

LITTERATUR

1. Plewes DB, Kucharczyk W. Physics of MRI: a primer. *J Magn Reson Imaging* 2012;35:1038-54.
2. Thomsen HS, Morcos SK, Almén T et al. Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium based contrast media: updated ESUR Contrast Medium Safety Committee Guidelines. *Eur Radiol* 2013;23:307-18.
3. Thomsen HS, Højgaard L, Frøkiær J et al. Billeddiagnostik. I: Thomsen HS, red. Basisbog i diagnostiske fag. København: Munksgaard, 2012:13-82.
4. Dawson P, Punwani S. Nephrogenic systemic fibrosis: non gadolinium options for the imaging of CKD/ESRD patients. *Semin Dial* 2008;21:160-5.
5. Puderbach M, Kauczor HU. Can lung MR replace lung CT? *Pediatr Radiol* 2008;38(suppl 3):S439-451.
6. Neto JA, Elazzazi M, Altun E et al. When should abdominal magnetic resonance imaging be used? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:610-5.
7. Griffin N, Charles-Edwards G, Grant LA. Magnetic resonance cholangiopancreatography: the ABC of MRCP insights imaging 2012;3:11-21.
8. Kinkel K, Forstner R, Danza FM et al. Staging of endometrial cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Imaging. *Eur Radiol* 2010;20:25-35.
9. Beets-Tan RG, Beets GL. Local staging of rectal cancer: a review of imaging. *J Magn Reson Imaging* 2011;33:1012-9.
10. Morris J, Spencer JA, Ambrose NS. MR imaging classification of perianal fistulas and its implications for patient management. *Radiographics* 2000;20:623-35.
11. Boesen LP, Thomsen HS. Magnetisk resonans-skanning af patienter med prostatacancer. *Ugeskr Læger* 2013;175:1630-3.
12. Millet I, Pages E, Hoa D et al. Pearls and pitfalls in breast MRI. *Br J Radiol* 2012;85:197-207.
13. Laible M, Schoenberg SO, Weckbach S et al. Whole-body MRI and MRA for evaluation of the prevalence of atherosclerosis in a cohort of subjectively healthy individuals. *Insight Imaging* 2012;3:485-93.
14. Li SP, Padhani AR. Tumor response assessments with diffusion and perfusion MRI. *J Magn Reson Imaging* 2012;35:745-63.
15. Bammer R, red. MR & CT perfusion imaging: clinical applications and theoretical principles. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
16. Fernandes JL, Sampaio EF, Verissimo M et al. Heart and liver T2* assessment for iron overload using different software programs. *Eur Radiol* 2011;21:2503-10.
17. Barker PB, Bizzi A, de Stefano N et al, red. Clinical MR spectroscopy: techniques and applications. New York: Cambridge University Press, 2010:1-274.
18. Thoeny HC, de Keyser F, King AD. Diffusion-weighted MR-imaging in the head and neck. *Radiology* 2012;263:326-42.
19. Koh D-M, Blackledge M, Padhani AR et al. Whole body diffusion-weighted MRI: tips, tricks, and pitfalls. *AJR Amer J Roentgenol* 2012;199:252-62.
20. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012;22:746-57.
21. Sciarra A, Barentsz J, Bjartell A et al. Advances in magnetic resonance imaging: how they are changing the management of prostate cancer. *Eur Urol* 2011;59:962-77.

Genetisk screening for mutation muliggør tidlig diagnostik af hypofyseadenomer

Jakob Dal¹, Mette Gaustadnes², Kurt Kristensen³, Claus H. Gravholt^{1,2}, Jens Otto L. Jørgensen¹

STATUSARTIKEL

1) Medicinsk Endokrinologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
 2) Molekylær Medicinsk Afdeling, Aarhus Universitetshospital
 3) Børneafdeling A, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger
 2014;176:V09120529

Hypofyseadenomer udgør ca. 15% af de intrakraniale tumorer. De underopdeles i hormonproducerende (prolaktin, væksthormon (GH), adrenokortikotrop hormon (ACTH) og thyroideastimulerende hormon) og ikkehormonproducerende. De er histologisk og klinisk benigne, men ikke desto mindre forbundet med øget morbiditet og mortalitet, som især er relateret til hormonel hypersekretion, hypofyseinsufficiens og synspåvirkning [1].

Langvarig hypersekretion af GH resulterer i sygdommen akromegali hos voksne og gigantismus hos børn; den årlige incidens er 3-4/mio., og prævalensen er ca. 60/mio. hos voksne [2]. Hos børn er sygdommen yderst sjælden. Diagnosen stilles typisk 7-10 år efter symptomdebut. Karakteristiske fund er knoglevækst af hænder, fødder og ansigt, væskeretention, organomegali samt insulinresistens, hvilket er medvirkende til udviklingen af diabetes mellitus og øget væksthastighed hos børn. Diagnosen stilles biokemisk ved påvisning af forhøjede S-insulignlignende væksthormon (IGF)-1-værdier (alders- og kønskorrigerede) og et forhøjet og »stift« S-GH-niveau med mangelfuld suppression under oral glukosebelastning. Derudover

skal der udføres magnetisk resonans (MR)-skanning af hypofysen til vurdering af adenomets størrelse og operabilitet.

Hvis adenomet afficerer chiasma opticum, suppleres med en oftalmologisk undersøgelse inklusive synsfeltsbestemmelse [3].

Utilstrækkelig behandling af akromegali er forbundet med invaliditet og en dødelighed, der er det dobbelte af baggrundsbefolkningens. Den øgede dødelighed skyldes især kardiovaskulær sygdom [4]. Den primære behandling er kirurgisk transsfenoidal resektion, der helbreder ca. 60% af patienterne. Medikamentel behandling omfatter somatostatinreceptorligander og dopamin-D2-agonister, som hæmmer tumorproduktionen af GH og i et vist omfang medfører tumorskrumpning, samt GH-receptorantagonisten pegvisomant. I behandlingsresistente tilfælde kan der suppleres med strålebehandling. Med disse behandlingsmodaliteter kan adækvat sygdomskontrol opnås i næsten alle tilfælde [5].

Familiære syndromer, som er associeret med hypofyseadenomer, udgør ca. 5% af alle hypofyseadenomer [6]. De klassiske syndromer er Carneys kom-

pleks, og ca. 10% af de patienter, der har disse symptomer, får akromegali og multipel endokrin neoplasia type 1 (MEN1); og af disse får ca. 6% akromegali samt den nytilkomne MEN4 og McCune-Albright syndrom. De resterende familiære tilfælde grupperes under samlebetegnelsen *familial isolated pituitary adenoma* (FIPA), hvortil hører *isolated familial somatotropinoma* (IFS) [7].

En finsk gruppe påviste i 2006 en overrepræsentation af kimcellemutationer i genet for arylhydrocarbonreceptorinteraktionsprotein (AIP) hos patienter i IFS-gruppen [8]. Efterfølgende screeningsprogrammer har vist, at ca. 20% af patienterne med FIPA og 40% af patienterne med IFS bærer mutationer i *AIP* genet. I modsætning hertil findes *AIP*-mutationer sjældent hos patienter med sporadiske somatotropinomer. Arvegangen er autosomal dominant med en sygdomspenetrans på 15-30% [9, 10].

Hypofyseadenomer, der er associeret med *AIP*-genmutationer, er primært somatotropinomer (82%) eller prolaktinomer (11%), mens der kun er enkelte beskrevne tilfælde af ACTH-producerende adenomer og ikkefunktionelle hypofyseadenomer [6]. Herudover kendetegnes adenomerne ved aggressiv vækst, deres store størrelse (ca. 97% er makroadenomer med en diameter > 1 cm) og tidlig sygdomsdebut [11]. På diagnosetidspunktet er patienterne med familier akromegali gennemsnitligt ca. fire år yngre end patienterne med sporadisk akromegali, og patienterne med *AIP*-genmutationer har endnu tidligere debut, ofte findes et tilfælde i hver familie med debut før pubertetsafslutning, hvilket resulterer i gigantisme [9]. Således er diagnosealderen ved akromegali med *AIP*-mutation ca. 24 år mod 40 år uden mutation [12], og den yngste rapporterede debutalder er seks år [9].

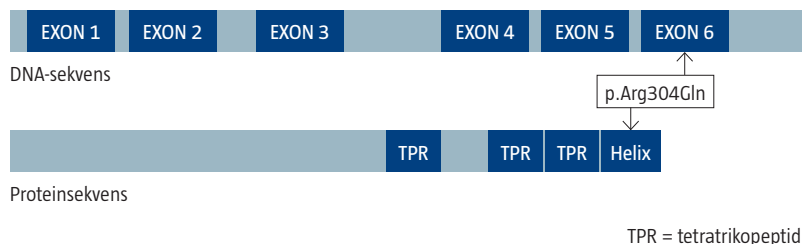
Den aggressive adenomvækst øger risikoen for invasiv vækst uden for hypofyselejet, hvilket vanskeliggør kurativ kirurgi. Samtidig er der beskrevet nedsat følsomhed for behandling med somatostatintreceptorligander [7, 13].

AIP-genet er lokaliseret i nærheden af *MEN1*-genet på kromosomregionen 11q13. *AIP*-genet indeholder seks exoner, der koder for et 330 aminosyrer stort protein (Figur 1) [14]. Der er på nuværende tidspunkt beskrevet 60 forskellige mutationer i *AIP*-genet, heriblandt deletions-, insertions-, *nonsense*-, *missense*-, *splice-site*- og promotermutationer samt segmental duplikation [9, 15].

AIP er en del af tetratrikopeptidfamilien, der er karakteriseret ved en tertiær proteinstruktur bestående af tre antiparallele alfahelixer og en terminal alfahelix. Disse strukturer interagerer med andre proteiner [14], og det er graden af disse strukturers fejl-

FIGUR 1

Mutationen p.Arg304Gln er markeret på AIP DNA-sekvensen og proteinsekvensen.



foldning, der er associeret med sygdommens sværhedsgrad. Der syntes omvendt ikke at være nogen sammenhæng mellem mutationens sværhedsgrad og sygdommens penetrans. Der er herudover observeret aftagende alder for sygdomsdebut i takt med nedarvning af mutationerne igennem generationerne; en mulig forklaring herpå er en øget opmærksomhed på debutsymptomer [9].

AIP's funktion i tumorgenese er uafklaret, men meget tyder på, at det har en tumorsuppressoreffekt. Mindst 14 forskellige proteiner interagerer med AIP heriblandt transkriptionsfaktoren AhR, der er sat i forbindelse med celleproliferation og -differentiering, og enzymet fosfodiesterase, som påvirker cAMP-proteinkinase A-signaleringsvejen, der i andre relationer

FIGUR 2

Patient med akromegali.



FIGUR 3

Patient med akromegali.



niveauet og cellevækst [17]. 3) En musemodel med *AIP*-knockoutmus viser 100% penetrans af somatotropinomer hos mus, der er heterozygot for *AIP*-mutationen [18].

DEN FØRSTE FAMILIE I DANMARK MED ARYLHYDROCARBON RECEPTORINTERAKTION-PROTEINMUTATION ER IDENTIFICERET

Genetisk udredning for *AIP*-genmutation udføres på Aarhus Universitetshospital, Odense Universitetshospital og Rigshospitalet. Den første familie i Danmark med *AIP*-mutation er for nylig identificeret. Mistanke opstod i forbindelse med udredningen af en 37-årig mand, som var henvist til endokrinologisk afdeling på mistanke om akromegali. Patienten havde karakteristiske akromegale træk med tegn på tidlig sygdomsdebut før epifyseskivelukning, hvilket havde resulteret i, at hans højde var 2,08 m (Figur 2, Figur 3). Diagnosen blev biokemisk verificeret med måling af forhøjet GH og IGF-I i serum, og resultaterne af en MR-skanning af hypofysen var forenelige med tidligere apopleksi i et hypofyseadenom. Patientens fæster blev diagnosticeret med og behandlet for akromegali i 37-årsalderen.

Der blev fundet mutationer i *AIP*-genet hos begge familiemedlemmer med akromegali, og ved en efterfølgende familieudredning har man indtil videre identificeret otte raske bærere med mutationer i *AIP*-genet (Figur 1 og Figur 4). De raske *AIP*-mutationsbærere følges med årlig ambulant kontrol.

PERSPEKTIV

Kendskabet til associationen mellem *AIP*-genmutationer og hypofyseadenomer muliggør tidlig sygdomsopsporing og dermed bedre resultat af efterfølgende behandling hos en patientgruppe, der er karakteriseret ved at have en aggressiv variant af sygdommen. Genetisk screening bør overvejes ved tidlig sygdomsdebut og/eller ved familiær disposition [15, 19, 20].

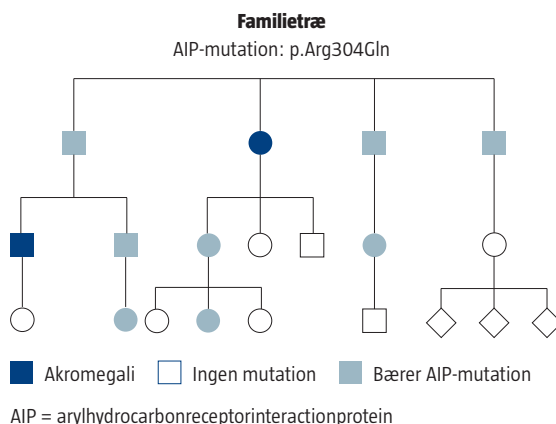
Ved identificering af fænotypisk raske bærere med *AIP*-genmutationer tilbydes screening for akromegali, hyperprolaktinæmi og evt. årlig opfølgning i et ambulant forløb. Raske børn med *AIP*-genmutationer anbefales fulgt med vækstkurver hos egen læge indtil seksårsalderen, hvorefter de skal overgå til klinisk og biokemisk kontrol i pædiatrisk regi. MR-skanning af hypofyselejet udføres sædvanligvis fra tiårsalderen. Ved mistanke om akromegali suppleres med GH-profil og IGF-I-måling samt fornyet MR-skanning ved behov.

KONKLUSION

Kimcellemutationer i *AIP*-genet er forbundet med udvikling af hypofyseadenomer, herunder især tidligt

FIGUR 4

Første danske familie med påvist *AIP*-mutation af typen: p.Arg304Gln



er sat i forbindelse med tumorgenese. Yderligere forskning kræves for at belyse disse aspekter nærmere [16].

Forskellige observationer bestyrker sammenhængen mellem *AIP*-genmutationer og udvikling af hypofyseadenomer: 1) I hypofysen hos raske personer findes *AIP* udelukkende kolokaliseret med GH og prolaktin i sekretoriske granula, hvorimod *AIP* findes diffust spredt i cytoplasmaet i alle typer af hypofyseadenomer. 2) I tre forskellige laboratoriecellelinjer kan der påvises en sammenhæng mellem *AIP*-



FAKTABOKS

Akromegali med**arylhydrocarbonreceptorinteractionprotein (AIP)-genmutation**

Tilstedeværelse af mutationer i AIP-genet ses ved familiære hypofyseadenomer (isolated familial somatotropinoma og familial isolated pituitary adenoma). Arvegangen er autosomal dominant med 15-30% penetrans.

De AIP-mutationsassocierede hypofyseadenomer er kendetegnet ved at være store, behandlingsresistente og medføre en tidlig sygdomsdebut.

Genetisk screening tilbydes nu også flere steder i Danmark og muliggør tidligere diagnostik og behandling.

debuterende og aggressivt forløbende akromegali. Mutationen nedarves autosomt dominant med en sygdomspenetrans på 15-30%. Det er muligt at teste for mutationen i en blodprøve, hvilket anbefales hos patienter, som har tidlig sygdomsdebut eller familiær disposition for hypofysetumor.

Hvis der påvises en mutation, bør patientens familie tilbydes udredning, og raske sygdomsbærere bør efterfølgende tilbydes kontrol i ambulant regi.

De ulemper, som er forbundet med screening af raske familiemedlemmer, herunder børn, skønnes at blive opvejet af muligheden for hurtigere diagnostik og dermed bedre behandling.

KORRESPONDANCE: Jakob Dal, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Nørrebrogade 44, 8000 Aarhus C.
E-mail: jakob.dal@dadlnet.dk

ANTAGET: 7. november 2012

FØRST PÅ NETTET: 18. marts 2013

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2008;159:89-95.
2. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary* 1999;2:29-41.
3. Ben-Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:101-22.
4. Holdaway IM. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:667-74.
5. Melmed S, Colao A, Barkan A et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1509-17.
6. Beckers A, Daly AF. The clinical, pathological, and genetic features of familial isolated pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol* 2007;157:371-82.
7. Gadelha MR, Frohman LA. Pathogenesis of familial acromegaly. *Front Horm Res* 2010;38:121-6.
8. Vierimaa O, Georgitsi M, Lehtonen R et al. Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene. *Science* 2006;312:1228-30.
9. Chahal HS, Chapple JP, Frohman LA et al. Clinical, genetic and molecular characterization of patients with familial isolated pituitary adenomas (FIPA). *Trends Endocrinol Metab* 2010;21:419-27.
10. Barlier A, Vanbellinghen J-F, Daly AF et al. Mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein gene are not highly prevalent among subjects with sporadic pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1952-5.
11. Cazabat L, Guillaud-Bataille M, Bertherat J et al. Mutations of the gene for the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein in pituitary adenomas. *Horm Res* 2009;71:132-41.
12. Igreja S, Chahal HS, King P et al. Characterization of aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) mutations in familial isolated pituitary adenoma families. *Hum Mutat* 2010;31:950-60.
13. Chahal HS, Trivellin G, Leontiou CA et al. Somatostatin analogs modulate AIP in somatotroph adenomas: the role of the ZAC1 pathway. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E1411-20.
14. Petrusis JR, Perdeu GH. The role of chaperone proteins in the aryl hydrocarbon receptor core complex. *Chem Biol Interact* 2002;141:25-40.
15. Korbonits M, Storr H, Kumar AV. Familial pituitary adenomas - who should be tested for AIP mutations? *Clin Endocrinol* 2012;77:351-6.
16. Trivellin G, Korbonits M. AIP and its interacting partners. *J Endocrinol* 2011;210:137-55.
17. Leontiou CA, Gueorguiev M, van der Spuy J et al. The role of the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene in familial and sporadic pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2390-401.
18. Raitila A, Lehtonen HJ, Arola J et al. Mice with inactivation of aryl hydrocarbon receptor-interacting protein (AIP) display complete penetrance of pituitary adenomas with aberrant ARNT expression. *J Am Pathol* 2010;177:1969-76.
19. Tichomirowa MA, Barlier A, Daly AF et al. High prevalence of AIP gene mutations following focused screening in young patients with sporadic pituitary macroadenomas. *Eur J Endocrinol* 2011;165:509-15.
20. Cazabat L, Bouligand J, Salenave S et al. Germline AIP mutations in apparently sporadic pituitary adenomas: prevalence in a prospective single-center cohort of 443 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E663-70.



DANISH MEDICAL JOURNAL

Det nye nummer af Danish Medical Journal er nu tilgængeligt på nettet: www.danmedj.dk

Tilmeld dig E-mail Alerts fra Danish Medical Journal og få en mail, når der udkommer et nyt nummer.

Original articles

Validation of a Danish version of the Toronto Extremity Salvage Score questionnaire for patients with sarcoma in the extremities. *Casper Sæbye, Akmal Safwat, Anne Kathrine Kaa et al*

Insufficient reporting of infections after ear, nose and throat surgery. *Signe Rasmussen & Therese Ovesen*

Tumour response after hyperthermic isolated limb perfusion for locally advanced melanoma. *Ida Felbo Paulsen, AH Chakera, Jennifer Drejøre et al*

Mesenterico-portal vein resection in patients with pancreatico-duodenal cancer is safe and may increase survival. *Jan Henrik Storkholm & Carsten Palmæs Hansen*

Colorectal cancers detected through screening are associated with lower stages and

improved survival. *Jan Lindebjerg, Merete Osler & Claus Bisgaard*
Measurement of breast volume is a useful supplement to select candidates for surgical breast reduction. *Peder Ikander, Jennifer Berg Drejøre, Pavia Lumholt et al*

Hospitalisation patterns change over time in patients with atrial fibrillation. *Janne Frstrup Qvist, Pernille Høgh Sørensen & Ulrik Dixen*

PhD theses

Bone allograft and implant fixation tested under influence of bio-burden reduction, periosteal augmentation and topical antibiotics. *Jeppé Barckman*

Hydroxyethyl starch in sepsis. *Nicolai Rosenkrantz Segelcke Haase*

Assessment of postural balance in communitydwelling older adults. *Martin Grønbech Jørgensen*

Retraction

Concerning: Primary percutaneous coronary intervention delay for patients living in a peripheral area in Denmark DAN MED J 2013;60(7):A4661
Ole May, Lars Blom, Birgitte E. Jacobsen et al