

1. Τμήμα Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού - Διαβητολογικό Κέντρο, Γ.Ν.Α. Κοργιαλένιο- Μπενάκειο Ε.Ε.Σ.

2. Γ΄ Χειρουργική Κλινική, ΠΓΝ «Αττικόν» 3. Νευροχειρουργική Κλινική, ΓΝΝ «Άγιος Παντελεήμων»

4. Ιατρική Ακριβείας και Ανθρώπινη Γενετική, IMBB, FORTH, Ηράκλειο, Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας και Ανάπτυξης του Παιδιού, Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας, Βηθέσδα, Μέριλαντ, ΗΠΑ, Νοσοκομείο Ερρίκος Ντυνάν, Τμήμα Γενετικής, Αθήνα

## Εισαγωγή

- Το ARMC5 γονίδιο (Armadillo-containing repeat protein 5 gene) είναι ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο που εκφράζεται σε διάφορους ανθρώπινους ιστούς.
- Οι αδρανοποιητικές μεταλλάξεις (γαμετικές & σωματικές) αυτού ενέχονται στην παθογένεση της πρωτοπαθούς αμφοτερόπλευρης μακροζώδη υπερπλασία του φλοιού των επινεφριδίων (ΠΑΜΥΕ). Ανευρίσκονται πολύ συχνά στην οικογενή μορφή της ΠΑΜΥΕ και λιγότερο στην σποραδική μορφή.
- Οι μεταλλάξεις του ARMC5 σχετίζονται με πιο σοβαρό σύνδρομο Cushing, μηνιγγιώματα και διαταραχή της ανοσολογικής απόκρισης των Τ-λεμφοκυττάρων.
- Ωστόσο, ο ρόλος των μεταλλάξεων του ARMC5 στην παθογένεση των ετερόπλευρων αδενωμάτων του φλοιού των επινεφριδίων δεν έχει διερευνηθεί επαρκώς.

## Παρουσίαση περιστατικού

- Γυναίκα 61 ετών παραπέμφθηκε στα εξωτερικά ιατρεία λόγω τυχαίωματος αριστερού επινεφριδίου σε αξονική τομογραφία κοιλίας (διενεργηθείσα λόγω κοιλιακού άλγους) και αυξημένο σήμα της υπόφυσης (SUVmax 8,3) και πρόσληψη του αριστερού επινεφριδίου, όμοια του ήπατος, σε PET/CT 18F-FDG.

## Παρουσίαση περιστατικού (συνέχεια)

- Τον τελευταίο χρόνο παρουσίασε προοδευτικά επιδεινούμενη κόπωση, αδυναμία, κεφαλαλγία, κατάθλιψη και απορρύθμιση της αρτηριακής πίεσης υπό την τακτική της αγωγή, οπότε ετέθη σε τριπλή αντιυπερτασική αγωγή.
- Η αξονική τομογραφία επινεφριδίων αποκάλυψε ανομοιογενή βλάβη αριστερού επινεφριδίου, 5,3 X 4,5cm, με χαμηλό ποσοστό έκπλυσης (απόλυτο 27,8%, σχετικό 20,4%) (εικόνα 1).
- Η μαγνητική τομογραφία υπόφυσης ανέδειξε υποφυσιακή και άλλες δύο ενδοκράνιες βλάβες ως επί μηνιγγιωμάτων (εικόνα 2).
- Ο ορμονικός έλεγχος ανέδειξε πλήρη ορμονική επάρκεια της υπόφυσης και ηπία αυτόνομη, μη-εξαρτώμενη από την ACTH, υπερκορτιζολαιμία (πίνακας 1).
- Η ασθενής υποβλήθηκε αρχικά σε αριστερή επινεφριδεκτομή και εν συνεχεία σε εκτομή του όγκου της υπόφυσης.
- Η ιστολογική έκθεση ήταν συμβατή με αδένωμα φλοιού επινεφριδίου (max 6cm, Ki 67 <1%, Weis score 0) και μηνιγγίωμα, αντίστοιχα.
- Ο γενετικός έλεγχος αποκάλυψε μια σπάνια γαμετική μετάλλαξη του ARMC5 [c.2192C>G (p.Pro731Arg, P731R), ετεροζυγωτία].

## Παρουσίαση περιστατικού (συνέχεια)

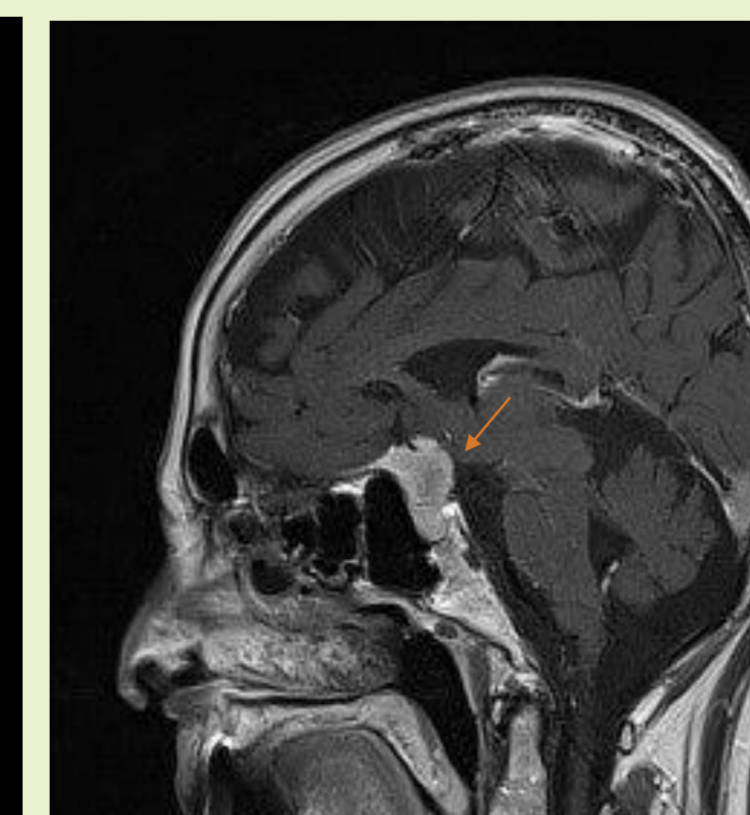
- Μετεγχειρητικά, η ασθενής βρίσκεται υπό θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με υδροκορτιζόνη και λεβοθυροξίνη, αντι-οστεοπορωτική αγωγή με inj Denosumab και αποκλιμακούμενη αντιυπερτασική αγωγή με ολμεσαρτάνη.
- Εκκρεμεί ο έλεγχος για σωματικές μεταλλάξεις στα χειρουργικά παρασκευάσματα επινεφριδιακού και υποφυσιακού ιστού και ο γενετικός έλεγχος των μελών της οικογένειας.

ACTH	9,0 - 52,0	pg/ml	4
F ορού	6,0 - 20,0	μg/dl	23
F σιέλου	<0,37	μg/dl	0,71
LDDST F		μg/dl	4,17

Πίνακας 1 Έλεγχος γλυκοκορτικοειδών



Εικόνα 1. Αξονική τομογραφία επινεφριδίων



Εικόνα 2. Μαγνητική τομογραφία υπόφυσης

## Συζήτηση

- Αυτή είναι μια σπάνια περίπτωση ασθενούς με μετάλλαξη ARMC5 που παρουσίασε σύνδρομο Cushing, λόγω ετερόπλευρου αδενώματος επινεφριδίου, και μηνιγγιώματα υπόφυσης και εγκεφάλου.
- Αν και η σχέση μεταξύ των μεταλλάξεων ARMC5 και της ΠΑΜΥΕ έχει τεκμηριωθεί, οι μεταλλάξεις ARMC5 θεωρούνται πολύ σπάνιες στα αδενώματα των επινεφριδίων.
- Από την άλλη πλευρά, ασθενείς με μηνιγγιώματα παρουσίασαν υψηλότερο επιπολασμό επινεφριδιακών αδενωμάτων, σε μια πρόσφατη μελέτη.
- Κατ' επέκταση, ο γενετικός έλεγχος για μεταλλάξεις του ARMC5 και η συμβουλευτική στην οικογένεια θα μπορούσε να επεκταθεί και στις περιπτώσεις ασθενών που παρουσιάζουν αδένωμα επινεφριδίων και μηνιγγιώματα, ιδίως εάν υπάρχει υπερκορτιζολαιμία.
- Χρειάζεται περαιτέρω έρευνα για να διευκρινιστεί η σχέση μεταξύ μηνιγγιωμάτων, επινεφριδιακών αδενωμάτων και μεταλλάξεων ARMC5.

## Βιβλιογραφία

- Stratakis CA, Berthon A. Molecular mechanisms of ARMC5 mutations in adrenal pathophysiology. doi: 10.1016/j.coemr.2019.07.010
- Di Filippo L et al. High prevalence of adrenal cortical adenomas in patients with cerebral meningiomas. doi: 10.1007/s40618-022-01935-y