



ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΑΜΦΟΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗ ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΩΝ

*Ενδοκρινολογικό Τμήμα - Διαβητολογικό Κέντρο ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»
Παρουσίαση- σχολιασμός: **Ερωτόκριτος Ερωτοκρίτου**, Ειδικευόμενος
Διαφορική Διαγνωστική: **Μπαλωμενάκη Μαρία**, Ειδικευόμενη*



ΓΟΝΙΔΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

- ❖ Διενεργήθηκε ανοσοχρώση η οποία ήταν αρνητική για ACTH
- ❖ Βασιζόμενοι σε βιβλιογραφικές αναφορές για πιθανό γενετικό αίτιο της νόσου και λόγω της συνύπαρξης μηνιγγιωμάτων στον ασθενή μας εστάλη στοχευμένος γενετικός έλεγχος
- ❖ Ο ασθενής έφερε μετάλλαξη στο γονίδιο ARMC5



ΓΟΝΙΔΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

- Επρόκειτο για σημειακή μετάλλαξη (γουανίνη {G}σε κυτοσίνη {C} στο εξώνιο 4.)
- Η Arg στην θέση 593 μετατρέπεται σε Pro
- Αντίστοιχη παραλλαγή της συγκεκριμένης μετάλλαξης έχει αναφερθεί σε 2 ακόμα οικογένειες (Arg593Trp)
- Αποτελεί την **πρώτη επιβεβαιωμένη μετάλλαξη** του συγκεκριμένου γονιδίου στον ελληνικό πληθυσμό

Faucz et al 2014 Jun 99(6): E1113-9) & Gagliardi L J Clin Endocrinol Metab. 2014 Sep;99(9):E1784-92. doi: 10.1210/jc.2014-1265. Epub 2014 Jun 6.



ARMC5 Mutations in Macronodular Adrenal Hyperplasia with Cushing's Syndrome

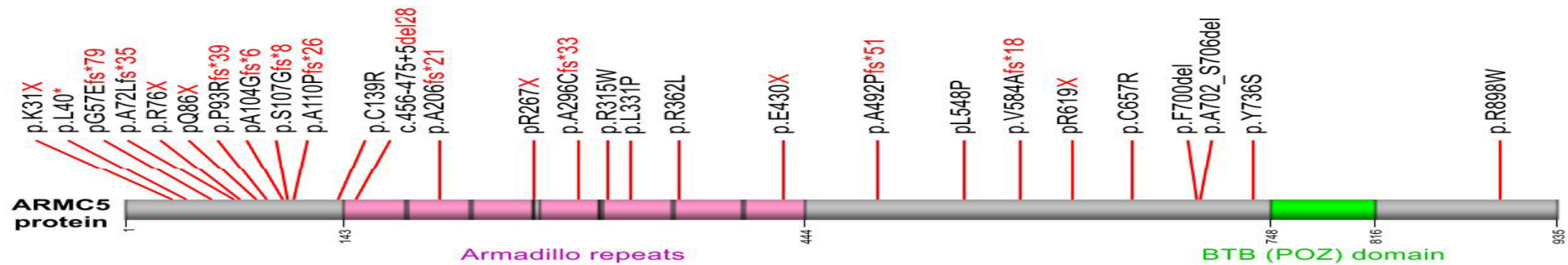
- ❖ Αναγνωρίστηκε το 2013 το γονίδιο ARMC5 που εδράζεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 16 (16p11.2)
- ❖ Σε μελέτη των Assie et al που δημοσιεύτηκε στο NEJM τον 11^ο /2013 μελετήθηκε μία σειρά 33 ασθενών που είχαν υποβληθεί σε χ/ο για αμφοτερόπλευρη υπερπλασία επινεφριδίων
- ❖ Απομονώθηκε DNA απο δείγματα λευκοκυττάρων (25) και απο 41 επινεφριδιακούς όζους



ARMC5

- ❖ Μεταλλάξεις του ARMC5 βρεθηκαν σε περισσότερο από 50% των ασθενών
- ❖ Η απενεργοποίηση του ARMC5 στην PBMAH ακολουθεί το μοντέλο των «δύο χτυπημάτων» (two hit model) ενός ογκοκατασταλτικού γονιδίου
- ❖ Οι ασθενείς με PBMAH παρουσιάζουν μια αδρανοποιητική γαμετική μετάλλαξη και επιπλέον δεύτερη σωματική μετάλλαξη που εντοπίζεται σε κάθε όζο

ARMC5 Mutations in macronodular Adrenal Hyperplasias



Germline mutation

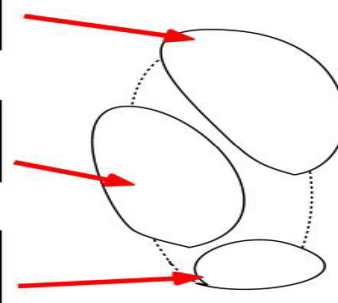
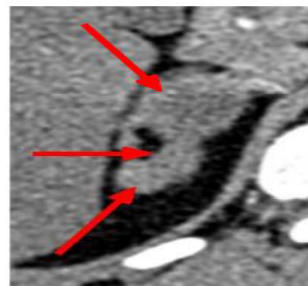
Somatic mutation

Tumor DNA

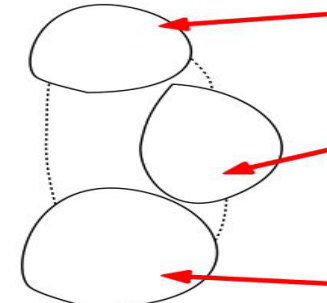
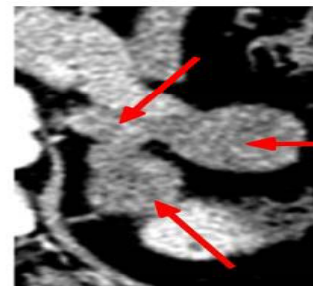
p.R267X
+
LOH

p.R267X
+
p.R619X

p.R267X
+
p.C139R



Right adrenal



Left adrenal

Tumor DNA

p.R267X
+
LOH

p.R267X
+
c.456-475+5del28

p.R267X
+
LOH

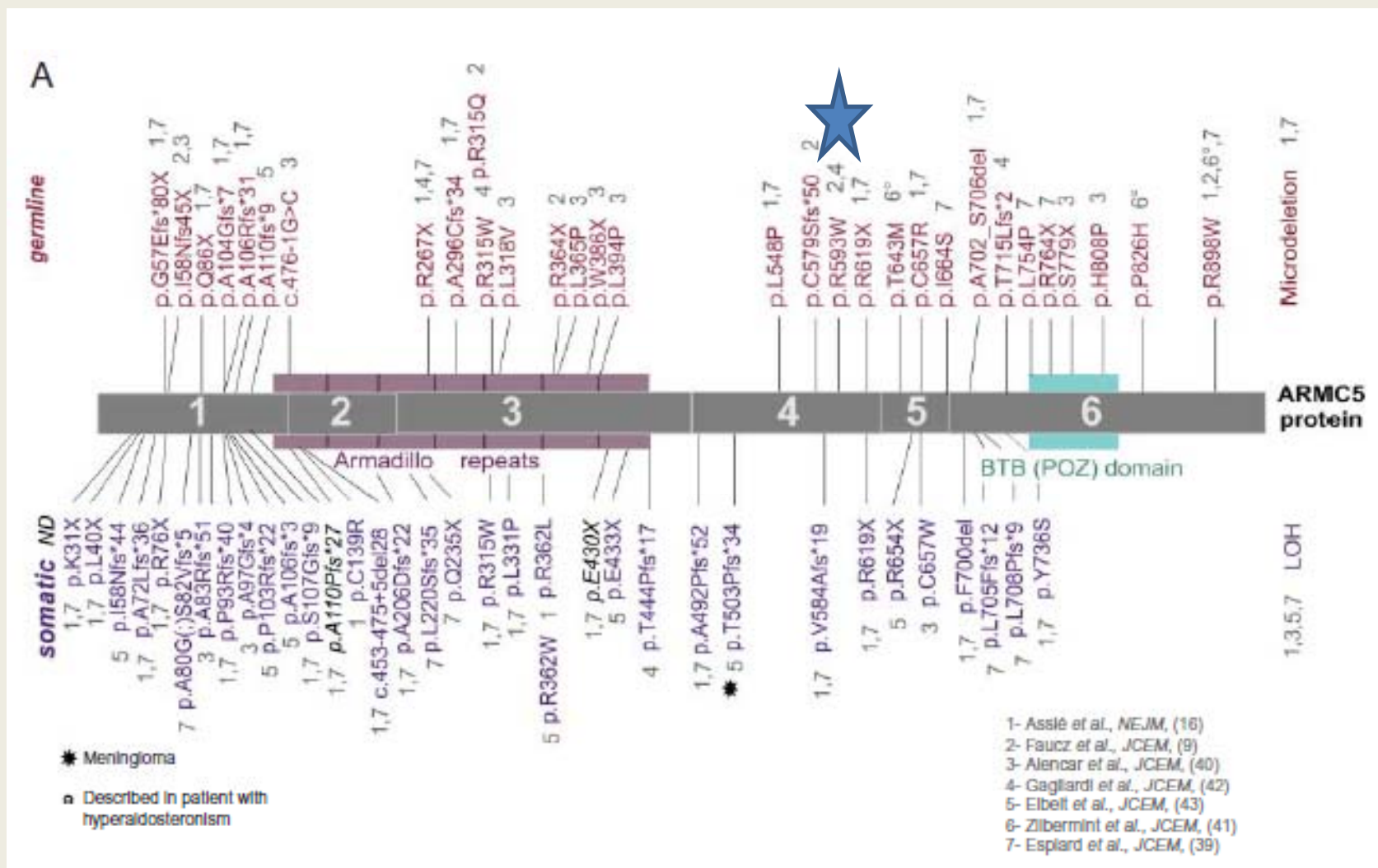


ARMC5

- ❖ Το ARMC5 κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη η οποία αλληλεπιδρά με πρωτεΐνες που ρυθμίζουν την απόπτωση και την στερεοειδογένεση (CYP17A1 CYP21A2)
- ❖ Ως αποτέλεσμα οι ασθενείς που φέρουν την μετάλλαξη εμφανίζουν 4 με 24 φορές μεγαλύτερα επινεφρίδια αλλά μειωμένη εκκριντική ικανότητα του κάθε επινεφριδιακού κυττάρου
- ❖ Παρά την μειωμένη εκκριντική ικανότητα έχουμε υπερέκκριση κορτιζόλης λόγω της αυξημένης επινεφριδιακής μάζας
- ❖ Το φαινόμενο εξηγεί γιατί κλινική μορφή συνδρόμου Cushing έχουμε μόνο σε ασθενείς με πολύ μεγάλους όζους επινεφριδίων καθώς και γιατί συχνά η ασθένεια έχει ήπια πορεία



Μέχρι τώρα έχουν περιγραφεί 29 γαμετικές και 32 σωματικές παθογενετικές μεταλλάξεις του γονιδίου





ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ

- ❖ Παρουσιάσαμε τον 1^ο Έλληνα ασθενή που διαγνώστηκε με μετάλλαξη του γονιδίου ARMC5
- ❖ Ο γενετικός έλεγχος για το γονίδιο θα βοηθήσει στην εύρεση συγγενικών προσώπων με την μετάλλαξη και κίνδυνο για ανάπτυξη σ.Cushing
- ❖ Έτσι θα μπορούσαμε να βοηθηθούμε στην πρωιμότερη διάγνωση της νόσου και την βελτίωση των μακροχρόνιων επιπτώσεων της υπερκορτιζολαιμίας

ΣΑΣ ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ



ΚΑΛΑ ΧΡΙΣΤΟΥΓΕΝΝΑ

