

Cushing-szindrómát okozó macronodularis mellékvese-hyperplasia *ARMC5*-génmutáció következtében

Az első hazai eset

Hella Zoltán dr.¹ ■ Tőke Judit dr.² ■ Patócs Attila dr.³ ■ Varga Zsolt dr.⁴
Dabasi Gabriella dr.⁴ ■ Kovács Gábor László dr.⁵ ■ Tóth Miklós dr.²

¹Misszió Egészségügyi Központ, Endokrinológia szakrendelés, Veresegyház

²Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Endo-ERN Központ, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet és MTA Örökletes Daganatok Kutatócsoport, Budapest

⁴Semmelweis Egyetem, Orvosi Képző Klinika, Nukleáris Medicina Tanszék, Budapest

⁵Kistarcsai Flór Ferenc Kórház, I. Belgyógyászati Osztály, Kistarcsa

69 éves nőbetegünk kivizsgálása 2 év alatt bekövetkezett 20 kg testsúlygyarapodás miatt kezdődött. Anamnézisében kezelt hypertonia, hyperuricaemia, kétoldali cataractaműtét, mozgásszervi panaszok szerepeltek. Cukorbetegsége nem volt. A fizikális vizsgálat során visceralis típusú elhízást, proximális myopathiát, illetve atrophias, sérülékeny bőrt észleltünk, livid striát nem találtunk. A rövid, kis adagú és a hosszú, kis adagú dexametazon-suppressziós tesztek autonóm kortizol-túltermelést jeleztek (szérumkortizol: 172,6 és 153,2 nmol/l, normálérték: <50 nmol/l). Az alacsony ACTH-szint (<1,11 pmol/l, normáltartomány: 1,12–10,75 pmol/l) ACTH-independens hypercortisolismusra utalt. A hasi CT-vizsgálat mindkét mellékvese macronodularis jellegű megnagyobbodását írta le, a legnagyobb nodularis képlet jobb oldalon 23 × 20 mm, bal oldalon 24 × 30 mm nagyságú volt (natív sorozaton –33 ± 37 HU denzitásértékekkel). A ¹³¹I-koleszterinnel végzett mellékvesekéreg-szcintigráfia és SPECT/CT mindkét oldalon közel azonos intenzitású radiofarmakon-felvételt igazolt. A klinikai eredmények alapján ACTH-independens hypercortisolismussal társuló bilaterális macronodularis mellékvese-hyperplasiát véleményeztünk. A beteg perifériás vérmintájának célzott DNS-szekvenálása az *'armadillo repeat-containing 5'* (*ARMC5*-) gén új, c.1724del28 bp (g.31,476,067–31,476,094) heterozigóta mutációját igazolta. A beteg mindkét gyermekének genetikai szűrése megtörtént az *ARMC5*-mutáció irányában; a fiatalabb gyermekénél ugyanezt a mutációt igazoltuk. Az ismertett eset tudomásunk szerint az első, Magyarországon diagnosztizált, csírasejtes *ARMC5*-mutáció mellett észlelt ACTH-independens hypercortisolismussal társult primer bilaterális macronodularis mellékvese-hyperplasia, amely két egymást követő generációt is érintett.

Orv Hetil. 2023; 164(32): 1271–1277.

Kulcsszavak: primer bilaterális macronodularis mellékvese-hyperplasia, ACTH-independens hypercortisolismus, Cushing-szindróma, *'armadillo repeat-containing 5'* gén

Macronodular adrenal hyperplasia causing Cushing's syndrome due to *ARMC5* gene mutation

The first Hungarian case

Our 69-year-old female patient was investigated for a 20 kg weight gain over 2 years. The patient's medical history included hypertension, hyperuricemia, bilateral cataract surgery and musculoskeletal complaints. Diabetes mellitus was not found. Physical examination revealed abdominal obesity, proximal myopathy and atrophic, vulnerable skin. The „overnight”, low-dose and long, low-dose dexamethasone suppression tests indicated autonomous cortisol overproduction (plasma cortisol level: 172.6 and 153.2 nmol/L, cut-off: 50 nmol/L). The suppressed ACTH (<1.11 pmol/L, normal value: 1.12–10.75 pmol/L) suggested ACTH-independent hypercortisolism. Abdominal

*Az első és a második szerző egyenlő arányban vett részt a dolgozat elkészítésében.

CT described macronodular enlargement of both adrenals. The size of the largest nodule was 23 × 20 mm in the right, and 24 × 30 mm on the left side (with -33 ± 37 HU density values on native scans). The ^{131}I -cholesterol adrenal scintigraphy and SPECT/CT showed almost equally intensive radiopharmakon uptake on both sides. Based on the clinical results, bilateral macronodular adrenal hyperplasia associated with ACTH-independent hypercortisolism was diagnosed. Genomic DNA was obtained from the peripheral blood leukocytes. Targeted sequencing of 25 genes potentially involved in adrenal tumorigenesis revealed a new disease-causing *armadillo repeat-containing 5* (*ARMC5*) gene mutation (c.1724del28 bp, g.31,476,067–31,476,094). Because of the autosomal dominant inheritance of this genetic alteration, the patient's two children underwent genetic screening for the *ARMC5* mutation. The same mutation was found in the younger child of our patient. To the best of our knowledge, this is the first published Hungarian case of *ARMC5* mutation with bilateral macronodular adrenal hyperplasia and ACTH-independent Cushing's syndrome. The genetic alteration is present in two generations of the family of the index patient.

Keywords: primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia, ACTH-independent hypercortisolism, Cushing's syndrome, armadillo repeat-containing 5 gene

Hella Z, Tőke J, Patócs A, Varga Zs, Dabasi G, Kovács GL, Tóth M. [Macronodular adrenal hyperplasia causing Cushing's syndrome due to *ARMC5* gene mutation. The first Hungarian case]. *Orv Hetil.* 2023; 164(32): 1271–1277.

(Beérkezett: 2023. március 30.; elfogadva: 2023. április 27.)

Rövidítések

ACTH = (adrenocorticotropic hormone) adrenokortikotrop hormon; AIMAH = (ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia) ACTH-independens macronodularis mellékvese-hyperplasia; AMP = (adenosine monophosphate) adenosin-monofoszfát; *ARMC5* = armadillo repeat-containing 5 gén; AVP = arginin-vasopresszin; COVID-19 = (coronavirus disease 2019) koronavírus-betegség 2019; CT = (computed tomography) komputertomográfia; DEXA = (dual energy X-ray absorptiometry) kettős energiájú röntgensugár-elnyelődés mérése; DHEAS = dehidroepiandrosteron-szulfát; DNS = dezoxiribonukleinsav; GIP = gastricus inhibitoros polipeptid; HbA_{1c} = hemoglobin- A_{1c} ; hCG = (human chorionic gonadotropin) humán koriongonadotropin; HGMD = (Human Gene Mutation Database) Humán Génmutációs Adatbázis; HOMA-IR = (homeostatic model assessment of insulin resistance) homeosztatisz modell alapján becsült inzulinrezisztencia; HU = (Hounsfield unit) Hounsfield-egység; LH = luteinizáló hormon; LHRH = (luteinizing hormone-releasing hormone) luteinizáló hormont felszabadító hormon; MEN1 = multiplex endokrin neoplasia 1-es típusa; MRI = (magnetic resonance imaging) mágnesesrezonancia-képpalkotás; PBMAH = primer bilaterális macronodularis adrenal hyperplasia; PPNAD = primer pigmentált nodularis adrenocorticalis dysplasia; SPECT = (single-photon emission computed tomography) egyfoton-emissziós komputertomográfia; TRH = (thyrotropin-releasing hormone) tirotropinfelszabadító hormon; TSH = thyreoidestimuláló hormon

A mellékvese kortizoltermelő tumorai primer adrenal hyperplasiahoz vezetnek. Gyermekekben a Cushing-szindrómát okozó mellékvesetumorok gyakran malignus mellékvese-carcinomának bizonyulnak, az adrenocorticalis adenoma rendkívül ritka [1].

Felnőttkorban a kortizoltermelő benignus mellékvesekéreg-tumorok közül az egyoldali adenoma a leggyakoribb eltérés, az esetek 10–15%-ában azonban kétoldali

mellékvese-betegség áll a jellegzetes klinikai szindróma hátterében. A kétoldali formák közé tartoznak a bilaterális adenomák, a primer bilaterális macronodularis adrenal hyperplasia (PBMAH; korábbi elnevezés szerint ACTH-independens macronodularis adrenal hyperplasia: AIMAH) és a primer pigmentált nodularis adrenocorticalis dysplasia (PPNAD). A kortizoltermelő mellékvesekéreg-carcinoma rendszerint egyoldali, a gyorsan progrediáló, rossz prognózisú betegség rendszerint súlyos endogén hypercortisolismust okoz.

Kétoldali mellékvese-hyperplasia és hypercortisolismus társulását elsőként *Kirschner és mtsai* írták le 1964-ben [2]. Későbbi leírások megerősítették, hogy a PBMAH rendkívül ritka patológiai eltérés, az endogén Cushing-szindrómás esetek kevesebb mint 2%-át okozza [3]. Morfológiai szempontból a kórképet mindkét mellékvese nodularis megnagyobbodása jellemzi, amelyben a szorosan egymás mellett elhelyezkedő, önálló tok nélküli nodulusok átmérője 0,5–5,0 cm átmérőjű lehet. Hasonló morfológiai kép alakulhat ki a fokozott ACTH-termeléssel járó esetekben is, a PBMAH-ban azonban az endogén hypercortisolismus kezdettől fogva független a hypophysis által termelt ACTH-tól [4]. Az 'AIMAH' elnevezést néhány éve felváltotta a betegség makroszkópos megjelenésére utaló 'PBMAH' megnevezés. A betegség nevének megváltoztatását az indokolta, hogy kb. egy évtizede bizonyítottá vált, hogy a nodulusok szteroidtermelő sejtjei ACTH-t is szekretálnak, ami parakrin módon serkenti a kortizol termelését [5]. Ez azt jelenti, hogy bár a hypophysis ACTH-termelése a megnövekedett szérumszintű kortizol-koncentráció negatív visszacsatoló hatása miatt visszaszorul, a hypercortisolismus kialakulása valójában nem független az ACTH-tól. A hypercortisolismus tünetei jellemzően idősebb életkorban, 40–70 éves kor között jelentkeznek, néha ciklikus formában [5, 6].

A PBMAH etiológiája és patogenezise nem egységes, a nodularis hyperplasia kialakulásának elsődleges kiváltó tényezője egyelőre tisztázatlan. A betegség csatlakozhat genetikailag meghatározott tumorszindrómákhoz (MEN1-szindróma, familiaris adenomatosus polyposis, McCune–Albright-szindróma, örökletes leiomyomatosis és vesesejtes carcinoma szindróma), és előfordulhat önálló kórkép formájában is. Az utóbbi esetben a sejtmembránon olyan G-fehérjéhez kapcsolt eutopiás és ectopiás hormonreceptorok expresszálódhatnak, amelyek aktivációja a ciklikus AMP/proteinkináz-A jelátviteli útvonalon keresztül közvetlenül stimulálja a szteroidszintézist. Mindez a negatív visszacsatolástól „megszabadult” kortizol-túltermeléshez vezet. PBMAH-ban ezzel a mechanizmussal okoz endogén hypercortisolismust az arginin-vazopresszin (AVP), a gyomor inhibitoros polipeptid (GIP), a luteinizáló hormon (LH), a humán koriongonadotropin (hCG) hormon, a béta-adrenerg-receptoron ható catecholaminok, a szerotonin és az angiotenzin-II [7]. A különböző hormonreceptorok jelenlétének tesztelésére intravénás ACTH-, AVP-, TRH-, LHRH- és metoklopramidstimulációt lehet alkalmazni [8]. A betegségben elsőként a GIP receptoráról igazolták, hogy ectopiás receptorként a PBMAH-sejteken expresszálódik, ami GIP-indukált hypercortisolismust okozhat [9].

Fontos kiemelni, hogy a PBMAH nemritkán tünetmentesen, incidentálisan kerül felismerésre, mivel az érintetteknek csak egy részében alakul ki valódi Cushing-szindróma. Emiatt a betegség valódi gyakoriságát egyelőre nem ismerjük pontosan.

Az izolált PBMAH hátterében az *ARMC5* (*armadillo repeat-containing 5*) genetikai eltérései bizonyultak a leggyakoribbnak: a különböző tanulmányok 19,6–55%-osnak találták az *ARMC5*-gén csírasejtes mutációinak gyakoriságát, többnyire sporadikus esetekben [10–12]. *Assié és mtsai* 33 PBMAH-s, súlyos Cushing-szindróma miatt adrenalectomián átesett beteg közül 18 esetben (55%) igazolták az *ARMC5*-gén heterozigóta csírasejtes mutációját. Az eltávolított mellékvese-tumorszövetekben minden esetben igazolódott az *ARMC5*-gén egy második, szomatikus mutációja is, amely a tumorszuppresszor *ARMC5* biallélikus inaktivációjához vezetett [11]. Az *ARMC5*-génmutációhoz kapcsolódó mellékvese-betegség autoszomális domináns módon öröklődik, az egyenes ágú rokonok 50%-os valószínűséggel hordozzák a betegségkókozó mutációt.

Közleményünkben egy olyan, macronodularis mellékvese-hyperplasiás betegünk esetét ismertetjük, akinek a genetikai vizsgálata egy – Magyarországon eddig még nem diagnosztizált – örökletes *ARMC5* csírasejtes génmutációt igazolt.

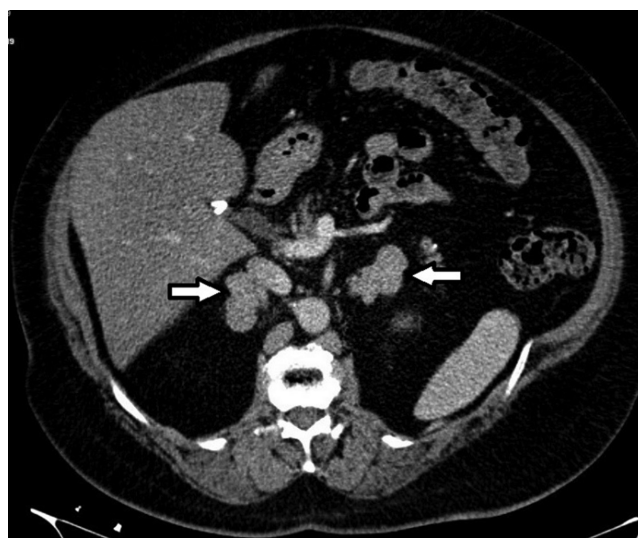
Esetismertetés

69 éves nőbetegünk fokozódó hízás, fáradékonyság és terhelhetőségsökkenés miatt kereste fel endokrinológiai szakrendelésünket. Kórelőzményében cholecystectomy,

inguinalis herniotomia, kétoldali szignifikáns (60%-os) arteria vertebralis stenosis szerepelt. 12 éve ismert hypertonia és évek óta ismert euthyreoid göbös golyva, illetve thoracalis és lumbalis discus hernia mellett 2 éve köszvény került felismerésre. Édesapja tüdőrákban hunyt el, édesanyját elmondása szerint Cushing-szindróma miatt kezelték, erről dokumentáció nem áll rendelkezésre. Betegünk mozgásszervi panaszai miatt 2019 júliusában gerinc-MRI készült, ezen mellékletként mindkét oldalon tömegesebb mellékveséket írtak le, de további kivizsgálás akkor nem történt.

A 157 cm magas hölgy terhességek előtti súlya 58 kg, 20 éve 82 kg, 2 éve 100 kg volt, első találkozásunk során 2020-ban 121 kg testsúlyt mértünk. Ekkor teljes dózisu bizoprolol, perindopril és indapamid kombinációja mellett is középsúlyos hypertoniát észleltünk (147/90 Hgmm). A fizikális vizsgálat során visceralis típusú elhízást, proximális myopathiát, atrophias, sérülékeny bőrt, szimmetrikus, ujjbenyomatot tartó lábszárödémát találtunk. Livid stria nem volt észlelhető.

Rutin laboratóriumi eredményei normális máj- és vesefunkciót tükröztek, HbA_{1c}-értéke és lipidértékei a normáltartományban voltak. Csontsűrűségméréssel (DEXA) normális ásványianyag-tartalmat mértünk (lumbalis gerinc, T-score: +3,1; bal combnyak, T-score: -0,4; teljes csípő, T-score: +1,1). A beteg kifejezett izompanaszokat nem jelzett, a kreatin-kináz szérumszintjében sem észleltünk emelkedést. Mellkasröntgen-vizsgálata körjelző eltérést nem írt le, a hasi ultrahang során mérsékelt hepatomegalia, diffúz májlaesio került leírásra. A hasi CT-vizsgálat mindkét oldalon a mellékvesék nodularis megnagyobbodását mutatta, a göbök átmérője 6–25 mm közötti volt. A kiszélesedett lateralis mellékveseszárakon mindkét oldalon 3-3 nagyobb nodulust észleltünk: jobb oldalon max. 23 × 20 mm, bal oldalon max.



1. ábra Kétoldali mellékvese-hyperplasia (nyilak) axiális síkú CT-felvétele vénás sorozaton
CT = komputertomográfia

24 × 30 mm méretűek voltak. A nodulusok egymással érintkeztek, nem volt közöttük éles határ. A natív CT-felvételeken denzitásuk -33 ± 37 HU volt (1. ábra).

A hormonvizsgálatok kissé szupprimált TSH- és normális perifériás pajzsmirigyhormonszintek mellett ACTH-independens hypercortisolismusra utaltak: alacsony ACTH-koncentráció mellett emelkedett éjjeli székortizol-koncentráció, „overnight” kis dózisu és 48

1. táblázat | Hormonvizsgálatok

Hormon	Eredmény	Referencia-tartomány	
TSH	(mIU/l)	0,121	0,350–4,940
Szabad T3	(pmol/l)	4,22	2,63–5,70
Szabad T4	(pmol/l)	12,45	9,00–23,20
Prolaktin	(ng/ml)	16,00	1,39–24,20
FSH	(U/l)	14,48	25,8–134,8
LH	(U/l)	10,01	7,7–58,5
Ösztadiol	(pg/mL)	45,0	<10–39,2
SHBG	(nmol/l)	40,6	18,0–114,0
Ösztoszteron	(ng/ml)	0,08	0,06–0,82
DHEAS	(μ mol/l)	0,34	0,25–6,68
ACTH	(pg/ml)	6,0	
Székortizol	(nmol/l)		
07:00-kor		229,6	220,0–690,0
23:00-kor		222,3	<136,0
„Overnight”, kis dózisu dxm-terhelés után ¹		172,6	<50
Hosszú, kis dózisu dxm-terhelés után ²		153,2	<50
Vizelettel ürített kortizol	(nmol/nap)	17,6 és 13,9	11,0–138,0
Oszteokalcin	(ng/ml)	15,0	20,0–48,0
β -Crosslaps	(pg/ml)	262	100,0–1008
25OH-D ₃ -vitamin	(ng/ml)	26,8	30,0–60,0
Székuminulin, éhomi	(μ U/ml)	20,76	2,60–24,9
C-peptid, éhomi	(ng/ml)	3,96	0,80–4,20
HOMA-IR		4,7	<4,0
Cukorterhelés	(mmol/l)		
Vércukor, 0 min		5,1	
Vércukor, 120 min		7,8	

ACTH = adrenokortikotrop hormon; DHEAS = dehidroepiandrosteron-szulfát; dxm = dexametazon; FSH = folliculusstimuláló hormon; HOMA-IR = homeosztatisz modell alapján becslt inzulinrezisztencia; LH = luteinizáló hormon; SHBG = nemihormon-kötő fehérje; TSH = thyreoidestimuláló hormon

¹24:00-kor szájon át bevett 1 mg dexametazon után másnap reggel székortizol-meghatározás

²08:00-tól 6 óránként szájon át bevett 0,5 mg dexametazon után (8 × 0,5 mg 48 óra alatt) másnap reggel székortizol-meghatározás

órás kis dózisu dexametazonterheléssel sem szupprimálható reggeli székortizol-koncentráció, alacsony székumoszteokalcin-koncentráció. A 24 órás gyűjtött vizelettel ürített szabad kortizol normális volt, a székortoszteron és a DHEAS koncentrációja a referenciatartományon belül volt. 75 gramm orális cukorterheléssel szénhidrátanyagcsere-zavar nem igazolódott, a HOMA-IR-érték enyhén emelkedett volt. Betegünk hormonvizsgálatainak eredményeit az 1. táblázatban foglaljuk össze.

A kortizoltútermelés oldaliságának felmérésére ¹³¹I-koleszterin-szcintigráfiát és SPECT/CT vizsgálatot végeztünk. A vizsgálat a mellékvesék területén jobb oldalon 23 × 20 mm-es, bal oldalon 24 × 30 mm-es területen intenzív, közel szimmetrikus radiofarmakon-felvélt mutatott.

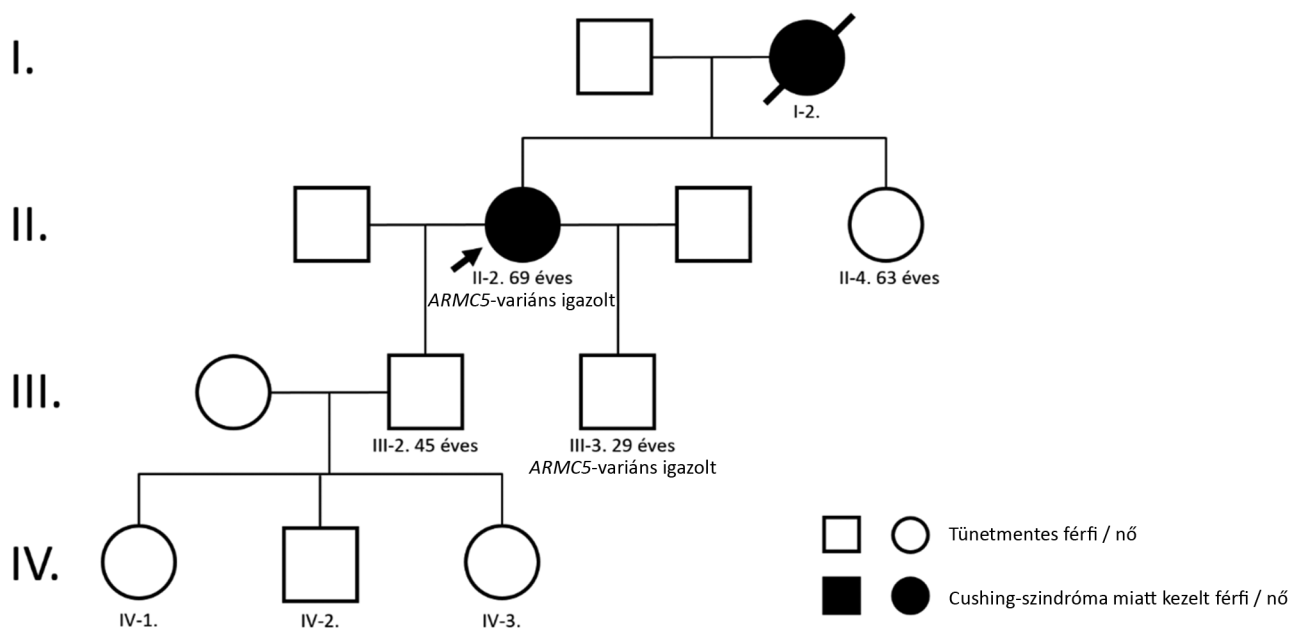
A beteg perifériás fehérvérsejtjeiből DNS-izolálást követően a mellékvese-daganatok háttérében álló leggyakoribb 25 gén célzott Sanger-szekvenálása történt Illumina MiSeq készüléken (Illumina, Inc., San Diego, CA, USA). A vizsgált gének a következők voltak: *ARMC5*, *ATP1A1*, *ATP2B3*, *CACNAID*, *CACNAIH*, *CYP11A1*, *CYP11B1*, *CYP11B2*, *CYP17A1*, *CYP21A2*, *NR0B1* (*DAXI*), *GNAS*, *HSD3B2*, *KCNJS*, *MC2R*, *MRAP*, *NR3C1*, *NR3C2*, *NR5A1*, *PDE11A*, *POR*, *PRKARIA*, *SRY*, *STAR*, *TP53*. A genetikai vizsgálattal az *ARMC5*-(NM_016953.3) génben heterozigóta c.1724del28 bp csírarsejtes mutációt azonosítottunk. A gén a 16-os kromoszóma p11.2-régiójában helyezkedik el. A 28 bázispár deletiója a gén 31,476,067–31,476,094 közötti szakaszát érintette.

A fenti kivizsgálás után, a terápiás döntést megelőzve, betegünk 2021 telén rövid, súlyos lefolyású COVID-19-fertőzés miatt elhunyt.

Örökletes kórkép alapos gyanúja miatt betegünk mindkét gyermekénél szűrő jelleggel hormon- és képalakító vizsgálatokat végeztünk. A vizsgálat idején 46 és 29 éves férfiak reggeli székortizolszintje rövid, kis dózisu dexametazonteszt során szupprimálhatónak bizonyult. A hasi CT mindkét esetben ép mellékveséket ábrázolt. Az *ARMC5*-gén célzott mutációanalízise az idősebbik fiúnál normális genotípust igazolt. A fiatalabb gyermek az édesanyjánál megtalált c.1724del28 bp csírarsejtes mutációt hordozza (2. ábra).

Megbeszélés

Az *ARMC5*-gén által kódolt protein működéséről ismereteink hiányosak, de az bizonyos, hogy tumorszuppresszori funkcióval bír: gátolja a sejtek túl gyors vagy kontrollálatlan növekedését és proliferációját. A gén csírarsejtes mutációjának és egy második, nodulus-specifikus szomatikus mutációnak a hatására kétoldali nodularis mellékvesekéreg-hyperplasia és kortizol-túlprodukción indul el – jellemzően 40 éves kor felett [13]. Betegünk kivizsgálása progresszív hízás miatt kezdődött. A hazai szakmai iránymutatásoknak megfelelően már a kivizsgálás



2. ábra | *ARMC5* genetikai eltérést hordozó, Cushing-szindrómás betegünk (nyíllal jelölve) négygenerációs családfája
 | *ARMC5* = armadillo repeat-containing 5 gén

lás elején sor került a Cushing-szindróma szűrővizsgálatainak elvégzésére a beteg jellegzetes klinikai tünetei miatt [14]. Az igazolt hypercortisolismus jelen esetben a beteg 60. életévét követően manifesztálódott. A betegséghez társuló hypercortisolismus késői életkorban történő kialakulására *Assié és mtsai* megfigyelései adnak magyarázatot. Az *ARMC5*-génmutációt hordozó mellékvesetumor-minták immunhisztokémiai analízise során a koleszterinoldallánc-hasító enzim (*CYP11A1*) alacsony expresszióját találták, amely vélhetően kevésbé hatékony szteroid-bioszintézist, következésképpen egyre kifejezettebb mellékvesekéreg-megnagyobbodást okoz. A genetikai eltérés következtében károsodott szteroid-bioszintézist ellensúlyozza, majd túlkompensálja az előbb-utóbb autonómmá váló hypercortisolismus [11]. Az eddigi ismeretek alapján, az ineffektív kortizol-bioszintézissel és az ezzel összefüggő, változatos mértékben emelkedett szteroidprekursor-koncentrációval magyarázható, hogy a vizelettel ürített szabadkortizol-mennyiség tömegspektrometriai meghatározással betegünkben normális volt. A jelenséget más szerzők is leírták [3, 15, 16]. Ez azt jelzi, hogy a Cushing-szindróma hagyományos kivizsgálási protokollja *ARMC5*-mutációhoz társuló PBMAH esetén körültekintéssel alkalmazható, a diagnózis elsősorban a nem szupprimálható reggeli szérumszékortizol regisztrálásán alapul [6, 17].

Espiard és mtsai 98, CT-vizsgálattal azonosított PBMAH-s beteg közül 24 esetben találtak *ARMC5* csírasejtes génmutációt. Körükben gyakoribb volt a kis ACTH-koncentrációval járó valódi Cushing-szindróma [6].

Az *ARMC5*-mutációkhoz társuló mellékvese-betegségekre vonatkozó ismereteinket jelentősen bővítette egy

nemrég közölt tanulmány, amelyben 12 európai endokrinológiai központ összesen 352, mellékvesetumoros betege *ARMC5* genetikai vizsgálatának eredményeit ismertették. 52 beteg (14,8%) esetében igazolódott *ARMC5* csírasejtes patogén mutáció, akiknél minden esetben kétoldali nodularis mellékvese-hyperplasiát és autonóm kortizol-túltermelést igazoltak. Ennek a két klinikai kritériumnak az együttes teljesülése 100% szenzitivitást mutatott az *ARMC5* patogén variánsának jelenlétére [18].

A túlzott glükokortikoidszekrécióval szinkron jelentkező mineralokortikoid- (például aldosteron) vagy androgén- (például tesztoszteron, DHEAS vagy androsztendion) túltermelést már korábban leírták kétoldali hyperplasia esetén [19, 20]. *Espiard és mtsai* tanulmánya alapján sem mineralokortikoid-, sem androgén-túlprodukciónak nem volt észlelhető *ARMC5*-mutáns betegekben. Következtetésük alapján az érintett betegekben a magas vérnyomás nem függött össze mineralokortikoid-túlprodukciónal [6]. Ennek ellentmond, hogy a primer hyperaldosteronismus és az *ARMC5*-mutáció kapcsolata is van irodalmi adat, illetve bilaterális MAH (macronodularis hyperplasia) esetén primer hyperaldosteronismus és Cushing-szindróma együttes jelenlétét is leírták [21, 22]. Betegünknel a renin-aldosteron-tengelyt nem vizsgáltuk, a plazmaandrogén-koncentrációk (DHEAS, ösztrosztoszteron) a normáltartományban voltak.

Az intracranialis meningeomák előfordulása is leírásra került a PBMAH-val összefüggésben, ami az *ARMC5* lehetséges szerepére utalhat más jóindulatú daganatok előfordulásában is [3, 15, 23]. *Alencar és mtsai* *ARMC5*-mutációval rendelkező betegek 43%-ában találtak intracranialis meningeomát [3]. Újabb Cushing-szindró-

mát okozó *ARMC5*-pozitív PBMAH esetén a többszörös meningeoma mellett primer hyperparathyreosisról is beszámoltak [24].

Betegünk *ARMC5*-gén c.1724del28 bp betegségokozó mutációja 2023 márciusában nem szerepelt a Human Gene Mutation Database (HGMD) (www.hgmd.cf.ac.uk), a ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>) vagy a Leiden Open Variation Database (<https://lovd.nl>), nyilvánosan adatbázisokban, tehát új mutációként értékeljük.

A beteg kezelésének tervezésekor egyoldali adrenalectomia mellett szteroidbioszintézis-gátló kezelés indítását mérlegeltük. Az irodalmi adatok alapján azonban *ARMC5*-mutáció ismeretében agresszívebb kezelési forma, a bilaterális adrenalectomia a preferált eljárás [12, 16, 17]. A tervezett műtetre a beteg COVID-19-fertőzés következtében történt elhalálása miatt nem került sor.

Napjainkban a PBMAH és Cushing-szindróma társulása esetén indokolt az *ARMC5*-génmutáció analízise [7]. Az *ARMC5*-génmutációt hordozó elsőfokú rokonok endokrinológiai kivizsgálása a betegség korai stádiumban történő diagnosztizálását eredményezheti, teljesítve az időben elvégzett terápiás beavatkozás legfontosabb feltételét.

Tudomásunk szerint betegünk az első, akinél Magyarországon *ARMC5*-génmutációt hordozó elsőfokú rokonok endokrinológiai kivizsgálása a betegség korai stádiumban történő diagnosztizálását eredményezheti. A mutációt a beteg egyik gyermeke hordozza – egyelőre a Cushing-szindróma manifesztációja nélkül. A kóros gént hordozó gyermek periodikus endokrinológiai kontrollját tervezzük.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: H. Z.: Irodalomkutatás, a kézirat megszövegezése. T. J.: A kézirat szövegezése, formai szerkesztése. H. Z., T. J., V. Zs., D. G., K. G. L., T. M.: A beteg ellátásában való részvétel. P. A.: Az *ARMC5*-gén mutációanalízisének elvégzése. T. M.: A kézirat koncepciójának kialakítása, szakmai véleményezése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Bukovszky B, Gács Z, Jenővári Z, et al. Pediatric adrenocortical adenoma presenting with Cushing's syndrome. [Cushing-szindrómát okozó gyermekkori mellékvesekéreg-adenoma.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 407–412. [Hungarian]
- [2] Kirschner MA, Powell RD Jr, Lipsett MB. Cushing's syndrome: nodular cortical hyperplasia of adrenal glands with clinical and pathological features suggesting adrenocortical tumor. *J Clin Endocrinol Metab.* 1964; 24: 947–955.
- [3] Alencar GA, Lerario AM, Nishi MY, et al. *ARMC5* mutations are a frequent cause of primary macronodular adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99: E1501–E1509.
- [4] Tóth M. Cushing's syndrome. In: Leövey A, Nagy E, Paragh G, et al. (eds.) Practical textbook of endocrine and metabolic disorders. [Cushing-szindróma. In: Leövey A, Nagy E, Paragh G, et al. (szerk.) *Az endokrin és anyagcsere-betegségek gyakorlati kézikönyve.*] Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2017; pp. 114–117.
- [5] Louiset E, Duparc C, Young J, et al. Intraadrenal corticotropin in bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *N Engl J Med.* 2013; 369: 2115–2125.
- [6] Espiard S, Drougat L, Libé R, et al. *ARMC5* mutations in a large cohort of primary macronodular adrenal hyperplasia: clinical and functional consequences. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: E926–E935.
- [7] Bouys L, Chiodini I, Arlt W, et al. Update on primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia (PBMAH). *Endocrine* 2021; 71: 595–603.
- [8] Bertagna X, Groussin L, Luton JP, et al. Aberrant receptor-mediated Cushing's syndrome. *Horm Res.* 2003; 59(Suppl 1): 99–103.
- [9] Hamet P, Laroche P, Franks DJ, et al. Cushing syndrome with food-dependent periodic hormonogenesis. *Clin Invest Med.* 1987; 10: 530–533.
- [10] Albiger NM, Regazzo D, Rubin B, et al. A multicenter experience on the prevalence of *ARMC5* mutations in patients with primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia: from genetic characterization to clinical phenotype. *Endocrine* 2017; 55: 959–968.
- [11] Assié G, Libé R, Espiard S, et al. *ARMC5* mutations in macronodular adrenal hyperplasia with Cushing's syndrome. *N Engl J Med.* 2013; 369: 2105–2114.
- [12] Faucz FR, Zilbermint M, Lodish MB, et al. Macronodular adrenal hyperplasia due to mutations in an armadillo repeat containing 5 (*ARMC5*) gene: a clinical and genetic investigation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99: E1113–E1119.
- [13] Correa R, Zilbermint M, Berthon A, et al. The *ARMC5* gene shows extensive genetic variance in primary macronodular adrenocortical hyperplasia. *Eur J Endocrinol.* 2015; 173: 435–440.
- [14] Rurik I, Apor P, Barna M, et al. Therapy and prevention of obesity: nutrition, physical activity and medical treatment. Recommendations of Hungarian professionals. [Az elhízás kezelése és megelőzése: táplálkozás, testmozgás, orvosi lehetőségek. Hazai szakmaközi ajánlás.] *Orv Hetil.* 2021; 162: 323–335. [Hungarian]
- [15] Elbelt U, Trovato A, Kloth M, et al. Molecular and clinical evidence for an *ARMC5* tumor syndrome: concurrent inactivating germline and somatic mutations are associated with both primary macronodular adrenal hyperplasia and meningioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: E119–E128.
- [16] Hsiao HP, Kirschner LS, Bourdeau I, et al. Clinical and genetic heterogeneity, overlap with other tumor syndromes, and atypical glucocorticoid hormone secretion in adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia compared with other adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 2930–2937.
- [17] Vassiliadi DA, Partsalaki E, Tsagarakis S. Approach to patients with bilateral adrenal incidentalomas. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2020; 27: 125–131.
- [18] Bouys L, Vaczlavik A, Jouinot A, et al. Identification of predictive criteria for pathogenic variants of primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia (PBMAH) gene *ARMC5* in 352 unselected patients. *Eur J Endocrinol.* 2022; 187: 123–134.
- [19] Hayashi Y, Takeda Y, Kaneko K, et al. A case of Cushing's syndrome due to ACTH-independent bilateral macronodular hy-

- perplasia associated with excessive secretion of mineralocorticoids. *Endocr J.* 1998; 45: 485–491.
- [20] Yamada Y, Sakaguchi K, Inoue T, et al. Preclinical Cushing's syndrome due to adrenocorticotropin-independent bilateral adrenocortical macronodular hyperplasia with concurrent excess of gluco- and mineralocorticoids. *Intern Med.* 1997; 36: 628–632.
- [21] Mulatero P, Schiavi F, Williams TA, et al. *ARMC5* mutation analysis in patients with primary aldosteronism and bilateral adrenal lesions. *J Hum Hypertens.* 2016; 30: 374–378.
- [22] Zilbermint M, Xekouki P, Faucz FR, et al. Primary aldosteronism and *ARMC5* variants. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: E900–E909.
- [23] Ferreira MJ, Pedro J, Salazar D, et al. *ARMC5* primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia associated with a meningioma: a family report. *Case Rep Endocrinol.* 2020; 2020: 8848151.
- [24] Mamedova EO, Vasilyev EV, Petrov VM, et al. Hereditary Cushing's syndrome caused by primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia due to *ARMC5* mutation with concomitant primary hyperparathyroidism: the first known case in Russia. *Probl Endokrinol (Mosk).* 2019; 65: 89–94.

(Tóth Miklós dr.,
Budapest, Korányi S. u. 2/A, 1083
e-mail: toth.miklos@med.semmelweis-univ.hu)

„*Quod est timendum decipit si neglegas.*”
(Póru járász, ha nem törődsz azzal, amitől félni kell.)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)