

Genetické pozadie nádorov kôry nadobličiek – aktuálny

A. Kreze jr.¹, P. Vaňuga², M. Pura²

¹ II. interní oddělení FN Na Bulovce Praha, přednosta prim. MUDr. Jiří Koskuba

² Endokrinologické oddelenie Národného endokrinologického a diabetologického ústavu Ľubochňa, Slovenská republika, prednosta prim. MUDr. Peter Vaňuga, PhD.

Súhrn: V práci je podaný prehľad aktuálnych poznatkov týkajúcich sa problematiky genetického pozadia nádorov kôry nadobličiek manifestovaných v rámci vrodených a/alebo familiálnych syndrómov, ako aj špecifickým formám sporadických nádorov adrenokortexu vznikajúcich v dôsledku aberantnej expzie receptorov viazaných s G-proteínmi.

Kľúčové slová: nadoblička – nádor – genetika – gény – syndróm

Genetic background of adrenal cortex tumours – news

Summary: This review has summarized the current knowledge of the genetic background of tumors originating from adrenocortical tissue, manifested as a part of inherited or familial syndromes, as well as specific forms of sporadic tumors caused by aberrant expression of G-protein coupled receptors.

Key words: adrenal gland – tumor – genetics – genes – syndrome

V poslednom čase došlo k výraznému rozšíreniu poznatkov týkajúcich sa adrenokortikálnych nádorov. Nasledujúci text sa venuje genetickému pozadiu nádorov kôry nadobličiek manifestovaných v rámci vrodených a/alebo familiálnych syndrómov, ako aj špecifickým formám sporadických nádorov adrenokortexu vznikajúcich v dôsledku aberantnej expzie receptorov viazaných s G-proteínmi.

Syndrómy s výskytom nádorov a familiárne formy nádorov

Mnohopočetná endokrinná neoplázia typ 1 (MEN1)

Syndróm MEN1 je autozomálne dominantným ochorením s výskytom nádorov endokrinných a neendokrinných orgánov. Štandardným klinickým kritériom pre diagnózu MEN1 u pacienta je výskyt nádorov v dvoch z troch najviac postihovaných endokrinných tkanív (paratyreoidea, duodenopancreas a adenohypofýza) [1]. Familiárny MEN1 klinicky definuje proband s MEN1 a minimálne jeden prvostupňový príbuzný s nádorom v minimálnej jednej z vyššie uvedených troch lokalizácií. Nádory nadobličiek sú prítomné u približne 1/3 pacientov MEN1 [2]. Väčšinou ide o hormonálne inaktívne benígne adrenokortikálne adenómy, zriedkavo prípady periférneho hyperkortizolizmu a primárneho aldosteronizmu, boli však popísané aj prípady pacientov s unilaterálnym feochromocytómom [2,3]. Germinatívne mutácie *MEN1* génu, ktorý má funkciu tumor-supresorového génu, sa podarilo identifikovať iba u 70 % u pacientov s familiárnym MEN1 a ešte v menšom prípade u pacientov so sporadickým MEN1 [4].

Mnohopočetná endokrinná neoplázia typ 4 (MEN4)
V roku 2006 a následne o rok neskôr boli publikované prvé 2 prípady rodín s fenotypom pripomínajúcim MEN1 syndróm, u ktorých boli ako podklad

ochorenia identifikované inaktivačné mutácie génu proteínu p27^{Kip1} [5,6]. Proteín p27^{Kip1} patrí do skupiny inhibítorov cyklín-dependentných kináz (CDKI) [5]. Výsledkom nedávnej štúdie, prevedenej u pacientov s fenotypom MEN1 bez ozrejmenej mutácie génu *MEN1*, bola identifikácia germinatívnych mutácií génov *CDKi** kódujúcich proteíny p15, p18, p21 a p27 [7]. Kým na zvieracom modeli sa mutácie p27 spájajú so zmiešaným fenotypom MEN1 a MEN2 syndrómu (tzv. MENX) [5,8], doteraz identifikovaní pacienti s mutáciami *CDKi* nemali nádory charakteristické pre MEN2, vychádzajúce z C buniek alebo chromafinných buniek [5,9]. Germinatívne mutácie *CDKi* tvoria malú, avšak nezanedbateľnú frakciu prípadov s fenotypom syndrómu MEN1. Zdá sa, že genetický skrining u pacientov s MEN1 negatívnych na prítomnosť mutácií v géne *MEN1* bude treba v budúcnosti rozšíriť o vyšetrenie génov *CDKi* [10].

* Skratka *CDKi* súhrnne zastrešuje gény všetkých siedmych známych CDKI, t.j. gén *CDKN2A* (kódujúci proteín p16^{Ink4a}), *CDKN2B* (p15^{Ink4b}), *CDKN2C* (p18^{Ink4c}), *CDKN2D* (p19^{Ink4d}), *CDKN1A* (p21^{Cip1}), *CDKN1B* (p27^{Kip1}) a *CDKN1C* (p57^{Kip2}).

Tab. 1. Syndrómy s výskytom nádorov kôry nadobličiek.

Skratka syndrómu	Typ dedičnosti	Klinický fenotyp
BWS	AR	omfalokéla, makroglosia, makrozómia, hemihypertrofia, embryonálne nádory (Wilmsov nádor, neuroblastóm, hepatoblastóm), ACT
Carneyho triáda	?	mnohopočetné PGL, GIST, pľúcne chondrómy, ACT, unilaterálne alebo bilaterálne ACA, leiomyómy pažeráka
CAH	AR	hyperplázia adrenokortexu, ACA, virilizácia externých genitálií u žien, hypokorticismus, predčasná puberta u oboch pohlaví
CNC	AD	PPNAD, STH- a PRL-produkujúce adenómy hypofýzy, nádory štítnej žľazy, testikulárne nádory (LCCSCT), ovariálne cysty, lentiginóza, myxómy srdca, myxómy kože a slizníc, psammomatózne melanotický schwannóm, mnohopočetné modré névy, duktálny adenóm prsníka, osteochondromyxóm
CSS	AD	PGL a GIST, vzácne ACT (ACA/AIMAH)
FAP	AD	mnohopočetné adenomatózne polypy a karcinómy kolorekta, periampulárny karcinóm, nádory štítnej žľazy, hepatoblastóm, vzácne ACC, ACA, mnohopočetné alebo bilaterálne ACA, kongenitálna hypertrofia pigmentového epitelu sietnice (CHRPE)
FHA I	AD	difúzna alebo nikrodulárna hyperplázia adrenokortexu, ACA, arteriálna hypertenzia v mladom veku s dobrou klinickou odpoveďou na dexametazon, častejšia tvorba aneuryziem mozgových tepien s rizikom cievných príhod
FHA II	AD	hyperplázia adrenokortexu, ACA, arteriálna hypertenzia (minimálne u dvoch členov rodiny)
FHA III	AD	výrazné zväčšenie nadobličiek, a difúzna hyperplázia zona fasciculata, atrofia zona glomerulosa, bez nodulárnej prestavby
HLRCS	AD	benígne leiomyómy pokožky a maternice, papilárny karcinóm obličky, leiomyosarkóm maternice, BMAH
LFS	AD	sarkómy mäkkých tkanív, osteosarkóm, nádory mozgu, ACC, premenopauzálny karcinóm prsníka, bronchoalveolárny karcinóm pľúc, leukémia
MAS	-	polyostotická fibrózna dysplázia, café-au-lait škvrny, predčasná puberta, hyperfunkcia endokrinných žliaz (štítka žľaza, nadobličky, hypofýza), AIMAH
MEN 1	AD	nádory hypofýzy, prištítnych teliesok, enteropankreatické NET, hyperplázia adrenokortexu, ACA, vzácne ACC a FEO, submukózne lipómy, angiofibrómy
MEN 4	AD	nádory hypofýzy, prištítnych teliesok, renálny angiomyolipóm, karcinóm semenníkov, na zvieracom modeli aj bilaterálna hyperplázia drene nadobličiek/bilaterálne FEO

ACA – adrenokortikálny adenóm, ACC – adrenokortikálny karcinóm, ACT – adrenokortikálny tumor, AD – autozomálne dominantný, AR – autozomálne recesívny, AIMAH – ACTH-independentná makronodulárna adrenálna hyperplázia (ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia), BMAH – bilaterálna makroadenomatózna hyperplázia (bilateral macroadematous hyperplasia), BWS – Beckwith-Wiedemannov syndróm, CAH – kongenitálna adrenálna hyperplázia, CHRPE – kongenitálna hypertrofia pigmentového epitelu sietnice (congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium), CNC – Carneyho komplex, CSS – Carney-Stratakisov syndróm (dyáda), FAP – familiárna adenomatózna polypóza, FEO – feochromocytóm – FHA I – familiárny hyperaldosteronizmus typ I, FHA II – familiárny hyperaldosteronizmus typ II, FHA III – familiárny hyperaldosteronizmus typ III, GIST – gastrointestinálny stromálny tumor, HLRCS – syndróm hereditárnej leiomyomatózy a karcinómu obličiek (hereditary leiomyomatosis and renal cancer syndrome), LFS – Li-Fraumeniho syndróm, LCCST – veľkobunkový kalcifikujúci nádor zo Sertolliho buniek (large-cell calcifying Sertoli cell tumor), MAS – McCune-Albrightov syndróm, MEN 1 – syndróm mnohopočetnej endokrinnnej neoplázie typu 1, MEN 4 – syndróm mnohopočetnej endokrinnnej neoplázie typu 4, NET – neuroendokrinný tumor, PGL – paraganglióm, PPNAD – primárna pigmentovaná adrenálna nodulárna choroba (primary pigmented nodular adrenal disease), PRL – prolaktín, STH – somatotropný hormón

Carneyho komplex

Carneyho komplex (CNC), synonymum LAMB syndróm (lentiginess, atrial myxoma, mucocutaneous myxoma, blue nevi), resp. NAME syndróm (nevi, atrial myxoma, myxoid neurofibroma, ephelide) je zriedkavé autozomálne dominantné ochorenie, popísané v roku 1985 ako kombinácia myxómov, bodkovitej pig-

mentácie a endokrinnnej hyperfunkcie [11]. Doteraz bolo popísaných menej ako 700 prípadov pacientov s CNC. Ochorenie postihuje viaceré orgány a jeho manifestácia je veľmi variabilná (tab. 1). Za patognomický pre sporadický prípad CNC sa pokladá súčasný výskyt minimálne 2 klinických príznakov uvedených v tab. 1, pre familiárnu formu CNC dôkaz aspoň 1 z nich a prí-

tomnosť ochorenia u prvostupňového príbuzného [12]. Najčastejším príznakom vedúcim k diagnóze CNC sú intrakardiálne a extrakardiálne myxómy.

McCune-Albrightov syndróm

Geneticky ide o nededičné ochorenie s aktivačnou mutáciou génu *GNAS1*, ktorý kóduje α -podjednotku stimu-

Tab. 2. Formy ACTH-independentného hyperkortizolizmu. Upravené podľa [15,16].

Adrenokortikálne lézie	Epidemiológia	Histopatológia	Syndróm	Postihnutý proteín, gén alebo lokus
Benígne				
bežný adenóm	všetky vekové kategórie	adenóm z buniek zóna fasciculata	MEN1, FAP, MAS, HLRCS, CNC, Carneyho triáda a iné	menín, APC, GNAS, PP-KAR1A, INHA, TP53, FH, aberantné GPCRs, 2p16, 9q34 a iné
Makronodulárne hyperplázie (viacpočetné uzly, väčšina > 1 cm)				
BMAH (MMAD typ 1)	5.–6. dekáda, vzácné mladí dospelí a stredný vek	oddelené adenómy (zvyčajne 2 alebo 3), s internodulárnou atrofiou	izolovane, MEN1, FAP, MAS, HLRCS, CSS, Carneyho triáda	menín, APC, GNAS, FH, SDHx, aberantné GPCRs a iné
c-BMAH	kojenci a veľmi malé deti	ako pri BMAH; bilaterálne makroadenómy, občas mikroadenomatóza	MAS	GNAS
AIMAH (MMAD typ 2)	5.–6. dekáda, vzácné mladí dospelí a stredný vek	adenomatózna hyperplázia (viacpočetná), s internodulárnou hyperpláziou zóna fasciculata	väčšinou izolovane	aberrantné GPCRs; 17q22–24 a iné
Mikronodulárne hyperplázie (viacpočetné uzly, väčšina < 1 cm)				
i-PPNAD	deti a mladí dospelí	mikroadenomatózna hyperplázia, väčšinou s internodulárnou atrofiou a aspoň nejakým obsahom pigmentu	izolovane	PRKAR1A, PDE11A, PDE8B, 2p16 a iné
C-PPNAD (CNC-asociovaná)	deti; mladí dospelí a dospelí stredného veku	mikroadenomatózna hyperplázia, väčšinou s internodulárnou atrofiou a pigmentom	CNC	PRKAR1A, 2p16 a iné
MAD/i-MAD	väčšinou deti a mladí dospelí	mikroadenomatózna hyperplázia s internodulárnou hyperpláziou a s absenciou alebo minimom pigmentu	často izolovane (iMAD); občas časť iných vývojových porúch	PDE11A, 2p12–p16, 5q a iné
Malígne				
sporadický ACC	všetky vekové kategórie	mitotické figúry, atypie kortikálnych buniek, kapsulárna invázia a metastázy	izolovane	β-katenín, TP53, INHA, 2p, 2q, 9q, 11q a iné
ACC v rámci syndrómu	deti a mladí dospelí	ako pri sporadickom ACC	LFS, BWS, RTS a iné	TP53, CHK2, IGF2 a iné
brazílsky variant	deti a mladí dospelí	ako pri sporadickom ACC, ale menej vyjadrené		TP53, INHA, NR5A1, amplifikácia 9q34 a iné

ACC – adrenokortikálny karcinóm, AIMAH – ACTH-independentná makronodulárna adrenálna hyperplázia (ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia), APC – gén pre adenomatóznou polypózu hrubého čreva, (adenomatous polyposis coli gene), BMAH – bilaterálna makroadenomatózna hyperplázia (bilateral macroadenomatous hyperplasia), BSW – Beckwith-Widemannov syndróm, c-BMAH – detská forma BMAH (childhood BMAH), C-PPNAD – PPNAD asociovaná s Carneyho komplexom (CNC-associated PPNAD), CHK2 – gén pre kinázu CHK2 (checkpoint 2 gene), CNC – Carneyho komplex, CSS – Carney-Stratakisov syndróm, FAP – familiárna adenomatózna polypóza (familial adenomatous polyposis), FH – gén pre fumaráthydratázu (fumarate hydratase gene), GNAS – gén kódujúci α podjednotku stimulačného G-proteínu (gene coding for the stimulatory subunit α of the G-protein), GPCR – receptor spojený s proteínom viažucim guanínový nukleotid [guanine nucleotide-binding protein (G protein)-coupled receptor], HLRCS – syndróm hereditárnej leiomyomatózy a karcinómu obličiek (hereditary leiomyomatosis and renal cancer syndrome), i-MAD – izolovaná forma MAD (isolated MAD), i-PPNAD – izolovaná forma PPNAD (isolated PPNAD), IGF2 – gén pre inzulínu-podobný rastový faktor 2 (insulin-like growth factor 2 gene), INHA – gén inhibínu A (inhibin A gene), LFS – Li-Fraumeniho syndróm, MAD – mikronodulárna adrenokortikálna choroba (mikronodular adrenocortical disease), MAS – McCune-Albrightov syndróm, MEN 1 – syndróm mnohočetnej endokrinnnej neoplázie typ 1, MMAD – masívna makronodulárna adrenokortikálna choroba (massive macronodular adrenocortical disease), NR5A1 – gén pre steroidný faktor 1 (nuclear receptor subfamily 5 group A member 1 gene), PDE8B – gén pre fosfodiesterázu B8, PDE11A – gén pre fosfodiesterázu 11A, PPNAD – primárna pigmentovaná adrenálna nodulárna choroba (primary pigmented nodular adrenal disease), PRKAR1A – gén pre regulačnú podjednotku 1A cAMP dependentnej proteínkinázy A (protein kinase, cAMP-dependent, regulatory, type I, α gene), RTS – Rubinstein-Taybiho syndróm, TP53 – proteín 53 (tumor protein 53)

lačného proteínu G_{sa} . Somatická mutácia, ktorá vzniká postzygoticky vo včasnom embryonálnom období, je prítomná v mozaikovej forme v rôznych tkanivách. Podľa orgánového výskytu mutácie následne vzniká hyperfunkcia rôznych endokrinných žliaz. Ochorenie bolo iniciálne definované triádou predčasná puberta, škvrny typu café-au-lait a polyostotická fibrózna dysplázia. Korelátom postihnúť nadobličiek je vznik adenómu, resp. bilaterálnej makronodulárnej hyperplázie [13,14].

ACTH-independentný hyperkortizolizmus

Prehľad ACTH-independentných foriem hyperkortizolizmu s novou klasifikáciou navrhnutou Stratakisom je uvedený v tab. 2 [15,16].

ACTH-independentná makronodulárna adrenokortikálna hyperplázia

Ide o zriedkavú formu hyperkortizolizmu, ktorú vo väčšine prípadov podmieňuje aberantná expresia jedného alebo niekoľkých receptorov viazaných s G-proteínom (tab. 3), syndromologické formy sú vyslovene vzácne (tab. 2) [16–19].

Primárna pigmentovaná nodulárna adrenokortikálna choroba (PPNAD)

Ide o autozomálne dominantné ochorenie, ktoré sa vyskytuje buď v izolovanej familiárnej forme, alebo v rámci Carneyho komplexu (tab. 1) [20]. Nadobličky sú väčšinou nezväčšené, obsahujú niekoľko tmavohnedých mikronodulov, okolitý parenchým môže byť normálny, atrofický, alebo hypertrofický. Podkladom ochorenia sú germinatívne mutácie génu *PRKAR1A* kódujúceho regulačnú podjednotku typu 1 alfa ($R1\alpha$) proteínkinázy A (podtyp 1) alebo mutácie génu *PDE11A* fosfodiesterázy 11A (podtyp 2). Gén *PRKAR1A* vykazuje funkcie tumor-supresorového génu a obsahuje 12 exónov, mutácie sa vyskytujú v celom priebehu génu. Väčšinou sa

jedná o malé substitúcie, delécie a inzercie. Takmer všetky mutácie vedú k predčasnému stop kodónu a skráteniu bielkoviny regulačnej podjednotky $R1\alpha$ a sú funkčne ekvivalentné, mierne odlišný fenotyp podmieňujú delécie veľkých úsekov génu [21].

Adrenokortikálna hyperplázia pri PPNAD sa klasifikuje ako neoplastická lézia. Prekvapivým zistením štúdie na zvieracom modeli PPNAD je, že u myší strata aktivity *Prkar1a* a dysregulácia aktivity proteínkinázy A vyúsťuje do nesprávneho zachovania a centrifugálnej expanzie kortizol-produkujúcich buniek fetálnej zóny X, so súčasťou regresiou dospelých kôry. Dáta sú prvým in vivo dôkazom toho, že strata $R1\alpha$ postačuje na to, aby navodila autonómnou hyperaktivitu nadobličiek a bilaterálnu hyperpláziu. Výrazné zmeny v diferenciácii zón a v obnove buniek však nasvedčujú tomu, že na PPNAD sa treba pozerať ako na vývojové ochorenie [22].

Fosfodiesteráza *PDE11A* je duálnešpecifický enzým katalyzujúci hydrolyzu cAMP a cGMP. Genetické varianty *PDE11A* inhibujú enzymatickú aktivitu a zvyšujú hladiny cyklických nukleotidov. Inaktivačné mutácie génu *PDE11A* nájdené u detských u pacientov s bilaterálnou mikronodulárnou adrenokortikálnou hyperpláziou naznačujú, že aj v prípade génu *PDE11A* pôjde o tumor-supresorový gén [23]. Jeho zmeny navyše predisponujú aj na vývoj ďalších foriem benígnych, ako aj malígnych adrenokortikálnych nádorov u dospelých. Genómové štúdie naznačujú, že adrenokortikálnu tumorigenézu podmieňujú aj iné fosfodiesterázy [15]. Genetickým vyšetrením kohorty 20 pacientov s mikronodulárnou adrenokortikálnou hyperpláziou Horvath et al identifikovali germinatívnu mutáciu génu *PDE8B* u dvojročného dievčatka s Cushingovým syndrómom [21]. Gén *PDE8B* kóduje fosfodiesterázu s najvyššou afinitou k cAMP. Inaktivačné mutácie *PDE8B* sú tak novou príčinou vrodenej predispozície na vznik Cushingovho syndrómu u detí.

Renín-independentný hyperaldosteronizmus

Familiárny hyperaldosteronizmus typ I (FHA I)

FHA I, synonymum glukokortikoidmi-vyliečiteľný (glucocorticoid-remediable) alebo dexametazonom-suprimovateľný (dexamethasone-suppressible) aldosteronizmus, prvýkrát popísaný v roku 1966 [24], vzniká v dôsledku nevyváženej výmeny génov kódujúcich aldosterónsyntázu (gén *CYP11B2*) a 11- β -hydroxylázu (gén *CYP11B1*) [25]. Chimerický gén obsahuje promótorovú oblasť génu *CYP11B1*, čím sa aktivita aldosterónsyntázy stáva ACTH-dependentnou a dochádza k ektoptickej tvorbe aldosterónu v bunkách zona fasciculata. Okrem toho dochádza k tvorbe hybridných steroidov – 18-hydroxykortizolu (18-OH-F) a 18-oxokortizolu (18-oxo-F), ktorých zvýšené hladiny (10-násobne) sa pokladajú za špecifický marker ochorenia. Odhaduje sa, že táto autozomálne dominantná monogenetická forma aldosteronizmu podmieňuje 0,5–1,0% prípadov primárneho aldosteronizmu [26]. Charakteristickým histologickým nálezom u pacientov s FHA I je bilaterálna nodulárna hyperplázia s atrofiou zona glomerulosa, vzácne adrenálny adenóm [27].

Familiárny hyperaldosteronizmus typ II (FHA II)

Ide o familiárnu formu aldosteronizmu na podklade unilaterálneho adenómu alebo bilaterálnej hyperplázie nadobličiek [28,29]. Jednotlivé prípady nie je možné klinicky, biochemicky a morfológicky odlišiť od zdanlivo sporadických prípadov primárneho aldosteronizmu [28]. Vertikálny prenos svedčí pre autozomálne dominantný typ dedičnosti. Diagnóza FHA II sa zakladá na dôkaze primárneho aldosteronizmu u minimálne 2 členov rodiny a genetickom vyšetrení lokusu 8q21, s vylúčením nálezu hybridného génu *CYP11B1/CYP11B2*, ktorý je podkladom FHA I. Presný genetický podklad ochorenia ostáva neznámy. Ukazuje sa spojitost s lokusom

7p22, kauzálny gén sa však zatiaľ identifikovať nepodarilo [29,30].

Familiárny hyperaldosteronizmus typ III (FHA III)

Ide o novú, nedávno popísanú formu familiárneho primárneho aldosteronizmu, ktorá je charakteristická ťažkou hypertenziou nastupujúcou v detstve, s hypokaliémiou a závažným poškodením cieľových orgánov [28]. Hypertenzia je rezistentná na liečbu, vrátane spironolaktónu a amiloridu (čím sa odlišuje od ostatných familiárnych foriem aldosteronizmu a sporadického aldosteronizmu) a vyžaduje bilaterálnu adenektómiu. Typická je výrazná hypersekrécia 18-OH-F a 18-oxo-F. V porovnaní hladinami u pacientov s FHA I, pri FHA III sú hladiny 18-OH-F a 18-oxo-F dramaticky vyššie (10-, resp. 1 000-násobne vyššie). Pacienti s FHA III navyše vykazujú hladinovo fyziologickú, avšak autonómnou sekréciu kortizolu, nesuprimovateľnú dexametazonom. Predpokladá sa, že kortizol je v norme preto, lebo sa využíva ako substrát pre 18-OH-F a 18-oxo-F. Nadobličky sú výrazne zväčšené, histologicky je preukázateľná difúzna hyperplázia [27]. Podkladom ochorenia v prípade FHA III bude skôr porucha génu zúčastňujúceho sa kontroly rastu buniek, ako porucha génov kódujúcich syntézu, reguláciu a sekréciu aldosterónu [27].

Familiárne formy nádorov s nadprodukciou adrenálnych androgénov

Zatiaľ nie je definovaný žiadny syndróm s familiárnym výskytom adenómov produkujúcich adrenálne androgény. Nie je však dôvod domnievať sa, že by aberantná expresia receptorov viazaných s G-proteínmi nemohla postihovať bunky zona reticularis. V roku 2005 bol publikovaný prípad pacientky s LH/hCG-dependentným virilizujúcim syndrómom na podklade bilaterálnej makronodulárnej adrenokortikálnej hyperplázie, s čisto androgénovou sekréciou reagujúcou na liečbu leuproli-dom [31].

Tab. 3. Genetické zmeny pri benígnych adrenokortikálnych nádoroch. Upravené podľa [4].

Ektopická expresia receptorov spojených s G-proteínmi

- receptor pre gastrický inhibičný polypeptid (CPA, AIMAH)
- receptor pre vazopresín typ 1B, 2 (CPA, AIMAH)
- receptor HTR7 pre serotonin (AIMAH)
- β -adrenergické receptory (CPA, AIMAH)
- α_{2A} -adrenergické receptory (AIMAH)
- receptor pre interleukín-1 (CPA, AIMAH)
- receptor pre leptín (CPA, AIMAH)
- receptor pre LH/hCG* (CPA, APA, AIMAH)
- receptor pre glukagón (CPA)
- GnRH-receptor (APA)
- receptor GPR38 pre motilín (AIMAH)
- receptor GABBR1 pre γ -aminobutyróvu kyselinu (AIMAH)
- TSH-receptor (APA)
- receptor GRM3 pre glutamát (APA)
- receptor GPR37 pre endotelín (APA)

Nadmerná expresia/hyperaktivita eutopických receptorov spojených s G-proteínmi

- receptor pre angiotenzín II (CPA, AIMAH)
- receptor pre vazopresín 1A (CPA, AIMAH)
- receptor HTR4 pre serotonin (CPA, APA, AIMAH)
- receptor MCR2 pre ACTH (APA)

Mutácie G-proteínov

- aktivačné mutácie $G_{s\alpha}$
- inaktivačné mutácie $G_{12\alpha}$

Mutácie cAMP-degradačných enzýmov

- inaktivačné mutácie fosfodiesterázy PDE8B
- inaktivačné mutácie fosfodiesterázy PDE11A

Mutácie proteínkinázy A

- inaktivačné mutácie regulačnej podjednotky R1 α (PRKAR1A)
- mutácie fumaráthydratázy
- chromozómová instabilita

ACTH – adrenokortikotropín, ADRA2A – α_{2A} -adrenergický receptor (α -2A adrenergic receptor), AIMAH – ACTH-independentná makronodulárna adrenálna hyperplázia (ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia), APA – aldosterón produkujúci adenóm (aldosterone-producing adenoma), CPA – kortizol produkujúci adenóm (cortisol-producing adenoma), $G_{12\alpha}$ – α podjednotka inhibičného G-proteínu, $G_{s\alpha}$ – α podjednotka stimulačného G-proteínu, GnRH – gonadoliberín (gonadotropin releasing hormone), GPR37 – endotelínový receptor (endothelin receptor type B-like protein), GABBR1 – receptor pre γ -aminobutyróvu kyselinu (γ -aminobutyric acid B receptor 1), GRM3 – receptor pre glutamát (glutamate receptor, metabotropic 3), hCG – ľudský choriový gonadotropín, HTR4 – receptor pre serotonin (5-hydroxytryptamine serotonin receptor 4), LH – luteotropný hormón, MCR2 – receptor pre ACTH (melanocortin receptor type 2), MLNR – receptor pre motilín (G-coupled receptor 38), PDE8B – fosfodiesteráza B8 (phosphodiesterase 8B), PDE11A – fosfodiesteráza 11A (phosphodiesterase 11A), PRKAR1A – regulačná podjednotka 1A cAMP dependentnej proteínkinázy A, TSH – tyreostimulačný hormón, *receptory pre LH/hCG sú fyziologicky prítomné iba na bunkách zóna reticularis

Sporadické nádory ACTH-independentný hyperkortizolizmus

Za fyziologických okolností je ligandom receptorov na povrchu adreno-

kortikálnych buniek ACTH. Ukazuje sa, že pomerne veľká časť sporadických prípadov ACTH-independentného hyperkortizolizmu vzniká v dôsledku aberantnej exprese receptorov viaza-

ných s G-proteínmi (GPCR) (tab. 3) [17,32–36]. Tieto sú podkladom vzniku solitárnych adenómov a bilaterálnych makronodulárnych hyperplastických lézií. Identifikácia nových GPCR síce otvára nové možnosti stratégie farmakologickej liečby Cushingovho syndrómu, na ovplyvnenie doteraz popísaných GPCR je však dostupných iba minimum liekov [36].

Renín-independentný hyperaldosteronizmus

Podobne ako pri kortizol-produkujúcich adenómoch sa aberantná expresia GPCR dokázala aj v prípade aldosterón-produkujúcich adenómov (aldosterone-producing adenomas – APA). Zatiaľ išlo o prípady APA klasifikovaných ako sporadické. Produkcia aldosterónu môže byť regulovaná viacerými GPCR exprimovanými v nadobličke. Aj keď serotonín a ACTH nie sú primárnymi fyziologickými regulátormi sekrécie aldosterónu, bunky zona glomerulosa exprimujú receptory pre serotonín a pre ACTH. Liečba serotonínom aj ACTH stimuluje produkciu aldosterónu v izolovaných bunkách zona glomerulosa. Selektívny serotonínový antagonist ketanserín prechodne znížil tlak krvi, hladiny plazmatického aldosterónu, kortizolu u 4 pacientov s APA. Špecifický antagonist serotonínového receptora, GR113808, inhibuje produkciu aldosterónu u pacientov s APA [37]. Naopak, agonista serotonínového receptora cisaprid má na vzostup plazmatického aldosterónu u pacientov s APA stimulačný efekt. Dokázaná schopnosť LH-receptoru regulovať produkciu steroidov v gonádach a početné prípady pacientov s LH/hCG-mediovaným Cushingovým syndrómom [35] podporujú úlohu ektopického LH-receptoru ako potenciálnej príčiny APA [32,38,39]. Ye et al dokázali vo vzorkách APA zvýšenú expresiu GnRH-receptorov [18]. Podobne je dokázaná aberantná expresia endotelínových receptorov, receptorov pre glutamát a TSH-receptorov [16,18,19]. Expresia vyššie uvedených

GPCR je zvýšená vo väčšine APA, ale iba v niektorých nádoroch sa dokázala jednoznačná ektopická expresia.

Literatúra

- Brandi ML, Gagel RF, Angeli A et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5658–5671.
- Koch CA, Pacak K, Chrousos GP. The molecular pathogenesis of hereditary and sporadic adrenocortical and adrenomedullary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5367–5384.
- Langer P, Cupisti K, Bartsch DK et al. Adrenal involvement in multiple endocrine neoplasia type 1. *World J Surg* 2002; 26: 891–896.
- Ozawa A, Agarwal SK, Mateo CM et al. The parathyroid/pituitary variant of multiple endocrine neoplasia type 1 usually has causes other than p27Kip1 mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1948–1951.
- Pellegata NS, Quintanilla-Martinez L, Siggekkow H et al. Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 15558–15563.
- Georgitsi M, Raitila A, Karhu A et al. Germline CDKN1B/p27Kip1 mutation in multiple endocrine neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3321–3325.
- Agarwal SK, Mateo CM, Marx SJ. Rare germline mutations in cyclin-dependent kinase inhibitor genes in MEN1 and related states. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1826–1834.
- Fritz A, Walch A, Piotrowska K et al. Recessive transmission of a multiple endocrine neoplasia syndrome in the rat. *Cancer Res* 2002; 62: 3048–3051.
- Franklin DS, Godfrey VL, O'Brien DA et al. Functional collaboration between different cyclin-dependent kinase inhibitors suppresses tumor growth with distinct tissue specificity. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 6147–6158.
- Falchetti A, Brandi ML. Multiple endocrine neoplasia type I variants and phenocopies: more than a nosological issue? *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1518–1520.
- Carney JA, Gordon H, Carpenter PC et al. The complex of myxomas, spotty pigmentation and endocrine overactivity. *Medicine (Baltimore)* 1985; 64: 270–283.
- Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4041–4046.
- Lytras A, Tolis G. Reproductive disturbances in multiple neuroendocrine tumor syndromes. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16: 1125–1138.
- Marx SJ, Simonds WF. Hereditary hormone excess: genes, molecular pathways, and syndromes. *Endocr Rev* 2005; 26: 615–661.
- Stratakis CA, Boikos SA. Genetics of adrenal tumors associated with Cushing's syndrome: a new classification for bilateral adrenocortical hyperplasias. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 748–757.
- Stratakis CA. New genes and/or molecular pathways associated with adrenal hyperplasias and related adrenocortical tumors. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 300: 152–157.
- Bourdeau I, Lacroix A. Abberant hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diab* 2002; 9: 230–236.
- Ye P, Mariniello B, Mantero F et al. G-protein-coupled receptors in aldosterone-producing adenomas: a potential cause of hyperaldosteronism. *J Endocrinol* 2007; 195: 39–48.
- Zwermann O, Suttman Y, Bidlingmaier M et al. Screening for membrane hormone receptor expression in primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 443–451.
- Sandrini F, Stratakis C. Clinical and molecular genetics of primary pigmented nodular adrenocortical disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2004; 48: 637–641.
- Horvath A, Bossis I, Giatzakis C et al. Large deletions of the PRKAR1A gene in Carney complex. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 388–395.
- Sahut-Barnola I, de Joussineau C, Val P et al. Cushing's syndrome and fetal features resurgence in adrenal cortex-specific Prkar1a knockout mice. *PLoS Genet* 2010; 6: e1000980.
- Libé R, Fratticci A, Coste J et al. Phosphodiesterase 11A (PDE11A) and genetic predisposition to adrenocortical tumors. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 4016–4024.
- Sutherland DJ, Ruse JL, Laidlaw JC. Hypertension, increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by dexamethasone. *Can Med Assoc J* 1966; 95: 1109–1119.
- Lifton RP, Dluhy RG, Powers M et al. A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature* 1992; 355: 262–265.
- Pizzolo F, Trabetti E, Guarini P et al. Glucocorticoid remediable aldosteronism (GRA) screening in hypertensive patients from a primary care setting. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 325–327.
- Geller DS, Zhang JJ, Wisgerhof MV et al. A novel form of human Mendelian hypertension featuring non-glucocorticoid

remediable aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3117–3123.

28. Stowasser M, Gordon RD, Tunny TJ et al. Familial hyperaldosteronism type II: five families with a new variety of primary aldosteronism. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1992; 19: 319–322.

29. So A, Duffy DL, Gordon RD et al. Familial hyperaldosteronism type II is linked to the chromosome 7p22 region but also shows predicted heterogeneity. *J Hypertens* 2005; 23: 1477–1484.

30. Jeske YW, So A, Kelemen L et al. Examination of chromosome 7p22 candidate genes RBAK, PMS2 and GNA12 in familial hyperaldosteronism type II. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008; 35: 380–385.

31. Goodarzi MO, Dawson DW, Li X et al. Virilization in bilateral macronodular adrenal hyperplasia controlled by luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 73–77.

32. Christopoulos S, Bourdeau I, Lacroix A. Aberrant expression of hormone receptors

in adrenal Cushing's syndrome. *Pituitary* 2004; 7: 225–235.

33. Lacroix A, Ndiaye N, Tremblay J et al. Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. *Endocr Rev* 2001; 22: 75–110.

34. Lacroix A, Baldacchino V, Bourdeau I et al. Cushing's syndrome variants secondary to aberrant hormone receptors. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15: 375–382.

35. Mazzuco TL, Chabre O, Feige JJ et al. Aberrant expression of human luteinizing hormone receptor by adrenocortical cells is sufficient to provoke both hyperplasia and Cushing's syndrome features. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 196–203.

36. Assie G, Louiset E, Sturm N et al. Systematic analysis of G protein-coupled receptor gene expression in adrenocorticotropin-independent macronodular adrenocortical hyperplasia identifies novel targets for pharmacological control of adrenal Cushing's

syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: E253–E262.

37. Lefebvre H, Cartier D, Duparc C et al. Characterization of serotonin(4) receptors in adrenocortical aldosterone-producing adenomas: in vivo and in vitro studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1211–1216.

38. Li S, Huang S, Peng SB. Overexpression of G protein-coupled receptors in cancer cells: involvement in tumor progression. *Int J Oncol* 2005; 27: 1329–1339.

39. Saner-Amigh K, Mayhew BA, Mantero F et al. Elevated expression of luteinizing hormone receptor in aldosterone-producing adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1136–1142.

MUDr. Alexander Kreze jr., CSc.

www.fnb.cz

e-mail: krezejr@yahoo.com

Doručeno do redakce: 1. 10. 2010