

Znaczenie mutacji genu *PROP1* w diagnostyce i leczeniu niedoczynności przysadki – prezentacja przypadku

Practical implications of positive test for *PROP1* mutation in hypopituitarism – case report

Elżbieta Budzyńska, Iga Kapczuk, Magdalena Kędzierska, Iwona Beń-Skowronek

Oddział i Klinika Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej z Pracownią Endokrynologiczno-Metaboliczną, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Department of Paediatric Endocrinology and Diabetology with Endocrine-Metabolic Laboratory, Medical University of Lublin, Poland

Słowa kluczowe

niskorosłość, wielohormonalna niedoczynność przysadki, mutacja, gen *PROP1*

Key words

short stature, combined pituitary hormone deficiency, mutation, *PROP1* gene

Streszczenie

Wstęp. Mutacje genu *PROP1* stanowią najczęstszą genetyczną przyczynę wielohormonalnej niedoczynności przysadki (WNP). Blisko 30% pacjentów z mutacją *PROP1* prezentuje przerost przysadki w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI), przysparzający klinicystom trudności z interpretacją obrazu, co może skutkować niepotrzebną kwalifikacją do leczenia operacyjnego czy opóźnieniem włączenia substytucji hormonem wzrostu. **Opis przypadku.** Przedstawiamy przypadek chłopca skierowanego w 9 roku życia do Kliniki Endokrynologii z powodu znacznego niedoboru wzrostu (-4,78 SDS). Od urodzenia zwracał uwagę niedorozwój prącia i brak jąder w mosznie, nie potwierdzono hipoglikemii. Poza niskim wzrostem widocznym już w 2 r.ż., ze stopniowym zmniejszaniem tempa wzrastania w latach późniejszych, nie obserwowano innych nieprawidłowości w rozwoju chłopca. Wzrost rodziców i rodzeństwa oscylował pomiędzy 10 a 50 centylem. Podczas hospitalizacji u pacjenta potwierdzono ciężką tyreotropową, następnie somatotropową, niedoczynność przysadki. Stwierdzono również cechy wtórnej niedoczynności kory nadnerczy. Nie obserwowano niedoboru prolaktyny. W wykonanym MRI stwierdzono asymetrię przysadki i jej przerost; obraz sugerował gruczolaka. Diagnostyka genetyczna potwierdziła obecność homozygotycznej mutacji genu *PRO-*

Abstract

Introduction. *PROP1* mutations are the most common genetic cause of combined pituitary hormone deficiency (CPHD). *PROP1*-related CPHD in childhood may be associated with abnormal pituitary magnetic resonance imaging (MRI). Reported in 30% of affected patients diffusely enlarged gland may be misclassified as a pituitary mass and lead to unnecessary surgery or delay in growth hormone treatment. **Case report.** We describe the case of a patient who was referred to our Department at the age of 8,5 yr. Initial diagnosis was severe short stature (-4,78 SDS). He had history of micropenis and cryptorchidism, but no hypoglycemia in the neonatal period. Since the age of two he has been noticeably short, but his growth retardation became evident at the age of 8 yr. No more symptoms were noticed by parents. All his family members were from 10 to 50 centile for height. After hormonal tests thyrotropin (TSH) and growth hormone (GH) deficiency was confirmed. An adrenal functional testing at first revealed no abnormalities, after reassessment he was also diagnosed with secondary adrenal insufficiency. The level of prolactin was of normal value. MRI revealed the pituitary asymmetry with markedly enlarged gland's height, mimicking pituitary adenoma. Genetic findings confirmed normal male karyotype (46,XY) and homozygous *PROP1* gene

P1(c.301_302delAG). Chłopiec otrzymuje obecnie substytucję tyroksyną, hydrocortisonem i hormonem wzrostu. **Podsumowanie.** Brak objawów typowych dla WNP w okresie noworodkowym (np. epizodów hipoglikemii), możliwość stopniowego rozwoju cech niewydolności przysadki w ciągu lat i dekad oraz wpływ na konkretne decyzje lecznicze, w tym możliwość uniknięcia tej najbardziej kontrowersyjnej, tj. o leczeniu zabiegowym przerośniętej przysadki – to tylko niektóre argumenty przemawiające za potrzebą wykonywania badania genetycznego w kierunku mutacji genu *PROP1* u chorych z WNP.

Endokrynol. Ped. 2018.17.2.63.119-130.
© Copyright by PTEiDD 2018

Wstęp

Najczęstszą postacią niedoczynności przysadki jest izolowany niedobór somatotropiny, jest to też często pierwszy objaw mutacji genu *PROP1*. Wieloletnie obserwacje pacjentów z niedoczynnością przysadki wskazują na możliwość etapowego rozwoju wielohormonalnej niedoczynności przysadki (WNP) u dużej grupy pacjentów z początkowo rozpoznany izolowanym deficytem hormonalnym [1]. Taka dynamika obrazu klinicznego jest typowa dla pacjentów z mutacją *PROP1*, która w niektórych populacjach odpowiada za blisko 11% wszystkich przypadków WNP i ponad połowę przypadków rodzinnej WNP [2,3]. Najczęściej wykrywaną zmianą w obrębie genu *PROP1* jest mutacja c.301_302delAG, stwierdzana nawet u 50–72% chorych z rodzinną WNP [2]. Inaktywująca homozygotyczna mutacja *PROP1* prowadzi do rozwoju WNP z bardzo zróżnicowanym obrazem klinicznym [4]. U chorych z tym samym genotypem, nawet u członków jednej rodziny, obserwuje się różnorodność fenotypową, szczególnie w odniesieniu do wieku pojawienia się objawów niedoczynności poszczególnych osi hormonalnych przysadki, wystąpienia hipokortyzolemii, stężenia prolaktyny (PRL) i wielkości przysadki [5].

Przypadek

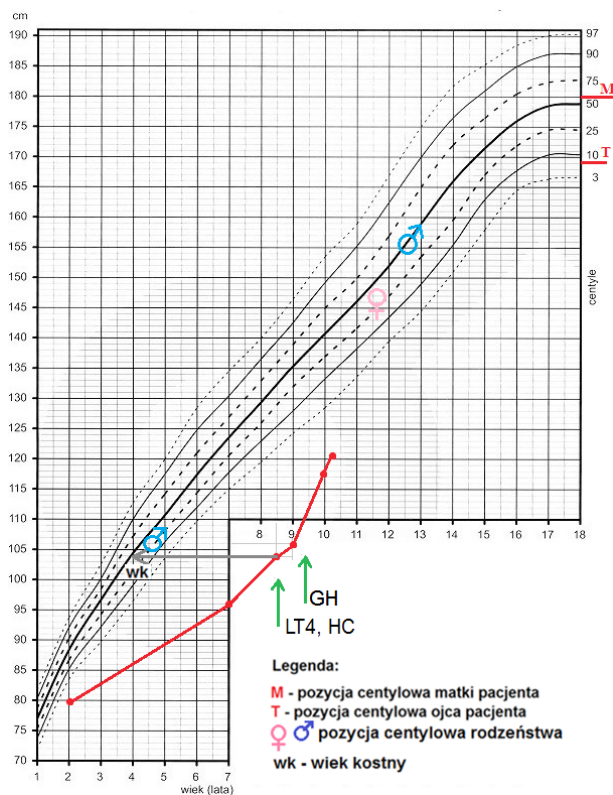
Chłopiec obecnie 10-letni, urodzony z CIII, PIII, w 37 tygodniu z masą ciała 3530 g, długością 57 cm. Po urodzeniu stwierdzono niedorozwój pęca i brak obu jąder w mosznie, nie odnotowano hipoglikemii. W wieku 6 lat pacjenta operowano

mutation (c.301_302delAG). Treatment of thyroxine (T4), hydrocortisone (HC) and rhGH was initiated sequentially within months. **Summary.** No signs of CPHD in newborns (e.g. hypoglycemia), gradually developed hormone deficiencies and difficulties with accurate interpretation of MRI findings in order to avoid unnecessary pituitary surgery – those are arguments supporting the need to evaluate patients with CPHD for *PROP1* mutations.

Pediatr. Endocrinol. 2018.17.2.63.119-130.
© Copyright by PTEiDD 2018

z powodu obustronnego wnętrostwa. Niski wzrost dziecka zwracał uwagę od 2 r.ż., ze stopniowym obniżaniem tempa wzrastania w późniejszych latach (ryc. 1). Pozycja centylowa wzrostu rodziców (ojciec: ok. 10c, matka: 50c) i trójki rodzeństwa (między 25 a 50c) mieściła się w normie. Nie stwierdzono zaburzeń endokrynologicznych u członków rodziny. Poza niskorosłością rozwój chłopca nie odbiegał od rówieśników. Zgodnie z wiekiem kalendarzowym rozpoczął naukę w szkole i kontynuował ją, osiągając wyniki przeciętne w porównaniu do pozostałych uczniów. Dobrze tolerował wysiłek fizyczny, między innymi podczas zabaw ze swoim młodszym o 3 lata bratem. W ocenie rodziców był bardzo aktywnym dzieckiem. Problem niskiego wzrostu wzbudził wyraźne zaniepokojenie opiekunów, gdy pięcioletni brat zaczął przewyższać 8,5-letniego już wówczas pacjenta.

W badaniu fizykalnym, przeprowadzonym w 9 r.ż. pacjenta w Klinice Endokrynologii USzD w Lublinie, chłopiec prezentował znaczny niedobór wzrostu (-4,78 SDS), prawidłowe proporcje i masę ciała (+1,2 SDS do wzrostu). Ponadto stwierdzono mikropenis i wnętrostwo. Podczas pierwszej hospitalizacji zdiagnozowano głęboką niedoczynność tarczycy. Funkcję osi przysadka-nadnercza na tym etapie oceniono jako prawidłową, przy stosunkowo niskim podstawowym stężeniu kortyzolu (8,7ug/dl g. 8.00) przyrost kortyzolemii w teście z Synacthenem (1 ug) był prawidłowy (20ug/dl, delta=12). Rozpoczęto leczenie tyroksyną (T4). Trzy miesiące później, w eutyreozie, oznaczono stężenie hormonu wzrostu (GH) w testach dynamicznych oraz ponownie oceniono czynność nadnerczy. Potwierdzono głęboką somatotropową niedoczynność przysadki (maksymal-



Ryc. 1. Siatka centylowa wzrostu chłopca z zaznaczeniem początku leczenia hormonalnego (T4, HC, GH)

Fig. 1. Growth chart of the patient with arrows indicating start of replacement therapy with T4, HC and rhGH

ny pik GH = 0,76 ng/ml), a także dyskretne cechy wtórnej niedoczynności kory nadnerczy. Wówczas, w teście z insuliną, odpowiedź osi korykotropowej na hipoglikemię była niewystarczająca, najwyższe stężenie kortyzolu wynosiło 14 ug/dl, delta = 5,4. Dołączono substytucję hydrocortisonem. Nie obserwowano niedoboru prolaktyny. Poziom gonadotropin i hormonów płciowych był niski. Wyniki badań laboratoryjnych przedstawiono w tabeli I. Chłopiec miał prawidłowy kariotyp męski (46,XY). W badaniach obrazowych zwracał uwagę znacznie opóźniony wiek kostny, oceniany na 4 lata dla kalendarzowego 8,5 lat. Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI), wykonane w Zakładzie Diagnostyki Obrazowej USzD, ujawniło asymetrię przysadki i jej przerost, z typowym wysokim sygnałem płata tylnego i zachowanym prawidłowym przebiegiem lejka. Po lewej stronie gruczoł sięgał do skrzyżowania nerwów wzrokowych bez ewidentnych cech impresji nerwów, wielkość przysadki wynosiła 9x13x12 mm (ap x lr x cc). Zmianę cechował niejednorodny

sygnał w obrazach T2-zależnych, z obszarami hipointensywnymi; po podaniu kontrastu uzyskano jej jednorodnie wzmacnienie. Konsultujący radiolog zwrócił uwagę na typowy dla makrogruczolaka kształt „bałwanka” (ryc. 2). Pojawiała się sugestia leczenia operacyjnego. Przed konsultacją neurochirurgiczną podjęto decyzję o poszerzeniu diagnostyki w kierunku genetycznych przyczyn WNP przebiegających z przerostem przysadki. Wynik badania (Medgen, Warszawa) potwierdził obecność homozygotycznej mutacji genu *PROP1* (c.301_302delAG), co w pełni korelowało z obrazem klinicznym.



Ryc. 2. Obraz przerośniętej przysadki pacjenta w pierwszym badaniu MRI

Fig. 2. Patient's initial sellar MRI shows enlarged pituitary gland

Obraz T1-zależny, płaszczyna strzałkowa. Charakterystyczny kształt „bałwanka” lub „cyfry 8” typowy dla gruczolaka przysadki przerastającego przez przeponę siódła

Już prawie dwa lata chłopiec otrzymuje substytucję tyroksyną (T4) i hydrocortisonem (HC), a od roku również hormonem wzrostu (rhGH). Od czasu pierwszej wizyty urosł 16,2 cm, w tym 14 cm od włączenia rhGH. W kontrolnym MRI, wykonanym zgodnie z zaleceniami radiologa i neurochirurga, rok po poprzednim i 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia hormonem wzrostu, stwierdzono dalsze zwiększenie wymiaru przysadki. Obecnie wielkość gruczolu to: 10x15x14 mm (ap x lr x cc), bez ewidentnych cech impresji skrzyżowania nerwów wzrokowych. Mimo istotnego powiększenia przysadki, z dalszą progresją jej wielkości w czasie

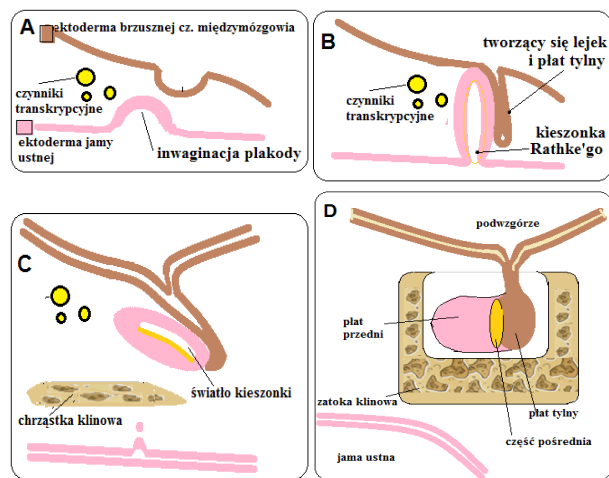
leczenia endokrynologicznego, nie jest wskazana interwencja neurochirurgiczna. Uwzględniając dynamikę obrazu klinicznego mutacji genu *PROP1*, u chłopca planowana jest kontynuacja dotychczasowej substytucji hormonami, w stosownym czasie też testosteronem. Zasadna wydaje się również okresowa kontrola wielkości przysadki w badaniu MRI do czasu stabilizacji jej wymiarów (norma lub hipoplazja).

Dyskusja

Rozwój przysadki

Przysadka jest końcowym produktem skomplikowanej kaskady precyzyjnych oddziaływań białek sygnałowych, w tym czynników transkrypcyjnych, na powstający podczas ontogenezy gruczoł i na siebie nawzajem [6]. Czas i miejsce pojawienia się czynników transkrypcyjnych jest ściśle określony, tak aby zadziałały na określonych etapach ontogenezy, dodatkowo pobudzając lub wygaszając aktywność kolejnych [7]. W tym złożonym procesie gruczoł formuje swój ostateczny kształt i wielkość, a jego komórki osiągają zdolność produkcji i wydzielania określonych hormonów.

Rozwój przysadki (ryc. 3) został najlepiej poznany u myszy. Jej zawiązek (*primordium*) znaj-



Ryc. 3. Schemat rozwoju przysadki. Objaśnienia w tekście [8,11]

Fig. 3. *Pituitary ontogenesis scheme* [8,11]

A. Uwypuklanie się obu warstw ektodermy, początek rozwoju kieszonki Rathkego (u myszy 7–11dpz.); obecne na tym etapie czynniki transkrypcyjne to m.in. *Hesx1*, *Pitx1*. B. Uformowana kieszonka Rathkego; pojawia się *PROP1*. C i D. Kontynuacja ontogenezy. Dojrzwienie i specjalizacja komórek i początek produkcji hormonów (u myszy: POMC od 13 dpz., TSH od 15dpz., GH od 17dpz., PRL od 18dpz., LH/FSH od 19dpz.) [11]

duje się w przedniej części grzebienia nerwowego. Początkowo pogrubiła warstwa komórek ektodermy zarodkowej jamy ustnej (tzw. plakoda) zaczyna się wgłębiać i w procesie postępującej inwaginacji tworzyć kieszonkę Rathkego, dając początek części gruczołowej przysadki. Etap ten opisywano już u ośmioldniowego zarodka myszy, co u ludzi odpowiada czwartemu tygodniowi życia płodowego [8]. Kieszonka Rathkego stopniowo łączy się z uwypuklającym się w jej kierunku fragmentem ektodermy brzusznej części międzymózgowia, z którego formuje się lejek i tylny płat przysadki. W dalszym etapie dochodzi do rozrostu kieszonki i jej oddzielenia od jamy ustnej. U myszy następuje to w 12,5 dniu po zapłodnieniu (dpz), u ludzi około 7 tygodnia życia płodowego. Powstaje woreczek przysadkowy z widocznym światłem (lumen) kieszonki, z niego następnie wyodrębniają się przedni i pośredni płat przysadki, razem tworzące część gruczołową. W odróżnieniu od myszy u ludzi płat pośredni ulega regresji w ciągu życia płodowego [9]. W kolejnych etapach w obrębie części gruczołowej powstają, a następnie dojrzewają, linie wysoko wyspecjalizowanych komórek produkujących hormony. Jako pierwsza, ok 12,5 dnia po zapłodnieniu (dpz), powstaje wczesna populacja tyreotropów (*rostral tip thyrotropes*), która zanika przy urodzeniu. W 12,5 dpz zaczynają się różnicować korykotropy, następnie w 14,5 dpz obecne są melanotropy i populacja późniejsza komórek produkujących tyreotropinę (TSH). Somatotropy i laktotropy w przysadce myszy wykrywalne są w 15,5 dpz, dzień później gonadotropy. Na każdym etapie embriogenezy niezbędna jest ta, wspomniana wyżej, skoordynowana kaskada działań, na którą składa się ekspresja, interakcja, a następnie zanikanie określonych czynników transkrypcyjnych, kontrolujących rozwój przysadki [10].

Wśród bardzo licznej grupy tych czynników jako jeden z pierwszych (9 dpz) pojawia się *Hesx-1*, represor transkrypcji. Ekspresja jego genu jest ograniczona do ektodermy jamy ustnej, z której formuje się kieszonka Rathkego. Po 11,5 dpz ilość *Hesx-1* ulega znacznemu zmniejszeniu, do 14 dnia praktycznie zanika [11]. Kolejne czynniki: *Pitx1* i *Pitx2*, wprawdzie wykrywane są już po 8 dpz, ale ekspresja ich genów utrzymuje się także w dojrzałej przysadce [8–11]. Gen czynnika transkrypcyjnego, jakim jest *Prop1* (u ludzi jest to odpowiednio *PROP1*), ulega ekspresji w przysadce myszy między 10 a 15,5 dpz, prowadząc do aktywowania kolejnego czynnika *Pou1f1* (dawna nazwa -Pit-1,

Tabela I. Wyniki badań przed substytucją hormonalną
Table I. Patient's hormonal results at the time of the diagnosis

Badania w warunkach podstawowych:								
Nazwa badania	wynik	jednostki	normy laboratoryjne					
ACTH	23,04	pg/ml	7,20–63,60					
Kortyzol poranny	8,61	ug/dl	4,30–22,40					
TSH	3,015	mU/L	0,28–4,3					
FT3	2,93	pmol/l	4,1–7,9					
FT4	5,41	pmol/l	13,9–22,14					
IGF1	<3	ng/ml	63,0–379,0					
PRL	6,30	ng/ml	<10,0					
Hormon luteizujący	<0,07	mIU/ml	0,04–3,60					
Hormon folikulotropowy	0,89	mIU/ml	0,30–4,60					
Testosteron	<2,50	ng/dl	3,00–68,00					
Estradiol	<11,8	pg/ml	3,0–15,0					
Badania w testach stymulacyjnych:								
Kortyzolemia po podaniu Synacthenu		0'	po 1 ug	po 250 ug	jednostki			
	Kortyzol	8,70	20,60	21,20	ug/dl			
Kortyzolemia podczas hipoglikemii poinsulinowej		Glikemia [mg/dl]	62,0	38,0	49,0	jednostki		
	Kortyzol	8,61	14,0	12,0	ug/dl			
GH w śnie	czas:	0'	30'	60'	90'	120'	jedn.	
	GH	0,20	0,25	0,24	0,25	0,25	ng/ml	
GH po klonidynie	GH	0,31	0,30	0,28	0,30	0,29	ng/ml	
GH po insulinie	GH	0,30	0,27	0,30	0,24	0,76	0,25	ng/ml

odpowiednio u ludzi jest to *POU1F1*) [12]. Po 15,5 dpz u zdrowej myszy *Prop1* jest niewykrywalny.

Mutacje genów czynników transkrypcyjnych leżą u podłoża zaburzeń inwaginacji i kształtu kieszonki Rathkego oraz nieprawidłowości w takich procesach, jak: migracja komórek, tworzenie wzorca tkankowego, specyfikacja i przeznaczenie komórek [8–10]. Czynniki transkrypcyjne *Prop1*, będący produktem zmutowanego genu, mając zmienioną budowę cząsteczki, traci zdolność wiązania się z DNA i aktywowania transkrypcji kolejnych genów [8]. U myszy z defektem *Prop1* (mysz Ames) nie stwierdza się *Pou1f1*, a czas, w którym szereg genów innych czynników transkrypcyjnych ulega ekspresji, może być wydłużony. Przykładem

jest wykazanie nienaturalnie długiej obecności wspomnianego wyżej *Hesx-1* w zawiązku przedniego płata w 18,5 dpz, gdy u zdrowych płodów *Hesx-1* zanika do 14 dpz. Stąd wniosek, że *Prop1* ma wpływ na wygaszanie aktywności *Hesx-1* [9]. Ten fakt potwierdza, jak ważna dla rozwoju narządu jest skorelowana w miejscu i czasie obecność prawidłowo działających czynników transkrypcyjnych, a zmiana jednego z elementów tego układu zaburza cały późniejszy proces ontogenezy na etapach następujących po okresie wystąpienia produktu zmutowanego genu.

Wśród genów czynników transkrypcyjnych, których mutacje mogą prowadzić do rozwoju WNP, wymienia się trzy kategorie: 1) geny zaangażowa-

ne we wczesne etapy formowania przysadki (przed i w trakcie powstawania kieszonki Rathkego), 2) geny uczestniczące w różnicowaniu komórek w wykształczonej przysadce, oraz 3) geny kodujące specyficzne podjednostki hormonów w wyspecjalizowanych komórkach [9].

Mutacje genów z grupy pierwszej skutkują zwykle, poza niedoborem hormonów przysadkowych, zaburzeniami morfologii przysadki i/lub innych struktur, np. dysplazja przegrodowo-oczna przy mutacji genu *HESX1* (tabela II). Uszkodzenie genów z dwóch ostatnich grup nie wiąże się z defektami budowy narządów. Fenotypowo mutacje genów z grupy 2 dają obraz WNP, grupy 3 – izolowanej niedoczynności przysadki.

Rola *PROP1*

Gen *PROP1* (*prophet of Pit1*) należy zaliczyć do kategorii 2. Jest specyficzny dla przysadki. Ulega ekspresji we wszystkich komórkach progenitorowych jej gruczołowej części, a jego mutacje nie powodują innych objawów klinicznych poza skutkami niedoboru hormonów przedniego płata (tab. III)

[12,13]. Ekspresja *Prop1* u myszy rozpoczyna się w 10 dpz, osiąga maksimum w 12,5 dpz, później stopniowo malejąc [8–12]. Najdłużej utrzymuje się w komórkach strefy okołolumenarnej (do 15,5 dpz) [9].

Komórki progenitorowe przysadki pojawiają się już na etapie tworzenia kieszonki Rathkego (u myszy w 9,5 dpz). Dalej proliferują, zachowując strukturę komórek nabłonka. Między 11,5 a 13,5 dpz zmieniają swój kształt na bardziej okrągły, upodabniając się do komórek hormonalnie czynnych przedniego płata. Proces ten jest podobny do tzw. przejścia epitelialno-mezenchymalnego (ang. *epithelial to mesenchymal transition, EMT-like process*), choć uformowane komórki części gruczołowej przysadki nie są właściwymi komórkami mezenchymalnymi [10,14]. Gen *Prop1* ulega ekspresji w czasie, gdy zachodzi proces migracji komórek progenitorowych ze strefy rozrodczej i ich różnicowania (EMT) w komórki wyspecjalizowane w produkcji hormonów oraz tworzenie unaczynienia przysadki, co może świadczyć o roli czynnika *Prop1* w tych procesach. *Prop1* jest też niezbędny

Tabela II. Objawy mutacji wybranych czynników transkrypcyjnych biorących udział w embriogenezie przysadki. [13,15,18,22]

Table II. The phenotype of subjects carrying mutations within selected transcription factors involved in pituitary organogenesis [13,15,18,22]

Czynnik	Deficyty hormonów przysadki	Objawy pozaprzysadkowe	Wielkość przysadki	Położenie tylnego płata
PITX2	SNP (rzadko)	Zespół Riegera: defekty oczu, zębów, pępka		
SOX2	WNP (GH, LH, FSH) lub rzadko SNP	Malformacje ciała modzelowatego i oczu, hamartoma, niedosluch, atrezja przetyku.	Hipoplazja,	Eutopia
HESX1	SNP lub WNP (GH, TSH, PRL, LH, FSH ± ACTH)	Dysplazja przegrodowo-oczna (SOD), odwarstwienie siatkówki, polidaktylia	Hipoplazja, aplazja lub prawidłowa	Eutopia lub ekotopia
LHX3	WNP, (GH, TSH, PRL, LH, FSH ± ACTH)	Krótką szyja, o ograniczonej ruchomości, niedosluch	Hipo- lub hiperplazja	Eutopia
FGF8	WNP (GH, TSH, PRL, LH, FSH ± ACTH)	Głuchota, SOD, moczówka prosta, zespół Kallmana, brak ciała modzelowatego, hipoplazja nerek,	Hipo-, hiperplazja lub agenezja lejka	Eutopia lub ekotopia
<i>PROP1</i>	progresywna WNP (GH, TSH, PRL, LH, FSH ± ACTH)	brak	Hipo-, hiperplazja lub prawidłowa	Eutopia
POU1F1	WNP (GH, TSH, PRL)	brak	Hipoplazja lub prawidłowa	

Tabela III. Objawy mutacji genu *PROP1*
Table III. Clinical phenotype of *PROP1* mutation

	U myszy	U ludzi
Typ dziedziczenia	Autosomalny recesywny	Autosomalny recesywny
Korelacja genotyp-fenotyp	–	Brak [4]
objawy	Niedobór GH, PRL, TSH oraz częściowo LH/FSH. Niektóre męskie osobniki myszy mogą być płodne [21]. Nie stwierdza się niedoboru ACTH [12]	Niedobór GH, PRL, TSH oraz gonadotropin. Niedobór prolaktyny słabiej wyrażony i rzadziej rozpoznawany niż u myszy [5]. Stopniowo rozwijający się niedobór ACTH (problem dotyczy ok 50% pacjentów) [12]
obraz przysadki	Hipoplazja przedniego płata Lejek i tylny płat prawidłowe Ubogie unaczynienie przysadki [13]	Hiperplazja, hipoplazja lub prawidłowe wymiary przysadki [5,12]. Dynamika obrazu przysadki w stronę inwolucji lub wahania jej wielkości. Lejek i tylny płat prawidłowe
Reakcja na leczenie	Normalizacja gonadotropin (uzyskanie płodności) po włączeniu leczenia GH, hormonami tarczycy i PRL [13]	Wymagana przewlekła pełna substytucja hormonalna włączana etapowo w miarę rozwoju objawów

do prawidłowej ekspresji genów niektórych białek (Cdh2, SNAI2), które biorą udział w zjawisku EMT [13,14]. Zaburzenie procesu przejścia epitelialno-mezenchymalnego (EMT) może leżeć u podstaw spotykanej w przysadkach myszy z mutacją *Prop1* przewagi komórek nabłonkowych nad właściwymi komórkami przedniego płata [14].

Prop1 pełni ważną rolę w aktywacji kolejnego czynnika transkrypcyjnego *Pou1f1* (*Pit1*) oraz hamuje ekspresję genu dla wspomnianego *Hesx1*. Gen *Pou1f1* (*Pit1*) ulega ekspresji na późnym etapie formowania przysadki (od około 14 dpz, 4 dni po *Prop1*), w komórkach somatotropowych, tyreotropowych i laktotropowych. Czynniki *Pou1f1* aktywuje transkrypcję promotorów genów dla hormonów GH, PRL, TSH β i receptora dla GH [8,15]. Ekspresja *Pou1f1* utrzymuje się podczas całego życia osobników. Inaktywacja *Prop1* u myszy objawia się deficytem hormonów linii kontrolowanych przez *Pou1f1* (tj. GH, PRL i TSH), ale częściowo także gonadotropin (LH, FSH), co w konsekwencji daje u nich niedobór wzrostu, hipotyreozę i obniżoną płodność [6]. Nie stwierdzono natomiast zmniejszenia wydzielania kortykotropiny (ACTH), jak ma to miejsce u ludzi [8].

Postępująca utrata funkcji hormonalnych całej gruczołowej części przysadki prowadzi do hipotetyzy, że inaktywacja *PROP1* skutkuje uszczupleniem puli komórek macierzystych tego narządu [10]. Ustalono, że wszystkie hormonalnie czynne

komórki przedniego i środkowego płata, nie tylko linii zależnych od *Pou1f1*, powstają z komórek progenitorowych, w których stwierdzana jest ekspresja *Prop1* [14]. Jak wspomniano, *Prop1* ulega ekspresji we wszystkich komórkach progenitorowych przysadki, jednak zachowana funkcja kortykotropów, a często także melantropów i częściowo gonadotropów u myszy z mutacją *Prop1* prowadzi do wniosku, że funkcja tych grup komórek jest w dużej mierze niezależna od czynnika *Prop1* [14]. Z kolei fakt, że u ludzi niedobór hormonów kontrolowanych z kolei przez czynnik *POU1F1* rozwija się stopniowo latami, sugeruje że ludzki czynnik *PROP1* jest nie tyle niezbędny do ekspresji genu *POU1F1*, co istotny w tworzeniu (prolifracja, migracja i różnicowanie) puli komórek progenitorowych, z których część, pod wpływem *POU1F1*, zaczyna specjalizować się w zakresie produkcji GH, PRL i TSH [13,17]. Pula tych komórek ulega wyczerpaniu w kolejnych latach życia pacjenta, co może tłumaczyć prawidłową czynność hormonalną przysadki u ludzi w pierwszych latach życia i stopniowo postępujący rozwój objawów WNP w latach kolejnych [14].

Obraz przysadki

Obraz radiologiczny, w innych niż mutacja *PROP1* przyczynach WNP, może ujawniać szereg nieprawidłowości samej przysadki (takich jak: przerwanie lejka czy ektopia tylnego płata) lub

struktur pozaprzysadkowych, w tym zaburzenia struktur przodomózgowia czy hipoplazję nerwów wzrokowych. Przysadka u pacjentów z mutacją *PROP1* ma wykształcone wszystkie struktury, tj. położony eutopowo płat przedni, płat tylny i lejek, jedynie wielkość może ją różnić od zdrowych osób [20]. Najczęściej mamy do czynienia z hipoplazją rdzawej hiperplazją jej gruczolowej części [3,23,24].

U płodów mysich rozwijający się gruczoł początkowo jest przerośnięty (14,5 dpz), następnie ulega hipoplazji jeszcze w okresie prenatalnym [9]. W rezultacie u myszy z mutacją *Prop1* nie spotyka się prawidłowej wielkości przysadki lub jej przerostu po okresie płodowym. Przysadka ludzka z tym defektem genetycznym najczęściej jest hipoplastyczna, jednak u części pacjentów, zwłaszcza młodych, ma prawidłowe wymiary lub jest znacznie przerośnięta [16]. Czasem ten przerost może przybierać cechy typowe dla makrogruczolaka, jak to miało miejsce u naszego pacjenta, lub sugerować inny proces rozrostowy, budząc niepokój klinicystów [25]. Obok makrogruczolaka obraz przerośniętej przysadki może przypominać czaszkogardlaka, torbiel kieszonki Rathkego, a nawet glejaka [23–25]. Modelowanie skrzyżowania nerwów wzrokowych, torbiele, czasem też zwapnienia, uwiarygodniają podejrzenie procesu rozrostowego do tego stopnia, że chorym zaleca się operacyjne usunięcie nieprawidłowej „masy”. W literaturze są przykłady takich pacjentów, u których dopiero po zabiegu potwierdzono mutację *PROP1* [24]. Wynik histopatologiczny usuniętej zmiany przypominał pozostałości pośredniego płata przysadki. Nie obserwowano cech atypii komórkowej ani struktur typowych dla gruczolaka [24]. Hiperplazja spotykana jest najczęściej w dzieciństwie lub wczesnej młodości. W pracy Obermannovej i wsp. przedstawiono dynamikę obrazu przysadki, gdzie po kilku miesiącach lub latach obserwowano spontaniczną inwolucję przerośniętego wcześniej gruczolu. Część chorych z hipoplazją przysadki prezentowała cechy zniszczenia siodła tureckiego, co pośrednio wskazywało na wcześniejszy jej przerost. U niewielkiej liczby młodych pacjentów obserwowano powiększanie się gruczolu o uprzednio prawidłowych wymiarach lub wahania jego wielkości w obie strony [19]. Podobną dynamikę zmian opisujemy u naszego pacjenta.

Prześciowe powiększenie przysadki u ludzi jest efektem rozrostu obszaru położonego pomiędzy przednim i tylnym płatem, prawdopodobnie wy-

wodzącego się z płata pośredniego, ale mechanizm odpowiedzialny za ten przerost pozostaje nieznanym. Na modelu mysim (mysz Ames) wskazywano, że czynnik *Prop1* reguluje migrację komórek progenitorowych z okolicy światła kieszonki Rathkego do rozwijającego się płata przedniego. W przypadku braku prawidłowo działającego *Prop1* komórki są niejako uwięzione w rejonie światła kieszonki (ang. *periluminal area*), powodując początkowo powiększenie obszaru z ich skupiskiem, a następnie apoptozę niezróżnicowanych komórek przysadki. Wraz z wiekiem dochodzi do spontanicznej inwolucji, co skutkuje ostateczną hipoplazją gruczolu, prowadząc nawet do objawów pustego siodła. Czasem jest to poprzedzone zjawiskiem zwiększania i zmniejszania się „masy” w obrębie siodła tureckiego, niekiedy też niszczeniem siodła [2,19,20]. U pacjentów z niedoborem czynnika *PROP1* opisywano dodatkowe odrębności w obrazie MRI przysadki, między innymi wskazywano na odmienną intensywność sygnału, jednakże nie wykazano korelacji między rozmiarem czy sygnałem przysadki a jej funkcją [18–20,24–26].

Zygmunt-Górska i wsp. przeprowadzili badanie histopatologiczne przysadek usuniętych dzieciom z potwierdzoną później mutacją *PROP1*. Wskazaniami do zabiegu były cechy procesu rozrostowego w badaniu obrazowym, takie jak zwapnienia, torbiele i modelowanie skrzyżowania nerwów wzrokowych. Ustalono wówczas, że strukturę przerośniętych przysadek tworzą głównie, typowe dla płata pośredniego, komórki nabłonka, formujące mikrotorbielki wypełnione koloidem, w jednej przysadce stwierdzono również elementy płata tylnego. Nie obserwowano atypii komórkowej ani nieprawidłowej aktywności proliferacyjnej, natomiast identyfikowano obecność wszystkich typów komórek wydzielających hormony, typowych dla pośredniego płata przysadki [24].

Niedoczynność przysadki

Mutacje inaktywujące *PROP1* są najczęstszą genetyczną przyczyną niedoczynności przysadki, szczególnie w naszej części Europy [18,19]. Zmiana w genie *PROP1*, stwierdzona u prezentowanego pacjenta (c.301_302delAG, znana również jako c.296delGA), obok innej c.150delA, może być traktowana jako mutacja założycielska. Typowe objawy tego defektu u ludzi to niedobór GH, TSH, PRL, gonadotropin (LH i FSH) a także, choć rzadziej i później, ACTH. Obraz kliniczny jest bardzo zróżnicowany nawet u blisko spokrewnionych pacjentów z tą samą mutacją *PROP1* [20].

Tabela IV. Praktyczne wnioski z potwierdzenia mutacji *PROP1* u pacjentów z niedoczynnością przysadki [14]

Table IV. Practical implications of positive test for *PROP1* mutation in CPHD patients [14]

1. Świadomość postępującej utraty funkcji przedniego płata przysadki z ewoluowaniem niedoborów hormonalnych najczęściej w określonym porządku (GH, ► TSH, ► FSH/LH, ► ACTH).
2. Konieczność długofalowej obserwacji pacjenta pod kątem stopniowego rozwoju niedoczynności kolejnych osi przysadkowych.
3. Diagnostyka ukierunkowana na rozwój kolejnych niedoborów hormonalnych, np. niedoczynności nadnerczy w kolejnych latach czy dekadach życia pacjenta.
4. Właściwa interpretacja „masy” w obrębie siodła tureckiego oraz znajomość zmian jej wymiarów w czasie (głównie u dzieci i młodzieży), obligująca do odstąpienia od ewentualnego leczenia zabiegowego, a także zastosowania substytucji rhGH we właściwym czasie

Somatotropowa niedoczynność przysadki (SNP), która jest najczęstszą endokrynopatią dotyczącą tego gruczołu, może być pierwszym objawem u pacjentów z mutacją *PROP1* [21,22,27]. Średni wiek rozpoznania niedoboru GH u tych chorych wynosi 6–8 lat, jednak wiek wystąpienia pierwszych symptomów, tempo wzrastania i pozycja centylowa mogą być bardzo zróżnicowane [4]. Niedoborowi wzrostu u tych dzieci towarzyszy wtórna niedoczynność tarczycy, która wyprzedza lub, częściej, ujawnia się wkrótce po rozpoznaniu SNP. Przeważnie oba te stany manifestują się we wczesnym dzieciństwie, wyjątkowo rzadko w okresie niemowlęcym [4,21]. U żadnego z pacjentów z omawianą mutacją nie obserwowano w okresie noworodkowym objawów typowych dla wrodzonego niedoboru hormonu wzrostu, tj. hipoglikemii, drgawek czy przedłużającej się żółtaczki [23]. Sporadycznie chorzy z prawidłowym wzrostem, jako jedyny początkowo objaw mutacji *PROP1*, manifestują niedobór TSH lub odwrotnie, pacjenci z SNP przez wiele lat mogą nie rozwinąć niedoczynności tarczycy. W sposób najbardziej różnorodny pod względem wieku chorych i obrazu klinicznego ujawnia się niedobór gonadotropin. Niektórzy chłopcy, jak przedstawiony w pracy, przy urodzeniu prezentują niedorozwój prącia czy wnętrostwo. Inni, z prawidłowo ukształtowanymi zewnętrznymi narządami płciowymi, nie rozpoczynają spontanicznego pokwitania płciowego lub, zaczynając je z opóźnieniem, zatrzymują się na pewnym etapie pokwitania [4,9,21]. Spontaniczne pokwitanie nie wyklucza mutacji *PROP1* [23]. Są pacjenci, którzy dojrzewają prawidłowo, a objawy niedoboru gonadotropin pojawiają się w okresie dorosłości [4,11]. Niedobór ACTH występuje u ok 50% pacjentów i objawia się najczęściej w 3–4 dekadzie życia, choć dyskretne objawy można

stwierdzić już u dzieci, jak u chłopca w naszej pracy. Niedobór poszczególnych hormonów przysadkowych u ludzi najczęściej rozwija się w następującej kolejności: GH (rozpoznanie średnio w wieku 6–8 lat), TSH (śr. 8–9 r.ż.), LH, FSH (nastolatki) i finalnie ACTH (3–4 dekada życia) [4,10,23]. Poziom prolaktyny może być prawidłowy lub obniżony. W obrazie klinicznym WNP w przebiegu mutacji *PROP1* nie stwierdza się nieprawidłowości morfologicznych ani zaburzeń funkcji części nerwowej przysadki, a w rezultacie niedoborów wazopresyny i oksytocyny.

Podsumowanie

Pacjenci z niedoczynnością przysadki do prawidłowego rozwoju i codziennej aktywności wymagają substytucji brakujących hormonów. Rekombinowany ludzki hormon wzrostu (rhGH) ma pewien szczególny status substancji, której stosowanie wymaga czujności onkologicznej [28,29]. O ile substytuowanie tyroksyny czy kortyzolu w WNP nie budzi kontrowersji, to włączenie rhGH, przy obecności nowotworopodobnej zmiany w przysadce, może powodować uzasadnione obawy prowadzące do odraczania leczenia do czasu wyjaśnienia charakteru „masy”. Czasem dynamika wielkości i obraz gruczołu, imitujące proces nowotworowy, prowadziły do decyzji o resekcji przerosniętej przysadki [24]. Obu sytuacjom, tj. opóźnieniu leczenia hormonem wzrostu jak i narażeniu dziecka na niepotrzebną operację i jej powikłania, można zapobiec poprzez znajomość obrazu klinicznego niektórych genetycznych przyczyn WNP, w tym omawianej tu mutacji *PROP1*. Potwierdzenie homozygotycznej mutacji inaktywującej gen *PROP1* w korelacji z obrazem klinicznym wyjaśnia cha-

rakter „masy” tak bardzo istotny dla decyzji lekarskich oraz, co nie mniej ważne, uspokaja pacjenta i jego opiekunów.

Rozważając wykonanie diagnostyki genetycznej, warto uwzględnić region geograficzny i pochodzenie etniczne pacjentów [30]. W Europie Środkowo-Wschodniej, ze względu na największą częstość występowania mutacji *PROP1*, badanie w tym kierunku należałoby zalecać częściej niż w innych regionach świata. Korzyści z badań genetycznych mogą odnieść nie tylko pacjenci z przeurośniętą przysadką. Szczególną grupę, u której trzeba je rozważyć, są osoby z rodzinną postacią SNP/WNP. Tu, w przypadku potwierdzenia muta-

cji, można wcześniej ukierunkować się na leczenie tych członków rodziny, u których cechy fenotypowe, mimo obecności defektu genetycznego, jeszcze nie w pełni się ujawniły [21]. Takim pacjentom łatwiej zaoferować odpowiednią terapię, nie czekając na rozwój pełnego obrazu klinicznego hipogonadyzmu lub też wyprzedzając wystąpienie przełomu nadnerczowego. Podsumowując, wiedza o mutacji *PROP1* u pacjenta z niedoczynnością przysadki daje cenne narzędzie lekarzowi, a wnioski z niej płynące zebrano w tabeli IV. Również pełna informacja dla pacjenta i jego opiekunów o istocie choroby może być czynnikiem warunkującym odpowiednią współpracę chorego w jego leczeniu.

Piśmiennictwo / References

1. Otto A.P., França M.M., Correa F.A. et al.: Frequent development of combined pituitary hormone deficiency in patients initially diagnosed as isolated growth hormone deficiency: a long term follow-up of patients from a single center. *Pituitary*. 2015 Aug;18(4):561-567.
2. Kelberman D., Turton J.P., Woods K.S. et al.: Molecular analysis of novel *PROP1* mutations associated with combined pituitary hormone deficiency (CPHD). *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009 Jan;70(1), 96-103.
3. Reynaud R., Gueydan M., Saveanu A. et al.: Genetic screening of combined pituitary hormone deficiency: experience in 195 patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006 Sep;91(9): 3329-3336.
4. Deladoëy J., Flück C., Büyükgözü A. et al.: "Hot spot" in the *PROP1* gene responsible for combined pituitary hormone deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999 May;84(5), 1645-1650.
5. Lemos M.C., Gomes L., Bastos M. et al.: *PROP1* gene analysis in Portuguese patients with combined pituitary hormone deficiency. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 2006 Oct;65(4), 479-485.
6. Zhu X., Gleiberman A.S., Rosenfeld M.G.: Molecular physiology of pituitary development: signaling and transcriptional networks. *Physiol. Rev.*, 2007 Jul;87(3), 933-963.
7. Giordano M.: Genetic causes of isolated and combined pituitary hormone deficiency. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2016 Dec;30(6), 679-691.
8. Ziemnicka K.: Wielohormonalna niedoczynność przysadki ujawniona w dzieciństwie : analiza udziału czynników genetycznych i autoimmunizacji w rozwoju i obrazie klinicznym choroby (Combined pituitary hormone deficiency: role of genetic factors and autoimmunization in pathogenesis and clinical picture of a disorder); Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego. Rozprawa habilitacyjna.oai:www.wbc.poznan.pl:106766
9. Kelberman D., Rizzoti K., Lovell-Badge R. et al.: Genetic regulation of pituitary gland development in human and mouse. *Endocr. Rev.*, 2009 Dec;30(7), 790-829.
10. Cheung L.Y., Davis S.W., Brinkmeier M.L. et al.: Regulation of pituitary stem cells by epithelial to mesenchymal transition events and signaling pathways. *Mol. Cell Endocrinol.*, 2017 Apr 15;445, 14-26.
11. Parks J.S., Brown M.R.: Transcription factors regulating pituitary development. *Growth Horm. IGF Res.*, 1999 Jun;9 Suppl. B:2-8, discussion 8-11. Review.
12. Castinetti F., Reynaud R., Quentien M.H. et al.: Combined pituitary hormone deficiency: current and future status. *J. Endocrinol. Invest.*, 2015 Jan;38(1), 1-12.
13. Davis S.W., Castinetti F., Carvalho L.R. et al.: Molecular mechanisms of pituitary organogenesis: In search of novel regulatory genes. *Mol Cell Endocrinol.*, 2010 Jul 8;323(1), 4-19.
14. Davis S.W., Keisler J.L., Pérez-Millán M.I. et al.: All Hormone-Producing Cell Types of the Pituitary Intermediate and Anterior Lobes Derive From *Prop1*-Expressing Progenitors. *Endocrinology*, 2016 Apr;157(4), 1385-1396.
15. Tenenbaum-Rakover Y., Sobrier M.L., Amselem S.: A novel *POU1F1* mutation (p.Thr168IlefsX7) associated with an early and severe form of combined pituitary hormone deficiency: functional analysis and follow-up from infancy to adulthood. *Clin. Endocrinol (Oxf)*, 2011 Aug;75(2,214-219).
16. Riepe F.G., Partsch C.J., Blankenstein O. et al.: Longitudinal imaging reveals pituitary enlargement preceding hypoplasia in two brothers with combined pituitary hormone deficiency attributable to *PROP1* mutation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001 Sep;86(9), 4353-4357.
17. Sugiyama Y., Ikeshita N., Shibahara H. et al.: A *PROP1*-binding factor, AES cloned by yeast two-hybrid assay represses *PROP1*-induced *Pit-1* gene expression. *Mol. Cell Endocrinol.*, 2013 Aug 25;376(1-2), 93-98.
18. Bertko E., Klammt J., Dusatkova P. et al.: Combined pituitary hormone deficiency due to gross deletions in the *POU1F1* (*PIT-1*) and *PROP1* genes. *Journal of Human Genetics.*, 2017;62(8), 755-762.
19. Obermannova B., Pfaeffle R., Zygmunt-Gorska A. et al.: Mutations and pituitary morphology in a series of 82 patients with *PROP1* gene defects. *Horm. Res. Paediatr.*, 2011;76(5), 348-354.
20. Ziemnicka K., Budny B., Drobnik K. et al.: Two coexisting heterozygous frameshift mutations in *PROP1* are responsible for a different phenotype of combined pituitary hormone deficiency. *J. Appl. Genet.*, 2016 Aug;57(3), 373-381.
21. Flück C., Deladoëy J., Rutishauser K. et al.: Phenotypic variability in familial combined pituitary hormone deficiency caused by a *PROP1* gene mutation resulting in the substitution of Arg->Cys at codon 120 (R120C). *J. Clin.*

- Endocrinol. Metab., 1998 Oct;83(10), 3727-3734.
22. Di Iorgi N., Morana G., Allegri A.E. et al.: Classical and non-classical causes of GH deficiency in the paediatric age. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2016 Dec;30(6), 705-736.
23. Mody S., Brown M.R., Parks J.S.: The spectrum of hypopituitarism caused by PROP1 mutations. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002 Sep;16(3), 421-431. Review.
24. Zygmunt-Górska A., Starzyk J., Adamek D. et al.: Pituitary enlargement in patients with PROP1 gene inactivating mutation represents cystic hyperplasia of the intermediate pituitary lobe. *Histopathology and over 10 years follow-up of two patients. J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2009 Jul;22(7), 653-660.
25. Akcay A., Ulucan K., Taskin N. et al.: Suprasellar mass mimicking a hypothalamic glioma in a patient with a complete PROP1 deletion. *Eur. J. Med. Genet.*, 2013 Aug;56(8), 445-451.
26. Voutetakis A., Argyropoulou M., Sertedaki A. et al.: Pituitary magnetic resonance imaging in 15 patients with Prop1 gene mutations: pituitary enlargement may originate from the intermediate lobe. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004 May;89(5), 2200-2206.
27. Lau E., Freitas P., Coutinho E. et al.: Familial combined pituitary hormone deficiency by a mutation in PROP1: 4 of 7 brothers affected. *Rev. Port. Endocrinol. Diabetes. Metab.*, 2016;11 (1), 41-44.
28. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *GH Research Society. J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000 Nov;85(11), 3990-3993.
29. Romer T.E., Walczak M., Lewiński A. oraz pozostali członkowie Zespołu Koordynacyjnego ds. Stosowania Hormonu wzrostu. Ogólnopolski program leczenia niedoboru wzrostu u dzieci i młodzieży w następstwie somatotropinowej niedoczynności przysadki, zespołu Turnera i przewlekłej niewydolności nerek, przez zastosowanie hormonu wzrostu ; (Opracowanie przygotowane dla potrzeb Ministerstwa Zdrowia) 2002 <http://bip.mz.gov.pl>.
30. Crisafulli G., Aversa T., Zirilli G. et al.: Congenital hypopituitarism: how to select the patients for genetic analyses. *Ital. J. Pediatr.*, 2018 Apr 6;44(1), 47.