığa neden olur. Genel olarak, *AIP* gen patojenik varyantları hipofiz adenomlarının %2-4'ünü, ancak ailesel akromegali hastalarının %20'sini oluşturur (50).

AIP geninde 100'den fazla varyant tanımlanmıştır (11). Farklı varyant türleri (yanlış anlamlı, anlamsız, çerçeve kayması, kırılmayı etkileyen vb.) tespit edilmiş olsa da, bunlar arasında en yaygın olanı (ailesel kohortun %80'i ve sporadik kohortun %60'i) erken protein sonlanmasına neden olan varyantlardır (49). *AIP* geninde patojenik varyantların sık görüldüğü 3 kodon vardır; kodon 271 (75), 304 (6) ve 81 (29). *AIP* proteini, C-ucunda bulunan ve fosfodiesteraz (PDE), aril hidrokarbon reseptörü (AHR) ve ısı şok proteini 90 (HSP90) gibi diğer proteinlerle etkileşime giren 3 adet 4'lü peptit tekrarı ve 7 adet alfa sarmal yapı içerir (78). Proteinin C-ucunda bulunan ve diğer proteinlerle etkileşimini etkileyen varyantların çoğu, tümör baskılayıcı fonksiyonunun kaybına yol açar.

Büyüme hormonu (BH) salgılayan adenomlar FIPA hastalarında en sık görülen tiptir ve bunu prolaktinomalar ve BH/prolaktin salgılayan adenomlar takip eder (22,29). *AIP* patojenik varyantı taşıyan hastaların hipofiz apopleksi riskinin arttığı da gösterilmiştir (11,43). Hipofiz apopleksisine neden olan mekanizma henüz net olarak bilinmemekle beraber bu adenomların büyük ve invaziv olma eğiliminde olması olası bir neden olarak öne sürülmüştür (11).

AIP geni ile hipofiz adenomu ilişkisi ilk olarak 2006 yılında Vierimaa ve ark. (85) yaptığı çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada hipofiz adenomu tanısı alan birçok hastanın bulunduğu Fin ailedeki olgularda ilk defa *AIP* geninde c.40C>T (p.Gln14*) varyantının saptanması bu gen ile hipofiz adenomunun ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur. Bu varyantın saptanmasının ardından yine bu çalışmada ek 45 Fin akromegali olgusunda ve iki İtalyan akromegali tanılı kardeşte *AIP* gen varyantları taranmıştır. Taranan 45 Fin olgunun altısında c.40C>T (p.Gln14*) varyantının ve iki İtalyan kardeşte c.910C>T (p.Arg304*) varyantının saptanması üzerine *AIP* geninin hipofiz adenomu ile ilişkisi kesinleşmiştir. Vierimaa ve ark. (85) yaptıkları çalışma sonucunda c.40C>T (p.Gln14*) varyantının Fin hastalarda kurucu etkiye sahip olduğu tartışılmıştır. İki bin on yılında yapılan İtalya merkezli başka bir çalışmada ise aralarında akrabalık bulunmayan iki ailedeki genetik analiz sonucunda *AIP* geninde heterozigot c.910C>T (p.Arg304*) varyantı saptanmıştır (56). Saptanan varyantın daha önce Vierimaa ve ark. (85) yaptığı çalışmadaki İtalyan kardeşlerde saptanan varyant ile aynı olması ise İtalyan hastalar için bu varyantın kurucu etkisi olduğunu düşündürmüştür.

Sadece pediatrik hastalarda yapılan çalışmaları derleyen bir çalışmada, literatürde bildirilmiş 138 hastanın 41'inde (%29.7) *AIP* gen varyantı saptandığı gösterilmiştir (59). Pediatrik yaş grubunda *AIP* geninin erken sonlanmasına neden olan varyantların erişkin yaş grubuna göre daha sık saptandığı ($p<0.001$) ve bunun sonucunda *AIP* proteininin yokluğunun ağır fenotiple ilişkili olduğu tartışılmıştır (59).

Ailesel olgularda *AIP* gen analizinin önemi gösterildikten sonra sporadik hipofiz adenomlu olgularda *AIP* geninin etyolo-

jide ne ölçüde sorumlu olduğu ile ilgili çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Sporadik hipofiz adenomlu olgularda yapılan en geniş çalışma 443 sporadik olgu ile yapılmıştır (15). On altı olguda (%3.6) *AIP* geninde patojenik varyant saptanmış ve varyant saptanan olguların altısında somatotropinoma, altısında prolaktinoma, birinde fonksiyonel olmayan adenom, üçünde kortikotropinoma belirlenmiştir. Yine bu çalışmada da *AIP* gen varyantı saptanan olguların 40 yaştan önce tanı aldıkları ve makroadenoma sahip olma eğiliminde oldukları gösterilmiştir (15). Sendromik olmayan erken başlangıçlı makroadenomlar için, hatta aile öyküsü olmayan izole hastalar için bile *AIP* geni için genetik testler planlanabilir. Genetik analiz sadece hastaların takibi ve ilaca yanıt verme öngörüsü için değil, aynı zamanda uygun genetik danışmanlık ve aile taraması için de önemlidir.

Türk toplumunda yapılan çalışmada 40 yaş ve altında tanı alan 97 hastanın hiçbirinde patojenik varyant saptanmamış (80), sadece olguların ikisinde *AIP* geninde c.911G>A (p.Arg304Gln) klinik önemi bilinmeyen (VUS) saptanmıştır.

AIP geni ile ilgili yapılmış en fazla hasta sayısını içeren çalışma 2018 yılında Caimari ve ark. (11) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 1429 birey (1405 hastada hipofiz adenomu mevcut) *AIP* geni dizi analizi ile taranmıştır. 134 hastada (%9.5) patojenik varyant saptanmıştır. *AIP* patojenik varyantı taşıyan hastalarda hastalığın başlangıç yaşı ve tanı yaşı açısından *AIP* patojenik varyantı taşımayan hastalara göre anlamlı derece fark saptanmıştır. Buna göre *AIP* patojenik varyantı taşıyan hastalarda bu gende patojenik varyant taşımayan hastalara göre hastalığın başlangıç yaşı dokuz yaş, tanı yaşı ise sekiz yaş daha erken olmaktadır ($p<0.001$). *AIP* geninde patojenik varyant saptanan olgularla varyant taşımayan olgular arasında makroadenom görülme sıklığı açısından yine anlamlı fark saptanmıştır. *AIP* geni patojenik varyantı taşıyan hastaların %93'ünde makroadenom saptanırken, negatif olgularda bu oran %80'e ($p<0.001$) düşmektedir (11). Ayrıca bu adenomlar daha agresif ve invazivdir. *AIP* gen varyantı taşıyan hasta grubunda ilaç yanıtı daha düşüktür. Caimari ve ark. (11) *AIP* patojenik varyantı taşıma ihtimalinin öngörüsü açısından bir risk kategori sistemi oluşturmuşlardır. Buna göre; 1-Aile öyküsü, 2-Erken yaşta hastalık başlangıcı, 3-Tümör patolojisinin somatotropinoma olması, 4-Büyük adenom boyutu hastada *AIP* gen patojenik varyantı saptama olasılığını yeterli duyarlılık ve özgünlük ile öngörebilmektedir. Bu kategori sistemi Şekil 1'de gösterilmiştir. Bu risk kategori sistemine göre riski %20 üstünde olan hastalardan mutlaka *AIP* geni çalışılması önerilirken riski %5-19 arasında olan kişilere genetik analiz yapılabileceği ama riskin hasta özelinde değerlendirilmesi önerilmiştir. Riski <%5 olan hastalarda ise *AIP* gen taraması önerilmemiştir.

Menin1 (MEN1) Geni

MEN1 (NM_130803) geni 11q13.1 kromozomu üzerinde yer alır, 10 ekzona sahiptir ve protein ürünü 610 amino asit içeren menindir. Menin çoğunlukla çekirdekte lokalizedir ve *AIP* gibi tümör baskılayıcı protein olarak işlev görür.

Çoklu endokrin neoplazi sendromu tip 1 (MEN1), *MEN1* geninin patojenik fonksiyon kaybı varyantlarının neden olduğu otozomal dominant kalıtılan bir sendromdur. Prevalansı yaklaşık

Ailesel olgu		
Başlangıç yaşı		
<19 yaş		
	Büyüme hormonu fazlalığı	
	Var	Yok
Makroadenom	%76	%25
Mikroadenom	%42	%7

Ailesel olgu		
Başlangıç yaşı		
19-30 yaş arası		
	Büyüme hormonu fazlalığı	
	Var	Yok
Makroadenom	%34	%5
Mikroadenom	%10	%1

Ailesel olgu		
Başlangıç yaşı		
>30 yaş		
	Büyüme hormonu fazlalığı	
	Var	Yok
Makroadenom	%18	%2
Mikroadenom	%5	%1

Sporadik olgu		
Başlangıç yaşı		
<19 yaş		
	Büyüme hormonu fazlalığı	
	Var	Yok
Makroadenom	%23	%3
Mikroadenom	%6	%1

Sporadik olgu		
Başlangıç yaşı		
19-30 yaş arası		
	Büyüme hormonu fazlalığı	
	Var	Yok
Makroadenom	%4	%1
Mikroadenom	%1	<%1

Sporadik olgu		
Başlangıç yaşı		
>30 yaş		
	Büyüme hormonu fazlalığı	
	Var	Yok
Makroadenom	%2	<%1
Mikroadenom	%1	<%1

Şekil 1: Hipofiz adenomu hastalarında *AIP* geni patojenik varyantı saptama oranı için risk kategori sistemi. Risk \geq %20 ise yüksek risk, %5-19 arasında ise orta risk, <%5 ise düşük risk olarak değerlendirilmektedir. Şekilde \geq %20 olan risk kırmızı ile, %5-19 arasında olan risk sarı ile, <%5 olan risk yeşil ile işaretlenmiştir.

1/30.000'dir. Her iki cinsiyette de eşit sıklıkta görülür. *MEN1* üç ana bileşenden oluşur: hipofiz adenomları, paratiroid neoplazmaları ve pankreas nöroendokrin tümörleri (pNET). *MEN1*'de hiperparatiroidizm %95'in üzerinde görülmesine rağmen, hipofiz adenomlarının görülme sıklığı yaklaşık %50'dir (45,71). Bu sendromda görülen en sık adenom tipleri prolaktinoma, somatotropinoma ve sessiz adenomdur.

MEN1'de 1800'den fazla patojenik varyant tespit edilmiştir. Bu gende saptanan varyantlar intronlar da dahil tüm gen boyunca dağıldığı için herhangi bir "hot-spot" bölge bulunmamaktadır. Varyantların çoğu, meninin yokluğuna yol açan erken protein sonlanmasına sebep olan varyantlardır (%42 çerçeve kayması, %14 anlamsız varyantlar). Yine varyantların çoğu hastaya özgü varyantlardır sadece çok az bir kısmı hastaların %2'sinden fazlasında saptanmıştır (69). *MEN1* hastalarının %1-3'ünde dizi analizi ile herhangi bir varyant saptanmadığını vurgulamak önemlidir (14). Bu nedenle klinik şüphe varlığında *MEN1* genindeki delesyonları tespit edebilmek için hastalara çoklu ligasyona bağlı prob amplifikasyonu (MLPA) planlanmalıdır. JunD etkileşim alanını etkileyen *MEN1* varyantlarının *MEN1* hastaları arasında ölüm riskini 2 kat artırdığına dair bir bulgu olmakla beraber (73), net bir genotip-fenotip ilişkisi yoktur.

Çoklu endokrin neoplazi sendromu tip 1 birçok endokrin organı etkileyen bir sendromdur. Özellikle paratiroid bezi, hipofiz bezi ve pankreas en sık etkilenen dokulardır. Bu sendrom primer hiperparatiroidizm hastalarının %1-18'inde,

gastrioma hastalarının %16-38'inde ve hipofiz adenomu olan hastaların yaklaşık %3'ünde görülmektedir (71). *MEN1* geninin çoklu endokrin neoplazi sendromu tip 1 ile ilişkisinin gösterilmesinden sonra (16) bu sendromunun bir bileşeni olan hipofiz adenomları ile ilgili yapılan çalışmalar hızla çoğalmıştır.

Tham ve ark. (72) yaptığı 200 İsveçli olgunun dahil edildiği çalışmada *MEN1* geni hem nokta varyantlar hem de delesyon/duplikasyonlar açısından araştırılmıştır. Kırk sekiz olguda (%24) *MEN1* geninde patojenik varyant saptanmıştır. Bu hastaların aile bireylerinden yapılan çalışmalar sonucunda toplamda 87 olguda *MEN1* geninde patojenik varyant saptanmıştır. Seksen yedi olgunun yaklaşık %40'ında hipofiz adenomu mevcutmuş ve en sık histopatolojik grup olarak prolaktinomalar saptanmıştır. Saptanan varyantların tipine bakıldığında ise bunların %75'inin erken sonlanmaya, %4'ünün büyük delesyon/duplikasyona neden olduğu, %21'inin ise yanlış anlamlı varyantlar olduğu belirlenmiştir. Sadece enteropankreatik tümör ve sadece hipofiz adenomu taşıyan hastalarda *MEN1* geninde anlamlı bir varyant belirlenmemiştir. Çalışmada, çoklu endokrin neoplazi sendromu tip 1 ile ilişkili bir klinik görüldüğünde, bu sendromda etkilenebilecek diğer endokrin organların da mutlaka araştırılması önerilmiştir. Çalışma sonucunda anlamlı bir genotip-fenotip ilişkisi saptanmamıştır (72).

İki bin on üç yılında hem *AIP* hem de *MEN1* gen varyantlarının erken yaşta tanı alan makroadenomlu hastalarda araştırıldığı bir çalışma yapılmıştır (20). Çalışmaya 174 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalar 30 yaşın altında makroadenom tanısı alan ve

başka endokrin anomali saptanmayan ailesel veya sporadik olgulardı. Her iki gen için de Sanger dizileme ve MLPA yapılmış ve hastaların 15'inde (%8,6) *AIP* gen varyantı, 6'sında (%3,4) *MEN1* gen varyantı saptanmıştır. MLPA sonrası hiçbir hastada delesyon saptanmamıştır. Pediatrik grup incelendiğinde ise 46 hastanın yedisinde (%15,2) *AIP* gen varyantı, üçünde (%6,5) *MEN1* gen varyantı saptanmıştır. Sonuç olarak hastalar erken yaşta tanı almışsa ve makroadenomu varsa çoklu endokrin neoplazi sendromu tip 1 ilişkili diğer bulgular olmasa da *AIP* genine ek olarak *MEN1* geninin de analiz edilmesinin unutulmaması gerektiği önerilmiştir (20).

Türk hastalarla yapılan çalışmaya 13 aileden 20 ailesel hipofiz adenomu olan hasta dahil edilmiştir (88). Bu hastalardan bakılan *AIP* gen analizinde varyant saptanmaması nedeniyle *MEN1* geni araştırılmıştır. Çalışma sonucunda üç hastada (%15) saptanan varyantların ikisi 3' translyasyona uğramayan bölgede (3'UTR) lokalize iken diğeri 10. ekzonda lokalize idi. Bu çalışma Cuny ve ark. (20) yaptığı çalışmayı destekler nitelikte *AIP* negatif ailesel hipofiz adenomu olan olgularda *MEN1* geninin taranmasının önemini göstermiştir.

Son yıllarda yapılan *MEN1* gen varyantı ile hipofiz adenomu ilişkisini araştıran bir kohort çalışması, 551 hastanın 202'sinde (%36,7) hipofiz adenomu saptandığını göstermiştir (41). Hipofiz adenomu saptanan hastaların ise 114'ü (%56,4) tarama sırasında tanı almış, ilk klinik bulgusu adenom olmayan hastalardır. Hastalarda saptanan adenomlar Hardy sınıflamasına göre sınıflandırıldığında: 117 (%57,9) hastada mikroadenom (sınıf 1), 59 hastada (%29,2) makroadenom saptanmıştır. Makroadenom saptananların 20'si sınıf 2, 39'u sınıf 3-4 olarak sınıflandırılmıştır. Patolojik alt tiplere bakıldığında ise 92 hastada (%45,5) prolaktinoma, 73 hastada (%36,1) fonksiyonel olmayan adenom saptanmıştır. Sonuç olarak hastaların önemli bir kısmında fonksiyonel olmayan mikroadenom saptandığı için *MEN1* tanılı hastalarda mutlaka hipofiz görüntülemelerinin yapılması gerektiği vurgulanmıştır (41).

Siklin Bağlı Kinaz İnhibitörü 1B (*CDKN1B*) Geni

Klinik olarak *MEN1* Sendromu teşhisi konulan hastaların %10-20'sinde delesyonlar da dahil olmak üzere *MEN1* geni patojenik varyantı saptanamamaktadır. *MEN1* Sendromu belirtileri olan sıçanlarda *CDKN1B* genindeki varyantların saptanmasının ardından, *MEN1* gen patojenik varyantı negatif hastalarda *CDKN1B* genindeki patojenik varyantların saptanması ile Çoklu Endokrin Neoplazi Sendromu tip 4 (*MEN4*) adlı yeni bir sendrom tanımlanmıştır (58,84). *MEN4*, *MEN1* gibi otozomal dominant bir sendromdur. *MEN4*'ün en sık klinik belirtisi, *MEN4* hastalarının neredeyse tamamında görülen primer hiperparatiroidizmdir. Birçok farklı tipte görülebilen hipofiz adenomları ise *MEN4*'ün ikinci en sık klinik bulgusudur.

CDKN1B (NM_004064), kromozom 12p13.1'de yer alan ve 2 ekzona sahip bir tümör baskılayıcı genidir. Hücre döngüsü ilerlemesini düzenleyen bir sikline bağımlı kinaz inhibitörü p27'yi kodlar.

Bugüne kadar 20'den fazla farklı patojenik varyant (çoğunlukla yanlış anlamlı varyantlar) tespit edilmiştir ve genotip-fenotip ilişkisi yoktur. Nadir *MEN1* benzeri hastalarda, *CDKN2B* (%1), *CDKN2C* (%0,5) ve *CDKN1A* (%0,5) gibi diğer siklin bağımlı kinaz inhibitörlerinde de varyantlar tanımlanmıştır (2,49).

Tichomirowa ve ark. (76) yapmış olduğu çalışmada *AIP* geninde patojenik varyant saptanmayan ailesel izole hipofiz adenomlu 88 aileden 124 olguda *CDKN1B* geni dizi analizi yapılmış ve 2 olguda olası patojenik iki varyant c.286A>C (p.K96Q) ve c.356T>C (p.I119T) saptanmıştır. Bu çalışma izole hipofiz adenomlu olgularda *CDKN1B* gen varyantlarının saptanma oranının oldukça düşük olduğunu göstermektedir.

Son yıllarda yapılan bir çalışmada 211 Cushing hastalığı tanısı alan olguya *CDKN1B* geni nokta varyantları ve kopya sayısı analizi planlanmıştır (18). Bunun için yeni nesil dizileme, Sanger dizileme ve dijital damlacık polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yapılmış. Beş hastada (%2,3) biri 5'translyasyona uğramayan bölgede (5'UTR), biri çerçeve kaymasına sebep olan, üçü yanlış anlamlı varyant saptanmıştır. Saptanan varyantların hepsinin 18 yaş altında mikroadenom tanısı almış hastalar olması erken yaşta Cushing tanısı alan olgularda *CDKN1B* genine yönelik analiz planlanabileceğini göstermiştir (18).

G Proteinine Bağlı Reseptör 101 (*GPR101*) Geni

X'e bağılı akrogigantizm sendromu (X-LAG) yakın zamanda hipofiz devliği (akromegali) olan hastalarda Xq26.3 bölgesinin mikrodüplikasyonunun (kopya sayısı artışı) saptanmasıyla tanımlanmıştır (79). Bu sendrom genellikle erken çocukluk döneminde ortaya çıkmaktadır. X kromozomu uzun kolunda lokalize olan ve tek ekzon içeren *GPR101* geni (NM_054021) bu sendroma neden olan genidir (33).

GPR101 geni, 508 amino asitten oluşan bir G-proteinine bağılı reseptörü kodlar. Bu reseptör, somatotrop hücrelerde mitozu uyaran siklik adenozin monofosfat (cAMP) yolunun aktivasyonuna yol açar. Sonuç olarak, *GPR101* duplikasyonu olan hastaların çoğunda hipofiz adenomundan bağımsız somatotrop hiperplazi vardır. Hastalığın mekanizması kopya sayısı artışına bağılı olduğundan, bu hasta grubunun hipofiz dokusunda aşırı *GPR101* protein ekspresyonu saptanmaktadır.

X-LAG sendromlu hastaların çoğu kadındır. Bu durumun 2 adet olası açıklaması bulunmaktadır. Birincisi, dişilerde iki X kromozomu bulunması nedeniyle bir X kromozomunun bu duplikasyonu taşıma riski erkeklere göre iki kat fazladır. İkincisi ise bu duplikasyonun erkek embriyolar üzerinde olası olumsuz etkisinin bulunmasıdır (49). X-LAG sendromu genellikle 5 yaşından önce ortaya çıkar ve normal doğum uzunluğuna sahip hastalar hızla büyümeye başlar (7). Histopatolojik olarak, X-LAG ile ilişkili hipofiz adenomlarının çoğu somatotrop/laktotrop karışık adenomlardır. Klinik bu bulgu ile uyumludur ve hastaların %85'inde yüksek BH'na yüksek prolaktin seviyeleri eşlik etmektedir (33). Bu hasta grubunda cerrahi işlem ilk müdahale olarak tercih edilmektedir. BH reseptör agonistleri (özellikle pegvisomant), hormonal kontrolde en etkili ilaçlardır (7).

Süksinat Dehidrojenaz Kompleks Alt Birim (*SDHx*) Genleri

Hipofiz adenomu, feokromositoma ve paragangliomaların ilişkisi (diğer adı ile 3PA Sendromu) 1950'lerden beri bilinmesine rağmen (34), bu sendroma yol açan genler 2000'li yılların başında tespit edilmiştir (25). Süksinat dehidrojenaz (SDH) kompleksi bir mitokondriyal kompleksdir ve elektron taşıma zincirinin ve trikarboksilik asit döngüsünün bir parçasıdır (49). SDH kompleksi SDHA, SDHB, SDHC, SDHD olarak adlandırılır.

ılan 4 alt birimden ve ilgili bir bağlantı faktöründen (SDHAF2) oluşur (31). SDHA ve SDHB alt birimleri, süksinatı fumarata dönüştüren katalitik aktiviteden sorumlu olan hidrofilik alt birimlerdir. SDHC ve SDHD alt birimleri ise kompleksin iç mitokondriyal membrana yerleşmesinden sorumlu olan hidrofobik parçalarıdır (Şekil 2) (31).

Literatürde bugüne kadar yüze yakın hasta bildirilmiştir (53). Ailesel 3PA sendromu vakalarının yaklaşık %75'inin SDH enziminin alt birimlerini kodlayan genlerde patojenik varyantlara sahip olduğu gösterilmiştir (87). Bununla birlikte, sporadik hipofiz adenomu hastalarında SDH enziminin alt birimlerini kodlayan genlerdeki patojenik varyantların prevalansı net olarak bilinmemektedir. 3PA sendromu klinik tanıli hasta grubunda en sık görülen hipofiz adenom tipi somatotropinomalara olmasına rağmen, SDH kompleks alt birim genlerinde patojenik varyant saptanan hastalarda ise prolaktinomalar en sık görülmektedir (84). Sitoplazmada geniş vakuolizasyona sahip olan bu hipofiz adenomlarının benzersiz bir histolojik özelliği vardır (25). Histolojik olarak sitoplazma içinde boşluk saptanması durumunda SDHx antikorları ile boyanma normal de olsa 3PA sendromu açısından hastaların değerlendirilmesi önerilmiştir (48). Genellikle makroadenom olan bu hipofiz adenomları agresif davranış göstermekte ve tedaviye dirençli olmaktadır (87).

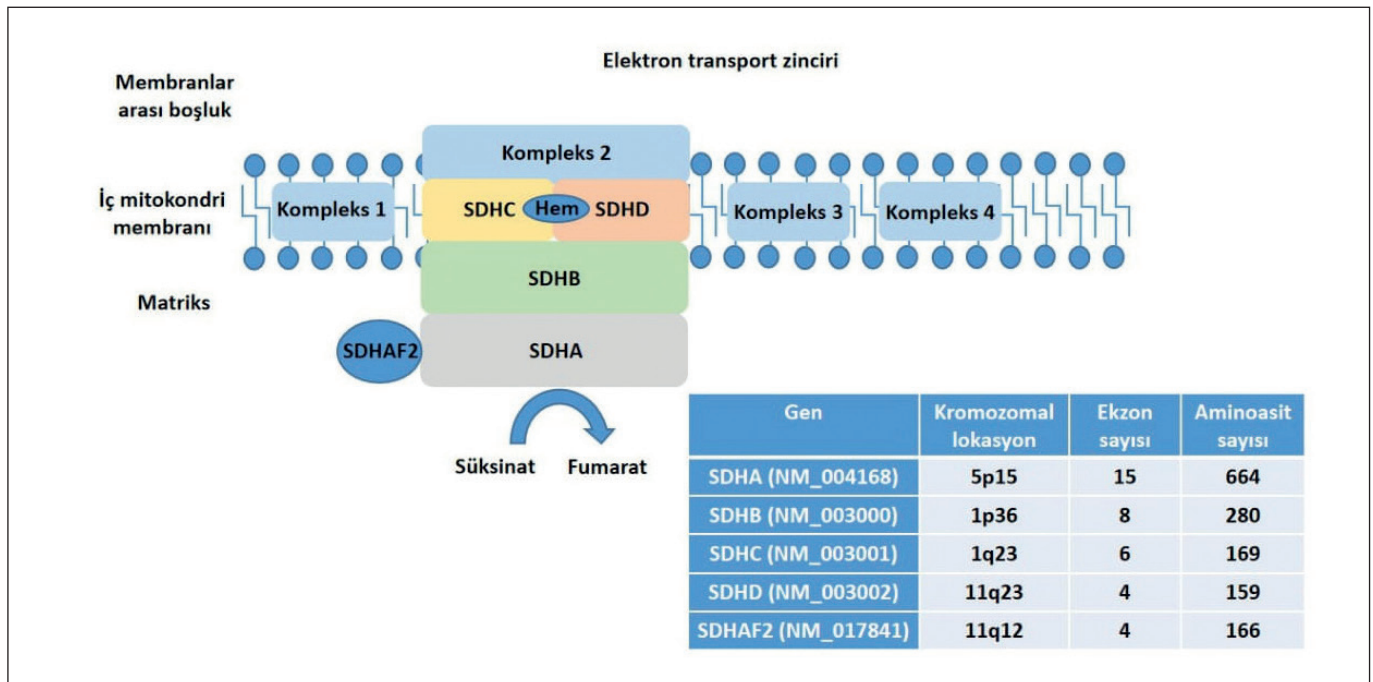
Siklik Adenozin Monofosfat Bağımlı Protein Kinaz Tip 1-Alfa Düzenleyici Alt Birim (PRKAR1A) Geni

Carney kompleksi, kardiyokütanöz bulgular ile karakterize nadir görülen otozomal dominant neoplazi sendromudur (13). Mukokütanöz pigmentasyonlar, kardiyak miksomalar ve endokrin anormallikler temel klinik bulgularıdır. MEN1 sendromuna benzer şekilde, Carney kompleksi neredeyse tam penetrasyona sahiptir.

cAMP bağımlı protein kinaz tip 1-alfa düzenleyici alt birimini kodlayan *PRKAR1A* (NM_001278433) genindeki inaktive edici germline patojenik varyantlar Carney Sendromu'na sebep olmaktadır. Kromozom 17q24.2'de bulunan ve 11 ekzona sahip olan bu gen, cAMP yolunun düzenlenmesi yoluyla bir tümör baskılayıcı gen olarak işlev görür. *PRKAR1A* geni fonksiyon kaybı patojenik varyantları, Wnt sinyal aktivasyonunu, mitojenik aktive olan protein kinaz (MAPK) aracılı proliferasyonu uyaran ve dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β) ile ilişkili apoptozu azaltan cAMP ile ilgili protein kinaz A (PKA) aktivitesinin artmasına neden olur (62,65).

PRKAR1A geninde 140'tan fazla patojenik varyant rapor edilmiştir ve bunların çoğu, proteinin neredeyse yokluğuna sebep olan erken protein sonlanması ile karakterize varyantlardır (36). *PRKAR1A* gen patojenik varyantları klinik tanıli hastaların %70'inde tespit edilir (9,66). *PRKAR1A* geninde delesyonlar da sıklıkla tespit edildiğinden, dizi analizi normal olan hastalarda MLPA planlanmalıdır. Sporadik hipofiz adenomlarında somatik *PRKAR1A* patojenik varyantları bildirilmemiştir (35). Ayrıca yakın zamanda Carney kompleksi olan hastalarda kromozom 2p16'da yer alan *PRKACB* gen duplikasyonu tespit edilmiştir (27). *PRKAR1A* geninde patojenik varyant saptanmayan hastalarda klinik şüphe kuvvetli ise bu konuda genetik testler planlanabilir. Carney kompleksi tanısını koymak için bir hasta histoloji, görüntüleme veya biyokimyasal testlerle doğrulanan ana kriterlerden ikisini veyilemeli veya bir ana kriter ve bir ek kriteri karşılamalıdır (Tablo II) (19).

Carney kompleksinde bazı genotip-fenotip korelasyonlarını saptayan literatür bulunmaktadır. *PRKAR1A* negatif hastalarla karşılaştırıldığında, *PRKAR1A* patojenik varyantı taşıyan hastalarda sıklıkla miksomalar, schwannomalar, tiroid tümörleri ve büyük hücreli kalsifiye Sertoli hücreli tümörler bulunur (9,49).



Şekil 2: SDH kompleksinin şematik gösterimi ve bu kompleksi oluşturan genlerin kromozomal lokalizasyonu, ekzon ve aminoasit sayıları.

Tablo II: Carney Kompleksi Tanı Kriterleri**Majör tanı kriterleri:**

1. Tipik bir dağılıma sahip noktasal cilt pigmentasyonu (dudaklar, konjonktiva ve iç veya dış kantus, vajinal ve penil mukoza)
2. Miksoma (kütanöz ve mukozal)*
3. Kardiyak miksoma*
4. Memede miksomatozis* veya bu tanıyı destekleyecek yağ-baskılı manyetik rezonans görüntüleme bulguları
5. Primer pigmente nodüler adrenokortikal hastalık* veya Liddle testi sırasında üriner glukokortikosteroidlerin deksametazon uygulamasına paradoksal pozitif yanıtı
6. BH üreten adenoma bağlı akromegali*
7. Geniş hücreli kalsifiye sertoli hücreli tümör* veya testis ultrasonografisinde karakteristik kalsifikasyon
8. Tiroid karsinomu* veya genç hastada tiroid ultrasonografisinde çoklu hipoekoik nodüller
9. Psammomatöz melanotik şivannom (schwannoma)*
10. Mavi nevüs, epiteloid mavi nevüs (çoklu)*
11. Meme duktal adenomu (çoklu)*
12. Osteokondromiksom*

Ek kriterler:

1. Etkilenmiş birinci derece akraba
2. *PRKAR1A* geninde inaktive edici patojenik varyant

*Histolojik doğrulama gerekli.

PRKAR1A delesyon taşıyıcıları, Carney kompleksi ile ilgili belirtileri daha erken yaşta ve daha şiddetli geliştirmektedir (37).

X-LAG sendromu gibi, Carney kompleksi hastalarının çoğu kadındır (9). Dermatolojik bulgular kompleksin en sık görülen klinik bulgusudur. Kardiyak miksomalar, hastalığa bağlı ölümlerin yarısına sebep olur (84). Carney kompleksi olan hastaların %75'inde anormal prolaktin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve BH seviyeleri olmasına rağmen, bunların sadece %10-12'si saptanabilir hipofiz adenomuna sahiptir (68, 84). Carney kompleksi ile ilişkili hipofiz adenomları genellikle BH veya BH/prolaktin salgılamaktadır (49). Çoğu mikroadenom olmasına rağmen, adenomlar hiperplazi zemininde geliştiği için transsfenoidal rezeksiyon sonrası nüks riski yüksektir (49).

DICER1 Geni

DICER1 sendromu penetransı tam olmayan, nadir görülen bir otozomal dominant kanser yatkınlık sendromudur. Bu sendrom, plöropulmoner blastomlar, kistik nefromlar, Sertoli-Leydig hücreli tümörler ve multinodüler guatr ile karakterizedir (28,70). DICER1 genindeki germline heterozigot patojenik varyantlar bu sendroma neden olur.

DICER1 geni 14q32.13 kromozomu üzerinde yer alır ve 1922 amino asitten oluşan bir proteini kodlar. Bu protein miRNA metabolizmasında rol alır ve öncü mikro ribonükleik asitleri (miRNA) olgun miRNA'lara çevirir. Bu fonksiyon sayesinde mesajcı ribonükleik asit (mRNA) düzenlenmesinde etkili olarak gen ekspresyonunu etkiler. Etkilenen hastaların çoğu *DICER1* patojenik varyantını ebeveynlerinden kalıtır, ancak tespit edilen

patojenik varyantların %20'si ebeveynlerden kalıtılmaz, diğer bir deyişle *de novo* olarak ortaya çıkar. Bu nedenle uygun genetik danışma için tüm hastalara segregasyon analizi planlanmalıdır. DICER1 sendromlu hastaların %10'unda mozaikliğin bildirildiği de akılda tutulmalıdır (84). Bir diğer önemli nokta ise, çoğunlukla DICER1'in RNaz IIIb metal iyon bağlayıcı kısmında oluşan somatik ikinci vuruş patojenik varyantının tümör oluşumu için önemli olmasıdır (24,49,67).

Hipofiz blastomu, DICER1 sendromunun nadir bir bileşenidir ancak neredeyse patognomoniktir. ACTH salgılayan hipofiz blastomlarının tamamı DICER1 sendromu ile ilişkilidir (49). Hipofiz blastomları genellikle agresif davranışa sahiptir ve hastaların %40'ında ölümcüldür (24,67).

Tüberoz Skleroz Kompleks Alt Ünit 1 (TSC1) ve Alt Ünit 2 (TSC2) Genleri

Tüberoz Skleroz (TSC), farklı organlarda çok sayıda hamartomla seyreden otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. *TSC1* ve *TSC2* genlerindeki patojenik varyantlar bu sendroma sebep olmaktadır. *TSC1* geni kromozom 9q34.13 üzerinde ve *TSC2* geni kromozom 16p13.3 üzerinde bulunur. Protein ürünleri sırasıyla hamartin ve tuberindir ve bu proteinler rapamisinini memeli hedefi (mTOR) yolağının negatif düzenleyicisi olan TSC kompleksini oluşturur. Bu genlerden birinde fonksiyon kaybı varyantları varsa, mTOR yolundaki inhibisyon ortadan kalkar ve bu da hücre proliferasyonunun artmasıyla sonuçlanır (39). Hipofiz adenomları TSC'deki tipik klinik bulgu değildir, ancak bugüne kadar 4 hipofiz adenom olgusu bildirilmiştir. Bunlar-

dan ikisi ACTH salgılayan (54,77), biri BH salgılayan (26) ve biri sessiz gonadotropu (63) adenomlardır.

Nörofibromatozis Tip 1 (NF1) Geni

Nörofibromatozis tip 1 (NF1), 17q11.2'de yer alan *NF1* genindeki patojenik varyantların neden olduğu nispeten yaygın görülen otozomal dominant bir hastalıktır. *NF1* geni, nörofibromin adı verilen RAS-GTPaz aktive edici proteini kodlar. *NF1* genindeki fonksiyon kaybı varyantları, nörofibromin kaybı yoluyla kontrolsüz hücre çoğalmasına neden olur. NF1'de sadece bir hastada BH salgılayan adenom bildirilmiş olmasına rağmen (32), hastaların %10'unda BH fazlalığı görülmektedir (12).

Siklin Bağımlı Kinaz 5 Ve Abelson Enzim Substrat 1 (CABLES1) Geni

Kromozom 18q11.2'de bulunan *CABLES1* geninin protein ürünü, siklin bağımlı kinaz 3 ile etkileşimi yoluyla hücre döngüsünün negatif düzenleyicisidir (30). Hücre döngüsü üzerindeki bu etkisinden dolayı bu gendeki varyantlar hipofiz adenomu gelişmesine yol açmaktadır.

Son yıllarda, Cushing hastalığı olan 4 kadın vakada siklin bağımlı kinaz 5 (CDK5) ve abelson (ABL) enzim substrat 1'deki (*CABLES1*) patojenik varyantlar tespit edildi (30). Dört hastanın hepsinde agresif davranışlı makroadenom vardı (30).

Kaderin 23 (CDH23) Geni

Son zamanlarda hipofiz adenomu ile ilişkili olduğu gösterilen bir başka gen de *CDH23* genidir (89). Zhang ve ark. (89) 2017 yılında yaptığı çalışmada farklı tipte hipofiz adenomu olan hastaların %12'sinde *CDH23* geninde patojenik varyantlar tespit edilmiştir. *CDH23* geni 10q22.1'de lokalizedir ve protein ürünü, Wnt sinyalinin düzenleyicisi (17), bu nedenle bu gendeki patojenik varyantlar kontrolsüz hücre çoğalmasına neden olur. Bu kontrolsüz hücre çoğalması da hipofiz adenomu ile sonuçlanmaktadır.

Kalıtılabilir Non-Polipozis Kolorektal Kansere İlişkili Genler (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM)

Kalıtılabilir non-polipozis kolorektal kanser sendromu (HNPCCS), DNA yanlış eşleşme tamir mekanizmasında görevli olan genlerdeki patojenik varyantlar sonucunda ortaya çıkan ve iyi bilinen bir kanser yatkınlık sendromudur (47). Bu olgularda en sık karşılaşılan kanser tipleri rahim kanseri ve polip zemininde gelişmeyen kolon kanseridir. Hipofiz adenomları ise HNPCCS hastalarında nadiren görülür. Otozomal dominant kalıtılan bu sendrom yüksek penetransa sahiptir.

Günümüze kadar DNA yanlış eşleşme tamir mekanizmasında görev alan proteinleri kodlayan 5 gen tanımlanmıştır. Bunlar; *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM* genleridir (10,42,52,55,44). *MSH2* ve *MSH6* genleri 2. kromozomun kısa kolu üzerinde lokalizedirler ve protein ürünleri birbirleriyle birleşerek DNA yanlış eşleşen bazı tanıma kompleksini oluştururlar. *MLH1* geni 3p22.2'de, *PMS2* geni 7p22.2'de lokalizedir. Bu

iki genin protein ürünü de birbiriyle kompleks oluşturarak DNA yanlış eşleşme tamir mekanizması için gereken diğer proteinleri bölgeye çağırır. *EPCAM* geni doğrudan DNA yanlış eşleşme tamir mekanizması ile ilişkili olmamakla beraber *MSH2* geninin yakınında yer alması nedeniyle pozisyonel olarak *MSH2* geninin ekspresyonunu etkilemektedir. *EPCAM* geninin son ekzonlarında delesyon olması *MSH2* geninin okunmasını etkileyerek HNPCCS'a sebep olur. HNPCCS'lu olgularda en sık patojenik varyant saptanan genler sırayla *MLH1* ve *MSH2*'dir (38,74).

HNPCCS hastalarında santral sinir sistemi tümörleri (özellikle gliom) için artmış risk bilinmekle beraber son yıllarda yapılan çalışmalar HNPCCS ilişkili genlerdeki patojenik varyantların hipofiz adenomları/karsinomları ile ilişkili olduğunu göstermiştir (8,46,81). Yapılan çalışmalar HNPCCS'lu olgularda hipofiz adenom/karsinomlarının penetransın düşük olduğunu, kortikotropinomaların ve makroadenomların bu hasta grubunda sık görüldüğünü göstermektedir.

Guanin Nükleotid Bağlayıcı Protein, Alfa Uyarıcı (GNAS) Geni

GNAS geni 20q13.32'de lokalizedir. Protein ürünü heterotrimetik G proteinin uyarıcı alfa alt ünitesidir. Özellikle kodon 201 ve kodon 227'deki patojenik fonksiyon kazandırıcı varyantlar adenilat siklaz enziminin sürekli aktivitesine sebep olurlar. *GNAS* genindeki patojenik varyantlar erken embriyonik dönemde ortaya çıkarsa McCune Albright Sendromu (MAS)'na sebep olurlar. Bu sendromun tipik bulguları polioyotik fibröz displazi, erken puberte ve cafe-au-lait lekeleridir (3,51). Akromegali ve eşlik edebilen prolaktin yüksekliği MAS hastalarının %20'sinde görülebilmektedir. Ancak bu olgularda hipofiz adenomu çoğunlukla saptanamaz ve BH fazlalığı genellikle hipofiz hiperplazisi ile ilişkilidir (83). Bu nedenle MAS hastalarında rutin olarak BH fazlalığı araştırılmalıdır (84).

GNAS geninin somatik varyantları somatotropinomaların %40'ında, sessiz adenomların %10'unda saptanmıştır (86). Somatik varyant saptanan adenomların genellikle küçük oldukları, daha az invaziv oldukları ve somatostatin analoglarına daha iyi yanıt verdikleri gösterilmiştir (60).

Hipofiz adenomları ile ilişkili genler ve klinik özellikleri Tablo III'te özetlenmiştir.

■ SONUÇ

Hipofiz adenomlarının oldukça az bir kısmında genetik etiyoloji aydınlatılmış olmakla beraber tüm hastalar bu derlemede geçen sendromların klinik bulguları açısından sorgulanmalıdır. Özellikle erken yaşta tanı alan, aile öyküsü bulunan, atipik seyir gösteren, tedavi yanıtı düşük olan ve sendromik bulguları olan hastalar mutlaka Tıbbi Genetik hekimine konsülte edilmeli ve uygun genetik testler planlanmalıdır. Genetik test sonuçları hem hastanın takibinde hem de aile taraması ile risk altındaki bireylerin saptanmasında önem taşımaktadır.

Tablo III: Hipofiz Adenomları İle İlişkili Genler ve Klinik Özelliklerinin Özeti

Gen	Kromozomal lokalizasyon	İlişkili Sendrom	Adenomdan salgılanan hormon	Temel klinik bulgular
<i>AIP</i>	11q13.2	FIPA	1-BH 2-BH/PRL 3-PRL	Erken başlangıçlı akromegali ve aile öyküsü
<i>MEN1</i>	11q13.1	MEN1	1-PRL 2-Sessiz adenom	Hipofiz adenomları, paratiroid neoplazmları ve pankreas nöroendokrin tümörleri
<i>CDKN1B</i>	12p13.1	MEN4	GH	MEN1 benzeri bulgular
<i>PRKAR1A</i>	17q24.2	Carney kompleksi	1-BH 2-BH/PRL	Ciltte pigmente lekeler, kardiyak ve kutanöz miksomalar, endokrin ve endokrin olmayan tümörler
<i>DICER1</i>	14q32.12	DICER1 Sendromu	ACTH	Erken başlangıçlı hipofiz blastomu ve plevropulmoner blastom
<i>SDHx</i>	5p15.33 (SDHA) 1p36.13 (SDHB) 1q23.3 (SDHC) 11q23.1 (SDHD) 11q12.2 (SDHAF2)	3PA Sendromu	1-BH 2-PRL	Hipofiz adenomu, feokromasitoma, paraganglioma
<i>GPR101</i>	Xq26.3	X ilişkili akromegali	BH	<5 yaş başlangıçlı akromegali
<i>GNAS</i>	20q13.32	McCune-Albright Sendromu	BH	Erken puberte, fibröz displazi, Cafe-au-lait lekeleri
<i>TSC1</i>	9q34.13	Tuberöz Skleroz Sendromu	ACTH	Hamartom, epilepsi, nadiren hipofiz adenomları
<i>TSC2</i>	16p13.3	Tuberöz Skleroz Sendromu	ACTH	Hamartom, epilepsi, nadiren hipofiz adenomları
<i>NF1</i>	17q11.2	Nörofibromatozis tip 1	BH	Cafe-au-lait lekeleri, nörofibromlar, optik gliomlar, nadiren hipofiz adenomları
<i>CABLES1</i>	18q11.2	-	ACTH	Hipofiz adenomu
<i>CDH23</i>	10q22.1	-	Çeşitli	Hipofiz adenomu
HNPCCS ilişkili genler	3p22.2 (MLH1) 7p22.2 (PMS2) 2p21 (MSH2, EPCAM) 2p16.3 (MSH6)	HNPCCS	Çeşitli	Kolon ve rahim kanseri, nadiren hipofiz adenomu

■ KAYNAKLAR

1. Aflorei ED, Korbonits M: Epidemiology and etiopathogenesis of pituitary adenomas. *J Neurooncol* 117(3): 379–394, 2014
2. Agarwal SK, Ozawa A, Mateo CM, Marx SJ: The MEN1 gene and pituitary tumours. *Horm Res* 71 Suppl 2: 131-138, 2009
3. Albright F, Butler AM, Hampton AO, Smith P: Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation and endocrine dysfunction, with precocious puberty in females: Report of five cases. *N Engl J Med* 216: 727-746, 1937
4. Asa SL, Ezzat S: The pathogenesis of pituitary tumors. *Ann Rev Pathol* 4:97-126, 2009
5. Asa SL, Mete O, Perry A, Osamura RY: Overview of the 2022 WHO classification of pituitary tumors. *Endocr Pathol* 33(1):6-26, 2022
6. 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* 34(2): 239-277, 2013
7. Beckers A, Lodish MB, Trivellin G, Rostomyan L, Lee M, Faucz FR, Yuan B, Choong CS, Caberg JH, Verrua E, Naves LA, Cheetham TD, Young J, Lysy PA, Petrossians P, Cotterill A, Shah, NS, Metzger D, Castermans E, Ambrosio MR, Villa C, Strebkova N, Mazerkina N, Gaillard S, Barra GB, Casulari LA, Neggess SJ, Salvatori R, Jaffrain-Rea ML, Zacharin M, Santamaria BL, Zacharieva S, Lim AM, Mantovani G, Zatelli MC, Collins MT, Bonneville JF, Quezado M, Chittiboia P, Oldfield EH, Bours V, Liu P, de Herder WW, Pellegata N, Lupski JR, Daly AF, Stratakis CA: X-linked acrogigantism syndrome: Clinical profile and therapeutic responses. *Endocr Relat Cancer* 22(3):353–367, 2015
8. Bengtsson D, Joost P, Aravidis C, Askmalm Stenmark M, Backman AS, Melin B, von Salomé J, Zagoras T, Gebre-Medhin S, Burman P: Corticotroph pituitary carcinoma in a patient with lynch syndrome (LS) and pituitary tumors in a nationwide LS Cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 102(11): 3928–3932, 2017
9. Bertherat J, Horvath A, Groussin L, Grabar S, Boikos S, Cazabat L, Libe R, René-Corail F, Stergiopoulos S, Bourdeau I, Bei T, Clauser E, Calender A, Kirschner LS, Bertagna X, Carney JA, Stratakis CA: Mutations in regulatory subunit type 1A of cyclic adenosine 5'-monophosphate-dependent protein kinase (PRKAR1A): Phenotype analysis in 353 patients and 80 different genotypes. *J Clin Endocrinol Metab* 94(6):2085-2091, 2009
10. Bronner CE, Baker SM, Morrison PT, Warren G, Smith LG, Lescoe MK, Kane M, Earabino C, Lipford J, Lindblom A: Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with hereditary non-polyposis colon cancer. *Nature* 368(6468):258-261, 1994
11. Caimari F, Hernández-Ramírez LC, Dang MN, Gabrovská P, Iacovazzo D, Stals K, Ellard S, Korbonits M, International FIPA consortium: Risk category system to identify pituitary adenoma patients with AIP mutations. *J Med Genet* 55(4):254-260, 2018
12. Cambiaso P, Galassi S, Palmiero M, Mastronuzzi A, Del Bufalo F, Capolino R, Cacchione A, Buonuomo PS, Gonfiantini MV, Bartuli A, Cappa M, Macchiaiolo M: Growth hormone excess in children with neurofibromatosis type-1 and optic glioma. *Am J Med gGenet Part A* 173(9): 2353-2358, 2017
13. Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, Shenoy BV, Go VL: The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine* 64(4):270-283, 1985
14. Cavaco BM, Domingues R, Bacelar MC, Cardoso H, Barros L, Gomes L, Ruas MM, Agapito A, Garrão A, Pannett AA, Silva JL, Sobrinho LG, Thakker RV, Leite V: Mutational analysis of Portuguese families with multiple endocrine neoplasia type 1 reveals large germline deletions. *Clin Endocrinol* 56(4):465-473, 2002
15. 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* 97(4):E663-E670, 2012
16. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Collins FS, Emmert-Buck MR, et al: Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science* 276(5311):404-407, 1997
17. Chang M, Yang C, Bao X, Wang R: Genetic and epigenetic causes of pituitary adenomas. *Front Endocrinol* 11:596554, 2021
18. Chasseloup F, Pankratz N, Lane J, Faucz FR, Keil MF, Chittiboia P, Kay DM, Hussein Tayeb T, Stratakis CA, Mills JL, Hernández-Ramírez LC: Germline CDKN1B loss-of-function variants cause pediatric cushing's disease with or without an MEN4 phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 105(6):1983-2005, 2020
19. Correa R, Salpea P, Stratakis CA: Carney complex: An update. *Eur J Endocrinol* 173(4):M85-M97, 2015
20. Cuny T, Pertuit M, Sahnoun-Fathallah M, Daly A, Occhi G, Odou MF, et al: Genetic analysis in young patients with sporadic pituitary macroadenomas: besides AIP don't forget MEN1 genetic analysis. *Eur J Endocrinol* 168(4):533–541, 2013
21. 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* 91(12):4769-4775, 2006
22. Daly AF, Tichomirowa MA, Petrossians P, Heliövaara E, Jaffrain-Rea ML, Barlier A, et al: Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germ-line AIP mutations and pituitary adenomas: An international collaborative study. *J Clin Endocrinol Metab* 95(11):E373-E383, 2010
23. Daly AF, Beckers A: The epidemiology of pituitary adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 49(3):347-355, 2020
24. de Kock L, Sabbaghian N, Plourde F, Srivastava A, Weber E, Bouron-Dal Soglio D, et al: Pituitary blastoma: A pathognomonic feature of germ-line DICER1 mutations. *Acta Neuropathol* 128(1):111–122, 2014

25. Denes J, Swords F, Rattenberry E, Stals K, Owens M, Cranston T, et al: Heterogeneous genetic background of the association of pheochromocytoma/paraganglioma and pituitary adenoma: Results from a large patient cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 100(3):E531-E541, 2015
26. Dworakowska D, Grossman AB: Are neuroendocrine tumours a feature of tuberous sclerosis? A systematic review. *Endocrine-Relat Cancer* 16(1):45-58, 2009
27. Forlino A, Vetro A, Garavelli L, Ciccone R, London E, Stratakis CA, Zuffardi O: PRKACB and Carney complex. *New Engl J Med* 370(11):1065-1067, 2014
28. Foulkes WD, Priest JR, Duchaine TF: DICER1: mutations, microRNAs and mechanisms. *Nat Rev Cancer* 14(10): 662-672, 2014
29. Hernandez-Ramirez LC, Gabrovská P, Dénes J, Stals K, Trivellini G, Tilley D, Ferrau F, Evanson J, Ellard S, Grossman AB, Roncaroli F, Gadelha MR, Korbonits M, International FIPA Consortium: Landscape of familial isolated and young-onset pituitary adenomas: Prospective diagnosis in AIP mutation carriers. *J Clin Endocrinol Metab* 100(9):E1242-E1254, 2015
30. Hernandez-Ramirez LC, Gam R, Valdés N, Lodish MB, Pankratz N, Balsalobre A, et al: Loss-of-function mutations in the CABLES1 gene are a novel cause of Cushing's disease. *Endocr Relat Cancer* 24(8):379-392, 2017
31. Hernandez-Ramirez LC, Stratakis CA: Genetics of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 47(2):275-297, 2018
32. Hozumi K, Fukuoka H, Odake Y, Takeuchi T, Uehara T, Sato T, Inoshita N, Yoshida K, Matsumoto R, Bando H, Hirota Y, Iguchi G, Taniguchi M, Otsuki N, Nishigori C, Kosaki K, Hasegawa T, Ogawa W, Takahashi Y: Acromegaly caused by a somatotroph adenoma in patient with neurofibromatosis type 1. *Endocr J* 66(10):853-857, 2019
33. Iacovazzo D, Korbonits M: Gigantism: X-linked acrogigantism and GPR101 mutations. *Growth Hormone & IGF Res* 30-31: 64-69, 2016
34. Iversen K: Acromegaly associated with pheochromocytoma. *Acta Medica Scandinavica* 142(1):1-5, 1952
35. Kaltsas GA, Kola B, Borboli N, Morris DG, Gueorguiev M, Swords FM, Cziráj S, Kirschner LS, Stratakis CA, Korbonits M, Grossman AB: Sequence analysis of the PRKAR1A gene in sporadic somatotroph and other pituitary tumours. *Clin Endocrinol* 57(4):443-448, 2002
36. Kamilaris C, Faucz FR, Voutetakis A, Stratakis CA: Carney Complex. *Experiment Clin Endocrinol Diabet* 127(2-3):156-164, 2019
37. Kirschner LS, Sandrini F, Monbo J, Lin JP, Carney JA, Stratakis CA: Genetic heterogeneity and spectrum of mutations of the PRKAR1A gene in patients with the carney complex. *Human Mol Genet* 9(20):3037-3046, 2000
38. Lagerstedt-Robinson K, Rohlin A, Aravidis C, Melin B, Nordling M, Stenmark-Askmal M, Lindblom A, Nilbert M: Mismatch repair gene mutation spectrum in the Swedish Lynch syndrome population. *Oncol Rep* 36(5):2823-2835, 2016
39. Lam HC, Nijmeh J, Henske EP: New developments in the genetics and pathogenesis of tumours in tuberous sclerosis complex. *J Pathol* 241(2):219-225, 2017
40. Landis CA, Masters SB, Spada A, Pace AM, Bourne HR, Vallar L: GTPase inhibiting mutations activate the alpha chain of Gs and stimulate adenylyl cyclase in human pituitary tumours. *Nature* 340(6236):692-696, 1989
41. Le Bras M, Leclerc H, Rousseau O, et al. Pituitary adenoma in patients with multiple endocrine neoplasia type 1: A cohort study. *Eur J Endocrinol* 185(6):863-873, 2021
42. Leach FS, Nicolaidis NC, Papadopoulos N, Liu B, Jen J, Parsons R, Peltomäki P, Sistonen P, Aaltonen LA, Nyström-Lahti M: Mutations of a mutS homolog in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cell* 75(6):1215-1225, 1993
43. 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* 93(6):2390-2401, 2008
44. Ligtenberg MJ, Kuiper RP, Chan TL, Goossens M, Hebeda KM, Voorendt M, Lee TY, Bodmer D, Hoenselaar E, Hendriks-Cornelissen SJ, Tsui WY, Kong CK, Brunner HG, van Kessel AG, Yuen ST, van Krieken JH, Leung SY, Hoogerbrugge N: Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. *Nature Genet* 41(1):112-117, 2009
45. Lim CT, Korbonits M: Update on the clinicopathology of pituitary adenomas. *Endocr Practice* 24(5):473-488, 2018
46. Loughrey PB, Baker G, Herron B, Cooke S, Iacovazzo D, Lindsay JR, Korbonits M: Invasive ACTH-producing pituitary gland neoplasm secondary to MSH2 mutation. *Cancer Genet* 256-257:36-39, 2021
47. Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW, Larsen AL, Krush AJ: Hereditary factors in cancer. Study of two large midwestern kindreds. *Archives of internal medicine*, 117(2):206-212, 1966
48. Maher M, Roncaroli F, Mendoza N, Meeran K, Canham N, Kosicka-Slawinska M, Bernhard B, Collier D, Drummond J, Skordilis K, Tufton N, Gontsarova A, Martin N, Korbonits M, Wernig F: A patient with a germline SDHB mutation presenting with an isolated pituitary macroprolactinoma. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2018:18-0078, 2018
49. Marques P, Korbonits M: Genetic aspects of pituitary adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 46(2):335-374, 2017
50. Marques P, Caimari F, Hernández-Ramírez LC, Collier D, Iacovazzo D, Ronaldson A, Magid K, Lim CT, Stals K, Ellard S, Grossman AB, Korbonits M, FIPA Consortium: Significant benefits of AIP testing and clinical screening in familial isolated and young-onset pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 105(6):e2247-e2260, 2020
51. McCune DJ: Osteitis fibrosa cystica; the case of a nine year old girl who also exhibits precocious puberty, multiple pigmentation of the skin and hyperthyroidism. *Am J Dis Child* 52:743-744, 1936

52. Miyaki M, Konishi M, Tanaka K, et al: Germline mutation of MSH6 as the cause of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Nat Genet* 17(3):271-272, 1997
53. Mougél G, Lagarde A, Albarel F, Essamet W, Luigi P, Mouly C, Vialon M, Cuny T, Castinetti F, Saveanu A, Brue T, Barlier A, Romanet P: Germinal defects of SDHx genes in patients with isolated pituitary adenoma. *Eur J Endocrinol* 183(4):369-379, 2020
54. Nandagopal R, Vortmeyer A, Oldfield EH, Keil MF, Stratakis CA: Cushing's syndrome due to a pituitary corticotropinoma in a child with tuberous sclerosis: An association or a coincidence? *Clin Endocrinol* 67(4):639-641, 2007
55. Nicolaides NC, Papadopoulos N, Liu B, Wei YF, Carter KC, Ruben SM, Rosen CA, Haseltine WA, Fleischmann RD, Fraser CM: Mutations of two PMS homologues in hereditary nonpolyposis colon cancer. *Nature* 371(6492):75-80, 1994
56. Occhi G, Jaffrain-Rea ML, Trivellin G, Albiger N, Ceccato F, De Menis E, Angelini M, Ferasin S, Beckers A, Mantero F, Scaroni C: The R304X mutation of the aryl hydrocarbon receptor interacting protein gene in familial isolated pituitary adenomas: Mutational hot-spot or founder effect? *J Endocrinol Invest* 33(11):800-805, 2010
57. Pease M, Ling C, Mack WJ, Wang K, Zada G: The role of epigenetic modification in tumorigenesis and progression of pituitary adenomas: A systematic review of the literature. *PLoS One* 8(12):e82619, 2013
58. Pellegata NS, Quintanilla-Martinez L, Siggelkow H, Samson E, Bink K, Höfler H, Fend F, Graw J, Atkinson MJ: Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103(42):15558-15563, 2006
59. Personnier C, Cazabat L, Bertherat J, Gaillard S, Souberbielle JC, Habrand JL, Dufour C, Clauser E, SainteRose C, Polak M: Clinical features and treatment of pediatric somatotropinoma: case study of an aggressive tumor due to a new AIP mutation and extensive literature review. *Horm Res Paediatr* 75(6):392-402, 2011
60. Picard C, Silvy M, Gerard C, Buffat C, Lavaque E, Figarella-Branger D, Dufour H, Gabert J, Beckers A, Brue T, Enjalbert A, Barlier A: Gs alpha overexpression and loss of Gs alpha imprinting in human somatotroph adenomas: Association with tumor size and response to pharmacologic treatment. *Int J Cancer* 121(6):1245-1252, 2007
61. Radian S, Diekmann Y, Gabrovská P, Holland B, Bradley L, Wallace H, et al: Increased population risk of aip-related acromegaly and gigantism in Ireland. *Human Mutation* 38(1):78-85, 2017
62. Ragazzon B, Cazabat L, Rizk-Rabin M, Assie G, Groussin L, Fierrard H, Perlempo K, Martinez A, Bertherat J: Inactivation of the Carney complex gene 1 (protein kinase A regulatory subunit 1A) inhibits SMAD3 expression and TGF beta-stimulated apoptosis in adrenocortical cells. *Cancer Res* 69(18):7278-7284, 2009
63. Regazzo D, Gardiman MP, Theodoropoulou M, Scaroni C, Occhi G, Ceccato F: Silent gonadotroph pituitary neuroendocrine tumor in a patient with tuberous sclerosis complex: Evaluation of a possible molecular link. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2018:18-86, 2018
64. Reincke M, Sbiera S, Hayakawa A, Theodoropoulou M, Osswald A, Beuschlein F, Meitinger T, Mizuno-Yamasaki E, Kawaguchi K, Saeki Y, Tanaka K, Wieland T, Graf E, Saeger W, Ronchi CL, Allolio B, Buchfelder M, Strom TM, Fassnacht M, Komada M: Mutations in the deubiquitinase gene USP8 cause Cushing's disease. *Nature Genet* 47(1):31-38, 2015
65. Robinson-White A, Hundley TR, Shiferaw M, Bertherat J, Sandrini F, Stratakis CA: Protein kinase-A activity in PRKAR1A-mutant cells, and regulation of mitogen-activated protein kinases ERK1/2. *Hum Mol Genetics* 12(13):1475-1484, 2003
66. Rothenbuhler A, Stratakis CA: Clinical and molecular genetics of Carney complex. *Best practice & research. Clin Endocrinol Metabol* 24(3):389-399, 2010
67. Sahakitrungruang T, Srichomthong C, Pornkunwilai S, Amornfa J, Shuangshoti S, Kulawonganchai S, Suphapeetiporn K, Shotelersuk V: Germline and somatic DICER1 mutations in a pituitary blastoma causing infantile-onset Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metabol* 99(8):E1487-E1492, 2014
68. Sapochnik M, Nieto LE, Fuertes M, Arzt E: Molecular mechanisms underlying pituitary pathogenesis. *Biochem Genet* 54(2):107-119, 2016
69. Syro LV, Scheithauer BW, Kovacs K, Toledo RA, Londoño FJ, Ortiz LD, Rotondo F, Horvath E, Uribe H: Pituitary tumors in patients with MEN1 syndrome. *Clinics* 67 Suppl 1:43-48, 2012
70. Tassi C, Stratakis CA: The genetics of pituitary adenomas. *J Clin Med* 9(1):30, 2019
71. Thakker RV: Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Best practice & research. Clin Endocrinol Metab* 24(3):355-370, 2010
72. Tham E, Grandell U, Lindgren E, Toss G, Skogseid B, Nordenskjöld M: Clinical testing for mutations in the MEN1 gene in Sweden: A report on 200 unrelated cases. *J Clin Endocrinol Metab* 92(9):3389-3395, 2007
73. Thevenon J, Bourredjem A, Faivre L, Cardot-Bauters C, Calender A, Murat A, et al: Higher risk of death among MEN1 patients with mutations in the JunD interacting domain: A Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines (GTE) cohort study. *Hum Mol Genet* 22(10):1940-1948, 2013
74. Thompson BA, Spurdle AB, Plazzer JP, Greenblatt MS, Akagi K, Al-Mulla F, et al: Application of a 5-tiered scheme for standardized classification of 2,360 unique mismatch repair gene variants in the InSiGHT locus-specific database. *Nature Genet* 46(2):107-115, 2014
75. Tichomirowa MA, Barlier A, Daly AF, Jaffrain-Rea ML, Ronchi C, Yaneva M, et al: High prevalence of AIP gene mutations following focused screening in young patients with sporadic pituitary macroadenomas. *Eur J Endocrinol* 165(4):509-515, 2011

76. Tichomirowa MA, Lee M, Barlier A, Daly AF, Marinoni I, Jaffrain-Rea ML, et al: Cyclin-dependent kinase inhibitor 1B (CDKN1B) gene variants in AIP mutation-negative familial isolated pituitary adenoma kindreds. *Endocr Relat Cancer* 19(3):233-241, 2012
77. Tigas S, Carroll PV, Jones R, Bingham E, Russell-Jones D, Powell M, Scobie IN: Simultaneous Cushing's disease and tuberous sclerosis; a potential role for TSC in pituitary ontogeny. *Clin Endocrinol* 63(6):694-695, 2005
78. Trivellin G, Korbonits M: AIP and its interacting partners. *The Journal of endocrinology*, 210(2):137-155, 2011
79. Trivellin G, Daly AF, Faucz FR, Yuan B, Rostomyan L, Larco D: Gigantism and acromegaly due to Xq26 microduplications and GPR101 mutation. *New Engl J Med* 371(25):2363-2374, 2014
80. Tuncer FN, Çiftçi Doğanşen S, Serbest E, Tanrıkulu S, Ekici Y, Bilgiç B, Yarman S: Screening of AIP gene variations in a cohort of turkish patients with young-onset sporadic hormone-secreting pituitary adenomas. *Genet Test Mol Biomarkers* 22(12):702-708, 2018
81. Uraki S, Ariyasu H, Doi A, Furuta H, Nishi M, Sugano K, Inoshita N, Nakao N, Yamada S, Akamizu T: Atypical pituitary adenoma with MEN1 somatic mutation associated with abnormalities of DNA mismatch repair genes; MLH1 germline mutation and MSH6 somatic mutation. *Endocr J* 64(9):895-906, 2017
82. Vandeva S, Daly AF, Petrossians P, Zacharieva S, Beckers A: Somatic and germline mutations in the pathogenesis of pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol* 181(6): R235-R254, 2019
83. Vasilev V, Daly AF, Thiry A, Petrossians P, Fina F, Rostomyan L, Silvy M, Enjalbert A, Barlier A, Beckers A: McCune-Albright syndrome: a detailed pathological and genetic analysis of disease effects in an adult patient. *J Clin Endocrinol Metabol* 99(10):E2029-E2038, 2014
84. Vasilev V, Daly AF, Zacharieva S, Beckers A: Clinical and molecular update on genetic causes of pituitary adenomas. *Horm Metab Res* 52(8):553-561, 2020
85. Vierimaa O, Georgitsi M, Lehtonen R, Vahteristo P, Kokko A, Raitila A, Tuppurainen K, Ebeling TM, Salmela PI, Paschke R, Gündoğdu S, De Menis E, Mäkinen MJ, Launonen V, Karhu A, Aaltonen LA: Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene. *Science* 312(5777):1228-1230, 2006
86. Xekouki P, Azevedo M, Stratakis CA: Anterior pituitary adenomas: Inherited syndromes, novel genes and molecular pathways. *Expert Rev Endocrinol Metab* 5(5):697-709, 2010
87. Xekouki P, Szarek E, Bullova P, Giubellino A, Quezado M, Mastroyannis SA, et al: Pituitary adenoma with paraganglioma/pheochromocytoma (3PAs) and succinate dehydrogenase defects in humans and mice. *J Clin Endocrinol Metab* 100(5):E710-E719, 2015
88. Yarman S, Tuncer FN, Serbest E: Three novel MEN1 variants in AIP-negative familial isolated pituitary adenoma patients. *Pathobiology* 86(2-3):128-134, 2019
89. Zhang Q, Peng C, Song J, Zhang Y, Chen J, Song Z, et al: Germline mutations in CDH23, encoding cadherin-related 23, are associated with both familial and sporadic pituitary adenomas. *Am J Hum Genet* 100(5):817-823, 2017