

原发性双侧肾上腺大结节样增生伴脑膜瘤患者基因突变 1 例*

刘晓龙¹ 王祥众¹ 胡睿¹ 李黎明¹ 刘晓强¹

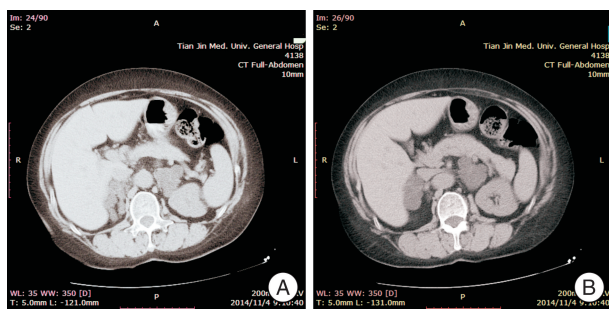
[关键词] 原发性双侧肾上腺大结节样增生;库欣综合征;ARMC5;脑膜瘤

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2020.03.020

[中图分类号] R699.3 [文献标志码] D

1 病例资料

患者,女,63岁,2014年因向心性肥胖、满月脸、水牛背及皮肤紫纹就诊,既往高血压病史10年,血压最高180/100 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa),药物控制不佳,家族成员均无原发性双侧肾上腺大结节样增生(primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia, PBMAH)及皮质醇增多症表现。入院后化验血钾3.1 mmol/L;肾素0.2 ng · mL⁻¹ · h⁻¹ (正常值范围0.1~0.8 ng · mL⁻¹ · h⁻¹),醛固酮6.5 ng/dL (正常值范围5~17.5 ng/dL);尿香草基扁桃酸(VMA)18.1 μmol/24 h (正常值范围<68.6 μmol/24 h 尿);血皮质醇21.1 μg/dL (正常值范围5~25 μg/dL),ACTH<5.0 pg/mL (正常值范围0~46 pg/mL);24 h 尿游离皮质醇(UFC)188.3 μg/24 h (正常值范围30~110 μg/24 h)。CT平扫提示:双侧肾上腺区可见多发结节样低密度影,CT值约3 HU,考虑双侧肾上腺巨结节样增生(图1A、B)。

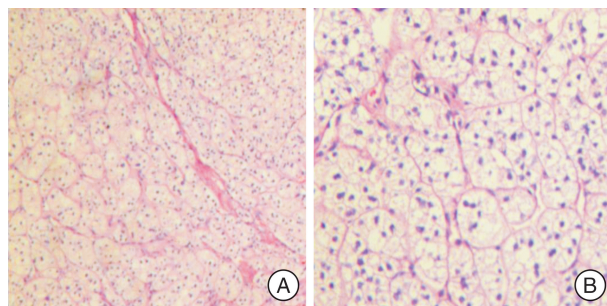


A、B:肾上腺CT平扫显示:双侧肾上腺可见大结节样低密度影,正常肾上腺形态消失。

图1 肾上腺CT图片

患者于2014年12月23日行右侧肾上腺全切除术,肉眼见肾上腺弥漫性增大,大小约8 cm × 4 cm × 2 cm,表面布满大小不等结节,剖面呈金黄色。术后标本光镜下可以见到增生结节主要由大透明细胞及小致密细胞组成,结节间皮质未见萎缩

(图2A、B)。病理诊断:肾上腺组织切面可见多个大小不等金黄色结节,结节直径2.5~5.0 cm,诊断为肾上腺皮质大结节样增生。患者2018年3月因发作性头痛就诊,行头颅MRI检查,提示顶部偏后大脑镰旁可见等T1等T2团块影,DWI上呈高信号,与邻近硬脑膜广基底相连,邻近颅骨骨质信号异常,考虑脑膜来源肿瘤性病变累及颅骨(图3)。患者暂未行手术治疗。随访至2019年3月,血皮质醇和UFC均在正常范围,典型库欣综合征临床表现消失,血压控制在正常范围。



A、B:苏木精-伊红染色显示肾上腺增生特征。

图2 术后病理图片

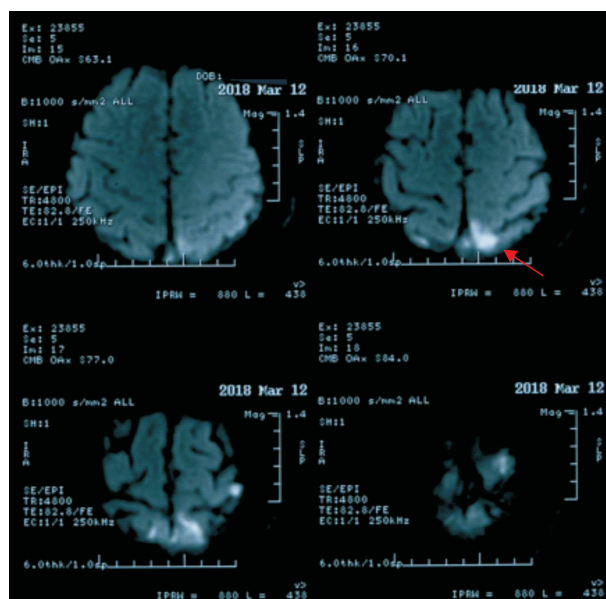


图3 头颅MRI影像(箭头所示为病变)

*基金项目:赵以成医学科学基金(No:ZYYFY2018031)

¹天津医科大学总医院泌尿外科(天津,300052)

通信作者:刘晓强,E-mail:13820915038@163.com

采集患者的外周静脉血 10 mL,进行全外显子组测序。技术流程包括:DNA 提取和样品 DNA 检测、文库制备、基于 BGISEQ-500 平台的高通量测序和数据的处理、统计与生物信息学分析等。本研究的测序结果中存在 3 种 ARMC5 突变,2 种单核苷酸变异(SNP)包括:c. 1978C>G 和 c. 2114C

>T 和 1 种缺失突变(InDel):c. 1977delA,其中 c. 2114C>T 在千人基因组计划数据库中的突变频率为 30.4%,而 c. 1977delA 和 c. 1978C>G 均未在千人基因组计划和 dbSNP 数据库中,为新发现的突变。ARMC5 详细突变情况见表 1。

表 1 ARMC5 基因突变情况

突变类型	核苷酸改变	氨基酸改变	1000G_ALL/%	1000G_EAS/%	dbSNP 编号
移码突变	c. 1977delA	p. Arg660fs	—	—	—
错义突变	c. 1978C>G	p. Arg660Gly	—	—	—
错义突变	c. 2114C>T	p. Ala705Val	30.4	44.9	rs11150624

注:1000G_ALL 和 1000G_EAS 分别表示千人基因组计划数据库中所有人群和亚洲人群的突变频率。

2 讨论

PBMAH 是皮质醇增多症的一种罕见类型,多见于 40~60 岁女性^[1],在内源性皮质醇增多症病例中所占比例不足 2%。其特点是双侧肾上腺皮质结节样增生,肾上腺自主分泌皮质醇过多,导致血浆皮质醇水平升高,同时抑制垂体促肾上腺皮质激素(ACTH)释放,大结节样增生指单个结节直径>10 mm,通常可以达到 30~40 mm。通常表现为 CS 或亚临床 CS,高血压和向心性肥胖是最常见临床表现。PBMAH 最初可表现为单侧肾上腺结节性增生,随病情发展逐渐出现对侧肾上腺非同步结节性增生^[2]。

肾上腺结节生长及血浆皮质醇异常均发生比较缓慢,亚临床型进展为临床型历时较长,只有患者出现较大的肾上腺结节时,皮质醇的分泌才会整体增加^[3],这也是 PBMAH 行单侧肾上腺切除术后皮质醇能够持续缓解数年的原因。所以亚临床型的 PBMAH 在临床工作中诊断比较困难,因此可能会延误治疗。有研究表明,ARMC5 基因突变可能是 PBMAH 的主要发病机制^[4]。PBMAH 伴脑膜瘤的病例非常罕见,Elbelt 等^[5]曾报道在脑膜瘤组织中发现 ARMC5 移码突变(p. R502fs),国内尚无相关报道。本例伴有脑膜瘤的 PBMAH 患者,通过外周血全外显子组测序发现 ARMC5 基因发生突变。

系列研究发现,50%以上的 PBMAH 患者存在 ARMC5 基因突变,证实位于 16p11.2 的 ARMC5 基因突变是导致 PBMAH 的主要遗传机制^[4,6-7]。体外实验中,ARMC5 正常表达导致细胞凋亡,ARMC5 错义突变不能诱导细胞凋亡,说明 ARMC5 是一种抑癌基因。Berthon 等^[8]研究发现在脊椎动物和无脊椎动物中均存在 ARMC5 基因同源序列,其结构在物种进化过程中高度保守。人类的 ARMC5 基因位于 16p11.2,由 8 个外显子组

成,Ensembl 基因组数据库中报道了 8 个由选择性剪接产生的转录本,但是只有 6 个转录本具有编码蛋白质的功能。ARMC5 基因在人体的 46 个正常组织中均有表达,其中只有 7 个组织表达了所有的亚型,包括大脑、气管、肺、胸腺、胰腺、肾上腺和脂肪组织。2014 年,Alencar 等^[9]报道了 3 例 PBMAH 合并脑膜瘤的患者,均存在 ARMC5 基因突变。本病例在确诊 PBMAH 4 年后发现脑膜瘤,外周血 DNA 外显子测序发现 ARMC5 基因的 2 个相邻位点发生突变,即 c. 1977delA (p. Arg660fs) 和 c. 1978C>G(p. Arg660Gly)。ARMC5_1977 位点腺苷酸缺失引起的移码突变可能是的主要事件,导致随后的碱基发生改变;c. 1978C>G 突变被 SIFT 和 PolyPhen2 在线预测软件注释为有害突变,因此认为 c. 1977delA 和 c. 1978C>G 具有高度致病性。此外,ARMC5 基因 c. 2114C>T(p. Ala705Val)突变在千人基因组计划数据库中所有人群的突变频率为 30.4%,在亚洲人群中的突变频率达 44.9%,SIFT 预测为有害突变,而 PolyPhen2 预测为良性突变,因此不能确定这种碱基改变与表型的关系。

抑癌基因 ARMC5 可导致双侧肾上腺增生,但有研究发现^[10],单个增生细胞的皮质醇分泌相对低效,只有当肾上腺皮质细胞数目增生的足够多,使肾上腺体积达到一定阈值时才会出现血浆皮质醇增多及相应临床表现。本例双侧肾上腺体积明显增大,但单个皮质细胞的激素合成效率降低,导致血浆皮质醇依然正常,UFC 仅为正常值上限 1.7 倍。因此,PBMAH 患者的大结节样增生和皮质醇分泌似乎可以通过不同的机制来解释。有研究表明^[11-15],PBMAH 患者的皮质醇分泌受到几种 G 蛋白偶联受体的调节,其中肠抑胃肽(gastric inhibitory polypeptide,GIP)受体是 PBMAH 中最广泛表达的异位受体。PBMAH 患者餐后血浆 GIP 水平升高,皮质醇随之升高,称为 GIP 依赖性皮质

醇增多症。其他异常受体还包括 LH/hCG 受体、V1-血管加压素受体、 β -肾上腺素受体、血管紧张素-II 受体、胰高血糖素受体等。此外, PBMAH 患者还可以通过肾上腺组织自分泌和(或)旁分泌产生 ACTH, 促进皮质醇的分泌^[16]。

综上所述, PBMAH 是一种异质性疾病, 极少数患者伴有脑膜瘤, 抑癌基因 ARMC5 基因突变可导致正常束状带细胞不能正常凋亡, 引起原发性肾上腺皮质大结节样增生, 基因测序等精准医学的发展, 有助于 PBMAH 的早期诊断, 对于脑膜瘤的预诊断具有重要意义。既往认为, 双侧肾上腺全切除是 BPMAH 的标准治疗方式, 但术后需终生服用糖皮质激素, 且易出现肾上腺危象, 本例患者行右侧肾上腺全切除, 术后激素水平正常, 且库欣综合征的临床表现消失。我们认为单侧肾上腺全切除是一种安全的替代方法, 疗效确切, 但术后仍需密切观察血、尿皮质醇变化, 必要时行对侧肾上腺手术治疗。

[参考文献]

- 1 Liu Q, Tong D, Xu J, et al. A novel germline ARMC5 mutation in a patient with bilateral macronodular adrenal hyperplasia: a case report [J]. BMC Med Genet, 2018, 19(1): 49.
- 2 De Venanzi A, Alencar G A, Bourdeau I, et al. Primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia [J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2014, 21(3): 177—184.
- 3 Vezzosi D, Cartier D, Regnier C, et al. Familial adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia with aberrant serotonin and vasopressin adrenal receptors [J]. Eur J Endocrinol, 2007, 156(1): 21—31.
- 4 Assie G, Libe R, Espiard S, et al. ARMC5 mutations in macronodular adrenal hyperplasia with Cushing's syndrome [J]. N Engl J Med, 2013, 369(22): 2105—2114.
- 5 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]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(1): E119—E128.
- 6 Faucz F R, Zilbermint M, Lodish M B, et al. Macronodular adrenal hyperplasia due to mutations in an armadillo repeat containing 5 (ARMC5) gene: a clinical and genetic investigation [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(6): E1113—E1119.
- 7 Espiard S, Drougat L, Libe R, et al. ARMC5 Mutations in a Large Cohort of Primary Macronodular Adrenal Hyperplasia: Clinical and Functional Consequences [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(6): E926—E935.
- 8 Berthon A, Faucz F, Bertherat J, et al. Analysis of ARMC5 expression in human tissues [J]. Mol Cell Endocrinol, 2017, 441: 140—145.
- 9 Alencar GA, Lerario AM, Nishi MY, et al. ARMC5 mutations are a frequent cause of primary macronodular adrenal Hyperplasia [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(8): E1501—E1509.
- 10 Lebrethon MC, Avallet O, Reznik Y, et al. Food-dependent Cushing's syndrome: characterization and functional role of gastric inhibitory polypeptide receptor in the adrenals of three patients [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83(12): 4514—4519.
- 11 Lacroix A, Baldacchino V, Bourdeau I, et al. Cushing's syndrome variants secondary to aberrant hormone receptors [J]. Trends Endocrinol Metab, 2004, 15(8): 375—382.
- 12 Lacroix A, Ndiaye N, Tremblay J, et al. Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome [J]. Endocr Rev, 2001, 22(1): 75—110.
- 13 Bourdeau I, D'Amour P, Hamet P, et al. Aberrant membrane hormone receptors in incidentally discovered bilateral macronodular adrenal hyperplasia with subclinical Cushing's syndrome [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(11): 5534—5540.
- 14 Mircescu H, Jilwan J, N'Diaye N, et al. Are ectopic or abnormal membrane hormone receptors frequently present in adrenal Cushing's syndrome? [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(10): 3531—3536.
- 15 Bertagna X, Groussin L, Luton J P, et al. Aberrant receptor-mediated Cushing's syndrome [J]. Horm Res, 2003, 59 Suppl 1: 99—103.
- 16 Louiset E, Duparc C, Young J, et al. Intraadrenal corticotropin in bilateral macronodular adrenal hyperplasia [J]. N Engl J Med, 2013, 369(22): 2115—2125.

(收稿日期: 2019-10-16)