

Received: 2004.06.21
Accepted: 2004.12.02
Published: 2004.12.30

Choroby kory i rdzenia nadnerczy uwarunkowane zaburzeniami genetycznymi

Genetic adrenal diseases

Olga Turowska¹, Tomasz Ferenc², Andrzej Lewiński³

¹ Zakład Biochemii Klinicznej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

² Zakład Biologii i Mikrobiologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

³ Klinika Endokrynologii i Terapii Izotopowej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Wiele chorób ma udowodnione podłoże genetyczne. Możliwość poznania sekwencji genowych za pomocą technik analizy budowy kwasów nukleinowych, a w szczególności sekwencjonowania DNA, pozwala współczesnej medycynie, w tym również endokrynologii, wyjaśnić nieznaną dotąd etiologię różnorodnych zaburzeń. Umożliwia to wprowadzenie nowych metod diagnostycznych i terapeutycznych. W pracy omówiono te endokrynopatie kory i rdzenia nadnerczy, których podłoże genetyczne zostało udowodnione. Opisano postacie wrodzonego przerostu nadnerczy, idiopatyczny przerost nadnerczy, wrodzony niedorozwój kory nadnerczy, wielogruczołową niewydolność wewnątrzwydzielniczą oraz zaburzenia funkcjonowania receptora ACTH i nowotwory dziedziczne nadnerczy.

Słowa kluczowe:

biologia molekularna • kora nadnerczy • rdzeń nadnerczy • gen • mutacja

Summary

The development of molecular biological techniques has unveiled much information on the pathogenesis of many disease at the DNA and RNA level, as well as provided a considerable improvement in diagnostic potential and treatment. The advantages achieved in molecular biology and genetic engineering have also found application in endocrinology. This paper reviews current knowledge on the role of genetic factors in the pathogenesis of adrenal diseases. Congenital adrenal hyperplasia, idiopathic hyperaldosteronism, adrenal hypoplasia congenita, autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy, ACTH resistance syndrome, and adrenal hereditary tumors are described.

Key words:

molecular • adrenals • genes • mutation

Full-text PDF:

http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_58/6743.pdf

Word count:

3350

Tables:

–

Figures:

1

References:

76

Adres autorki:

Iek.med. Olga Turowska, Zakład Biochemii Klinicznej CMKP, ul. Marymoncka 99, 01-813 Warszawa, e-mail: olga.turowska@cmkp.edu.pl



W korze nadnerczy człowieka syntetyzowane są glukokortykoidy uczestniczące w przemianach węglowodanów, białek, lipidów i kwasów nukleinowych, mineralokortykoidy biorące udział w regulacji gospodarki wodno-elektrolitowej oraz androgeny odpowiedzialne za powstawanie cech fenotypowo męskich (ryc. 1).

Reakcje syntezy hormonów steroidowych kory nadnerczy katalizują enzymy, spośród których główną rolę odgrywają hydroksylazy steroidowe, zawierające specyficzne cytochromy P450, jako końcowe akceptory elektronów [36]. Niedobory enzymów prowadzą do zaburzeń syntezy kortykosteroidów, co znajduje odbicie w cechach fenotypowych osoby dotkniętej takim defektem i prowadzi do wystąpienia objawów klinicznych wrodzonego przerostu nadnerczy (w.p.n. congenital adrenal hyperplasia – CAH). Na skutek niedostatecznego wytwarzania kortyzolu i przewlekłego zmniejszania jego stężenia we krwi dochodzi do pobudzenia układu podwzgórze-przysadka, zwiększenia wydzielania ACTH i w konsekwencji do przerostu kory nadnerczy, która wydziela nadmierne ilości androgenów. Przyczyną w.p.n. jest najczęściej niedobór 21-hydroksylazy steroidowej. Z tego względu jest on najlepiej poznany defektem enzymatycznym w procesie syntezy hormonów steroidowych i jednym z najczęściej występujących, genetycznie uwarunkowanych zaburzeń funkcji wewnątrzwydzielniczej. Częstość występowania choroby w USA wynosi 1:8000–26000 żywo urodzonych, 1:17000 w Wielkiej Brytanii oraz 1:500 u Eskimosów Yupik [13]. Do wystąpienia w.p.n. prowadzą również niedobory 11 β -hydroksylazy, 17 α -hydroksylazy, dehydrogenazy 3 β -hydroksysteroidowej i 17,20-liazy cholesterolu.

Wyróżnia się kilka postaci klinicznych wrodzonego przerostu nadnerczy:

- a) najcięższą – postać klasyczną z utratą soli (salt wasting – SW), zależną od znacznego niedoboru kortyzolu i aldosteronu;
- b) postać klasyczną bez utraty soli (simple virilizing – SV), z nieznacznie ograniczoną syntezą aldosteronu, przy współistniejącym niedoborze kortyzolu;
- c) postać nieklasyczną (non classic – NC) – z łagodnym nadmiarem androgenów w okresie późnego dzieciństwa lub w czasie pokwitania, oraz postać kryptogenną – bez objawów klinicznych, rozpoznawaną na podstawie badań biochemicznych i genetycznych.

Obecnie uważa się, że lepszy byłby podział na postać łagodną, umiarkowaną i ciężką niż wyróżnianie trzech postaci klinicznych, pomiędzy którymi różnice są niewielkie [63]. Badania molekularne pozwalają na wykrycie wady już w okresie życia płodowego i zastosowanie skutecznego leczenia, a nawet na wykazanie korelacji zaburzeń na poziomie molekularnym z określoną postacią choroby [36,65].

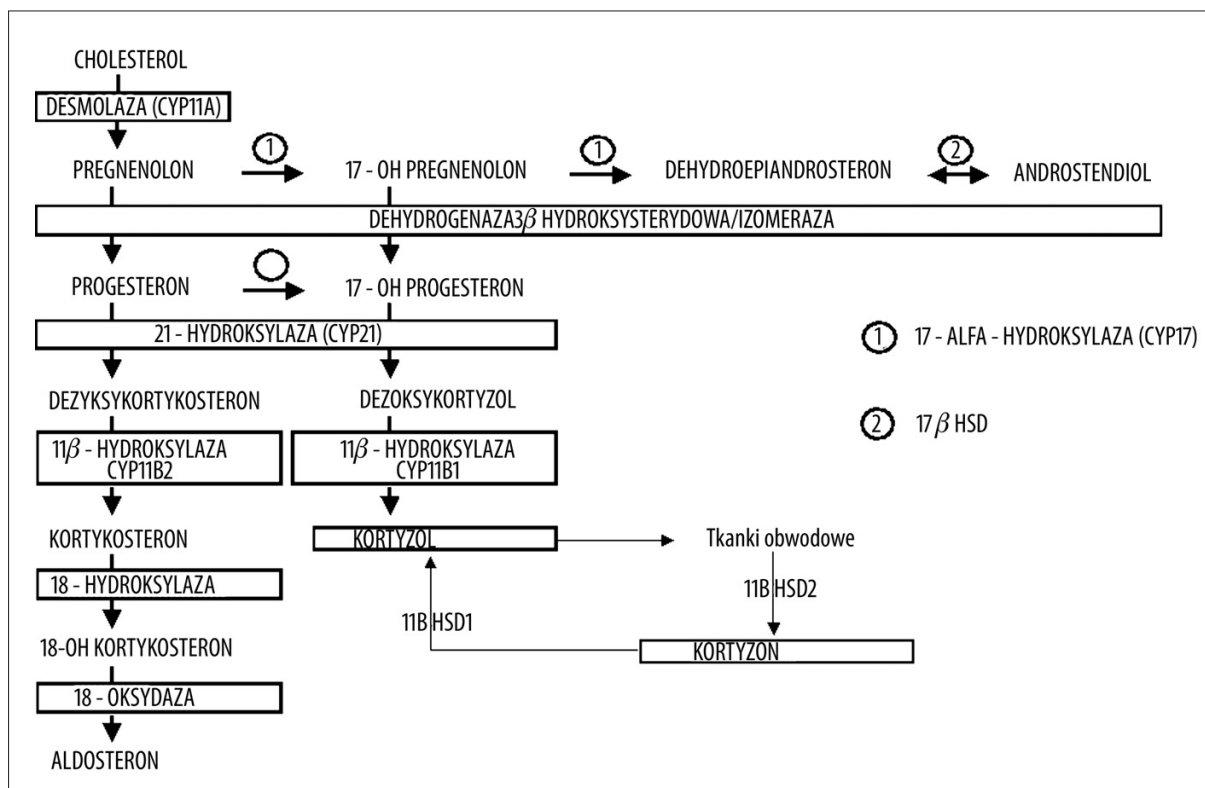
WRODZONY PRZEROST NADNERCZY (W.P.N.)

Wrodzony przerost nadnerczy prawie w 95% przypadków jest spowodowany niedoborem 21-hydroksylazy. Badania molekularne umożliwiły wyjaśnienie patogenezy niedoboru 21-hydroksylazy. Na krótkim ramieniu chromosomu 6 (prążek 21.3) są umiejscowione dwa geny dla 21-hydroksylazy steroidowej (*CYP21*): gen nieaktywny (pseudogen)

– *CYP21A*, oraz gen aktywny – *CYP21B*, z których każdy ma długość około 3,4 kpb [36]. Bliskie umiejscowienie genu aktywnego i pseudogenu może być przyczyną wymiany fragmentów DNA w czasie mejozy. W konsekwencji może dojść do delecji genu aktywnego, konwersji genu *CYP21B* w gen nieaktywny *CYP21A* lub do powstania w obrębie genu *CYP21B* jednej lub kilku mutacji punktowych, obecnych zwykle w pseudogenie i powodujących, że produkt genu jest całkowicie lub częściowo nieaktywny enzymatycznie [18,59]. Dotąd znaleziono 50 mutacji punktowych odpowiedzialnych za CAH. Jednak tylko 10 z nich odpowiada za 95% wszystkich zachorowań. Pozwala to na wykorzystanie testów genetycznych u osób, u których badania hormonalne nie są rozstrzygające [63]. Postać klasyczna SW jest związana z delecją 8 bp w eksonie 3, z insercją T w pozycji 306 w eksonie 7, oraz z mutacjami G90V, V237E, M239K, G291C, G292S, R356W, Q318X, Q356W, W19X i A15T. Postać SV spowodowana jest mutacją punktową I172N w eksonie 4 lub mutacją G178A. Lżejszą postacią CAH o późnych objawach klinicznych cechuje występowanie mutacji V281L, P453S, G375S, V304M i P30L [4,16,34,43,51,54,60]. Fenotyp pacjentów, u których stwierdzono dwie różne mutacje *CYP 21* w większości przypadków odpowiadał mutacji powodującej lżejsze zaburzenia steroidogenezy [64].

Drugą co do częstości przyczyną w.p.n. jest niedobór 11 β -hydroksylazy steroidowej. Częstość występowania niedoboru 11 β -hydroksylazy wynosi około 1/100 000 urodzeń i stanowi 5–8% przypadków wrodzonego przerostu nadnerczy. W przypadku wrodzonego przerostu kory nadnerczy z towarzyszącą wirylizacją objawem różnicującym niedobór 11 β -hydroksylazy od niedoboru 21-hydroksylazy jest nadciśnienie tętnicze [50]. U człowieka występują dwa izoenzymy 11 β -hydroksylazy związane z wewnętrzną błoną mitochondrialną. Cytochromy wchodzące w skład kompleksu enzymatycznego 11 β -hydroksylazy są kodowane przez dwa geny (*CYP11B1* i *CYP11B2*) umiejscowione na ramieniu długim chromosomu 8 (8q21-22). Produkty białkowe genów *CYP11B1* i *CYP11B2* wykazują 93% homologię aminokwasów. Ekspresja genu *CYP11B1* pozostaje pod kontrolą ACTH i zachodzi w strefie pasmowatej kory nadnerczy, a w efekcie końcowym prowadzi do biosyntezy kortyzolu. Z kolei ekspresja genu *CYP11B2* zachodzi w strefie kłębkowatej, pozostaje pod kontrolą angiotensyny II i w efekcie końcowym prowadzi do biosyntezy aldosteronu [71]. Stwierdzono następujące mutacje powodujące niedobór 11 β -hydroksylazy: mutacje nonsense W116X, K174X, Q338X, Q356X; mutacje missense: T318M, R374Q, R384QQ, R384G, V441G, R448H; delecję 32delC [50,71].

Jedną z najcięższych postaci w.p.n. jest wrodzony przerost nadnerczy z niedoborem białka StAR regulującego steroidogenezę (steroidogenic acute regulatory protein), tzw. lipoidowy wrodzony przerost nadnerczy (congenital lipoid adrenal hyperplasia – CLAH). Jest to choroba dziedziczona autosomalnie recesywnie, charakteryzująca się zaburzeniem syntezy zarówno nadnerczowych jak i płciowych hormonów steroidowych. Pacjenci z CLAH wykazują zespół ciężkiej utraty soli, hiperkaliemię, kwasicę metaboliczną, hipowolemię, przerost nadnerczy, hiperpigmentację oraz zewnętrzne narządy płciowe typu żeńskiego niezależnie od płci gonadalnej. Choroba ujawnia się w pierw-



Ryc. 1. Steroidogeneza korowo-nadnerczowa (wg Helmborg [24], New [50], Romer [58])

szych miesiącach życia, najczęściej wstrząsem hipowolemicznym [74]. Zaburzenie to jest spowodowane mutacją w obrębie genu białka regulującego steroidogenezę *StAR*. Gen ten znajduje się na chromosomie 8p11.2. Białko z odpowiada za transport cholesterolu z błony zewnętrznej do wewnętrznej mitochondrium. Jest to najważniejszy etap w syntezie zarówno nadnerczowych jak i płciowych hormonów steroidowych [15]. Analizując sekwencję nukleotydów w eksonie 7 genu *StAR* znaleziono mutację typu *nonsense* Q258X [21]. Osobnicy heterozygotyczni, będący nosicielami tej mutacji, nie wykazują odchyień od normy w badaniach hormonalnych (test pobudzenia ACTH), jedynie badaniami genetycznymi jesteśmy w stanie przekonać się o nosicielstwie mutacji [30]. Stwierdzono obecność następujących mutacji: 260delT [9], 189delG, 246insG, 564del13bp, 838delA, Q212X, A218V, M225T i D203A [31]. Jednak nie występowały one u wszystkich chorych. Wynika z tego, iż jedynie mutacja Q258X może być używana jako marker genetyczny CLAH [49].

Wrodzony przerost nadnerczy z niedoborem dehydrogenazy 3 β -hydroksysteroidowej jest spowodowany mutacjami genu *HSD3B2* znajdującego się na chromosomie 1p13.1. Zidentyfikowano prawie 30 różnych mutacji [57]. Jest to bardzo rzadkie zaburzenie. W klasycznej postaci występuje niedobór mineralo- i glukokortykoidów oraz obojnacze narządy płciowe u noworodków obu płci. Postać nieklasyczna charakteryzuje się hiperandrogenizmem u kobiet, u mężczyzn przebiega bezobjawowo [62,76].

Równie rzadko występującą postacią jest wrodzony przerost nadnerczy z niedoborem 17 α -hydroksylazy i 17,20 liazy (WPN-17 α OH). Brak aktywności tego enzymu jest

przyczyną obniżonej ilości kortyzolu i wszystkich steroidów płciowych, a ze względu na nadmierne wytwarzanie kortykosteronu i deoksykortykosteronu występuje nadciśnienie niskoreninowe z alkalozą i hipokaliemią [29]. Noworodki płci męskiej rodzą się z żeńskimi zewnętrznymi narządami płciowymi lub narządami niedostatecznie zmaskulinizowanymi, tzw. obojnactwem rzekomym męskim. Dziewczynki w okresie pokwitania nie dojrzewają płciowo [41].

Ostatnio opisany nowy typ zaburzenia steroidogenezy określono jako APHD (apparent pregnene hydroxylation deficiency). Charakteryzuje się jednocześnie obniżoną aktywnością 21- i 17 α -hydroksylazy [39]. W odróżnieniu od typowego izolowanego niedoboru 21-hydroksylazy stwierdza się w tym zespole również obojnactwo rzekome męskie, w surowicy bardzo duże stężenie pregnenolonu, progesteronu, kortykosteronu, 17-hydroksyprogesteronu, 21-deoksykortyzolu, a w moczu – ich metabolitów. Ponadto, pomimo prawidłowego podstawowego stężenia kortyzolu w surowicy, brakuje właściwej odpowiedzi na podanie ACTH. Ten typ w.p.n. jest spowodowany mutacjami w genie P450 oksydoreduktazy, który jest niezbędnym kofaktorem obu mikrosomalnych enzymów CYP17 i CYP21 [3].

IDIOPATYCZNY PRZEROST NADNERCZY

Idiopatyczny przerost nadnerczy (idiopathic hyperaldosteronism IHA) jest przyczyną hiperaldosteronizmu pierwotnego, spowodowanego obustronnym rozlanym lub guzkowym przerostem strefy kłębkowatej kory nadnerczy. Charakteryzuje się nadciśnieniem tętniczym spowodowanym nadmiernym wytwarzaniem aldosteronu, utratą potasu

i słumieniem układu renina-angiotensyna. Porównywano poziom mRNA genu *CYP11B2* w leukocytach krwi obwodowej pacjentów z IHA i pacjentów z gruczolakiem wytwarzającym aldosteron. Nie stwierdzono mutacji w obrębie genu *CYP11B2*, jednakże poziom mRNA *CYP11B2* był znacznie podwyższony w leukocytach pacjentów z IHA w porównaniu z kontrolą. Sugeruje to, że czynniki regulatorowe genu *CYP11B2*, np. niezidentyfikowana substancja stymulująca uwalnianie aldosteronu lub zaburzenia w regionie promotorowym genu *CYP11B2*, dające nadmierną sekrecję aldosteronu, mogą powodować wzrost ekspresji genu *CYP11B2* [67].

Aldosteronizm poddający się leczeniu glikokortykoidami (glucocorticoid-remediable hyperaldosteronism – GRA) jest rzadką przyczyną hiperaldosteronizmu pierwotnego. Jest to choroba dziedziczna autosomalnie dominująco. Charakteryzuje się nadmierną sekrecją aldosteronu w odpowiedzi na stymulację ACTH. U chorych z tą postacią stwierdza się na 8 chromosomie obecność zależność od ACTH chimerycznego genu, powstałego wskutek krzyżowej mutacji umiejscowionych obok siebie i podobnych pod względem struktury dwóch genów: *CYP11B1* i *CYP11B2*. W warunkach prawidłowych, geny te niezależnie od siebie kodują enzym 11 β -hydroksylazę – osobny dla strefy kłębkowej (gen *CYP11B2*), osobny dla strefy pasmowej (gen *CYP11B1*). Zmieniony gen powstały w wyniku mutacji powoduje, że w strefie pasmowej chorego dochodzi do syntezy, stymulowanej przez ACTH, nadmiernej ilości zarówno aldosteronu, jak i pochodnych kortyzolu i tylko podawanie deksametazonu powoduje normalizację stężenia aldosteronu we krwi, co prowadzi do normalizacji ciśnienia tętniczego krwi i kaliemii [67].

WRODZONY NIEDOROZWÓJ KORY NADNERCZY

Wrodzony niedorozwój kory nadnerczy (adrenal hypoplasia congenita – AHC) jest chorobą dziedziczną sprzężoną z chromosomem X, dlatego też choroba ta dotyczy płci męskiej. Zaburzenie jest spowodowane mutacją w obrębie genu *NROB1* (*DAX 1*), umiejscowionym w ramieniu krótkim chromosomu X (Xp21.3-21.2). Dotknięci nim chłopcy zwykle mają pierwotną niedoczynność nadnerczy, ujawniającą się w okresie niemowlęcym lub wczesnodziecięcym. Hipogonadyzm hipogonadotropowy pojawia się w okresie dojrzewania. Wiek wystąpienia klinicznych objawów choroby może być różny, nawet wśród członków rodzin noszących tę samą mutację. Podkreśla się znaczenie testów genetycznych pozwalających zidentyfikować osoby z ryzykiem wystąpienia AHC. Umożliwia to włączenie leczenia jeszcze przed wystąpieniem objawów klinicznych. Jednakże ryzyko i korzyści z wcześniejszej terapii steroidowej muszą być dokładnie rozważone [2]. Sekwencjonowaniem genu *DAX 1* wykryto mutacje zmiany sensu: Q37X, L381H, K382N; mutacje nonsens: C43X, Q76X, W171X, E428X; delecję dwóch zasad zmieniającą ramkę odczytu (784 delAA), oraz delecję odcinka DNA zawierającego nukleotydy 1968-74 w genie *DAX 1* [52,68]. W innych badaniach znaleziono transwersję C/A w nukleotydzie 825 genu *DAX 1*, co spowodowało powstanie kodonu stop w pozycji 197 łańcucha polipeptydowego [12], oraz mutację zmiany sensu L466R [1]. Wykryto też delecję o wielkości 4 par zasad pomiędzy nukleotydami 1464-1467 eksonu 2 genu *DAX 1*, co spowodowało zmianę ramki odczytu i przedwczesną ter-

minację łańcucha polipeptydowego w pozycji aminokwasu 416 [69]. Znaleziono dwie mutacje w eksonie 1 genu *DAX 1*, tj. insercję w kodonie 183 prowadzącą do zmiany ramki odczytu i przedwczesnego kodonu stop oraz mutację zmiany sensu L278P [6]. Inne prace donoszą o mutacjach *nonsense* powodujących powstanie kodonów stop: W171X, Y399X; mutacji zmiany sensu W171Y, oraz mutacjach zmieniających ramkę odczytu: 405delT, 504delA, 702delC. Mutacje Y399X, 405delT, 702delC były mutacjami *de novo* [56]. Opisano też delecję 1 pary zasad w kodonie 49 eksonu 1 powodującą zmianę ramki odczytu i powstanie przedwczesnego kodonu stop w pozycji 84, mutacje punktowe: R267P, Δ V269 [37], mutację zmiany ramki odczytu 388delAG prowadzącą do przedwczesnego kodonu stop w pozycji 7, mutacje zmiany sensu K382N i W291C [48]. Donoszono także o innych mutacjach powodujących AHC. Wynika z tego, że jest mało prawdopodobne, aby miejsce terminacji łańcucha polipeptydowego miało wpływ na typ objawów klinicznych choroby [23].

WIELOGRUCZOŁOWA NIETYDOLNOŚĆ WEWNĄTRZWDZIELNICZA

Wielogruczołowa nietydolność wewnątrzwydzielnicza (autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy – APECED) jest rzadką chorobą autoimmunologiczną dziedziczną autosomalnie recesywnie. Choroba charakteryzuje się nietydolnością nadnerczy, rzadką kandydiozą skóry, zapaleniem rogówki i spojówki, nietydolnością zewnątrzwydzielniczą trzustki oraz niedoborem hormonu wzrostu. Jest to jedyna choroba autoimmunologiczna, której predyspozycję do zachorowania dziedziczy się według praw Mendla [8]. Odkryty dla niej gen *AIRE* jest umiejscowiony na ramieniu długim chromosomu 21 (21q22.3). Obecnie znanych jest prawie 46 mutacji w obrębie genu *AIRE* [42]. Najczęściej występujące to: delecja 13 bp (1085-1097) i mutacja zmiany sensu powodująca transwersję T/G w pozycji 398 eksonu 2, co powoduje zamianę aminokwasów L93R w łańcuchu polipeptydowym [70].

ZABURZENIA FUNKCJONOWANIA RECEPTORA ACTH

W obrębie pierwotnej niedoczynności nadnerczy z powodu niewrażliwości na ACTH (ACTH resistance syndrome) wyróżniamy dwie jednostki chorobowe: dziedziczny niedobór glukokortykosteroidów (hereditary glucocorticoid deficiency HGD) i zespół Allgrova (AS). Zaburzenia te są związane z utratą funkcji nadnerczowego receptora ACTH (ACTH-R) z powodu defektu genetycznego. Obydwie choroby cechują zaburzenia somatyczne, męczliwość, osłabienie, a także przełomy nadnerczowe. Dodatkowo u pacjentów z AS stwierdza się zaburzenia w wydzielaniu łez i achalazję. Gen kodujący ludzki ACTHR odkryto w latach 90. XX wieku. Znajduje się na chromosomie 18p11.2. Dotychczas zidentyfikowano 16 mutacji odpowiedzialnych za niewrażliwość receptora na ACTH. Opisano transwersję G \rightarrow T, nt221 powodującą zamianę w pozycji 74 seryny na izoleucynę (S74I). Druga transwersja C \rightarrow A, nt818 powodowała w wysoko konserwatywnym regionie 273 zamianę proliny na histydynę (P273H) [73]. Ponadto, opisano insercję adeniny w pozycji 218 łańcucha polinukleotydu. Mutacja ta zmieniała ramkę odczytu powodując powstanie kodonu stop i przedwczesną terminację łańcucha polipeptydowego. Stwierdzono również mutację zmiany sensu

D127N, która powoduje najprawdopodobniej zaburzenia w przekazywaniu sygnału transdukcji w receptorze [53].

Opisano także zespół nadwrażliwości na ACTH (ACTH hypersensitivity syndrome), charakteryzujący się prawidłowym stężeniem kortyzolu we krwi i nieoznaczalnym stężeniem ACTH. Za przyczynę tego zaburzenia uznaje się mutację w obrębie genu kodującego białko receptora ACTH. Wykryto dwie mutacje punktowe: zamianę cysteiny na argininę w pozycji 21 i seryny na glicynę w pozycji 247 łańcucha polipeptydowego [25].

NOWOTWORY DZIEDZICZNE NADNERCZY

Za patogenezę nowotworów dziedzicznych uważa się występowanie wrodzonych mutacji (mutacji typu germline) w odpowiednich genach supresorowych np. *VHL* w zespole von Hippel-Lindau, w onkogenach *RET* w zespole MEN 2. Badania molekularne pozwoliły na dokładniejszą poznanie tych zaburzeń, a tym samym skuteczniejszą profilaktykę, diagnostykę i leczenie. Znajomość sekwencji tych genów umożliwia wykrycie nosicieli mutacji typu germline, tym samym zawęża się grono osób poddawanych badaniom profilaktycznym. Testy genetyczne stosuje się już od wczesnego dzieciństwa w rodzinach z zespołem MEN 2.

Zespół von Hippel-Lindau (VHL) jest chorobą dziedziczną autosomalnie dominującą, charakteryzującą się występowaniem torbieli i zmian nowotworowych głównie w mózdku (60%), siatkówce (60%), trzustce, nerkach i nadnerczach. Zespół VHL jest spowodowany mutacjami w nowotworowym genie supresorowym umiejscowionym na chromosomie 3p25-26 [28]. Zidentyfikowano mutację zmiany sensu w kodonie 238 w eksonie 3 genu *VHL* (R238W) [22]. Mutacja *missense* w kodonie 167 genu *VHL* zwiększa ryzyko wystąpienia *pheochromocytoma* (oprócz raka jasnokomórkowego nerki i naczynek zarodkowych). Wskazuje to na istnienie zależności pomiędzy miejscem lub/i typem mutacji typu germline danego genu a lokalizacją zmian nowotworowych. Uważa się, iż w związku z występowaniem nowotworów różnych narządów, liczba mutacji powodujących zespół VHL może być większa [14]. Za wystąpieniem *pheochromocytoma* w VHL przemawia również obecność transwersji G/T w kodonie 658, powodującej substytucję Ser/Ala w pozycji 149 łańcucha polipeptydowego (S149A) [5]. Jako część zespołu VHL mogą występować skupiska tkanki chromochłonnej umiejscowione w klatce piersiowej. Dlatego przy podejrzeniu nowotworu wytwarzającego catecholaminy i zespołu VHL, oraz przy braku guza rdzenia nadnerczy należy poszukiwać zmian w klatce piersiowej [7].

Przypuszcza się, że domniemane geny supresorowe znajdują się w chromosomach: 2, 4, 11 i 18, których inaktywacja prowadzi do rozwoju nowotworów nadnerczy. Większość obserwowanych zmian była zmianami o typie utraty heterozygotności (LOH) i była obecna w rakach i tylko niektórych gruczolakach. Utrata materiału genetycznego w regionie 2p16 jest silnie związana ze złośliwym fenotypem nowotworu, podobnie jak utrata heterozygotności w regionie 11q13 [32] i regionie 11p15. Region 11p15 jest szczególnie ciekawy ze względu na liczbę genów związanych z onkogeną nadnerczową znajdującą się w tym obsza-

rze (np. H19 – gen supresorowy, P57KIP2 – białko cdk N1C, IGF 2, HRAS – protoonkogen, TSSC3 – odpowiedzialny za apoptozę). Rearanżacje genów o takim umiejscowieniu są zwykle obecne w sporadycznych nowotworach o złośliwym fenotypie [45,66]. Spośród testowanych markerów molekularnych najlepszym okazał się 17p13 LOH. Wykazano silną korelację z krótszym okresem remisji, z większym ryzykiem wznowy i krótszym przeżyciem. Sugeruje się, że *locus* 17p13 zawiera swoiste geny docelowe, których inaktywacja doprowadza do progresji guza [44]. Badania wykazały, iż raki nadnerczy są spowodowane zaburzeniami monoklonalnymi, natomiast prawie 25% gruczolaków jest wywołana przez zaburzenia poliklonalne. Onkogeny i geny supresorowe zaangażowane w patogenezę nowotworów nadnerczy obejmują mutację genu supresorowego *P53* oraz rearanżacje materiału genetycznego w chromosomie 11p13-15, prowadzące do wzmożonej syntezy mRNA silnych mitogenów nadnerczowych, jakimi są czynniki wzrostowe IGF-1, IGF-2 [55]. Możliwa jest też rola mutacji w obrębie protoonkogenu *RET* w patogenezie sporadycznych nowotworów nadnerczy [38]. Częstość występowania nowotworów kory nadnerczy wśród nosicieli mutacji germline *P53* powodującej wystąpienie zespołu Li-Fraumeni, jest stosunkowo duża. W zespole tym mutacje występują najczęściej w eksonie 5 i 8 kodonach 175, 248, 273, 282 [61].

Wykazano, iż mutacje w obrębie genu *P53* występowały w mnogich guzach *pheochromocytoma* o wysokim stopniu złośliwości, natomiast w pojedynczych guzach łagodnych mutacje nie były obecne. Wynika z tego, że mutacje w obrębie genu *P53* mogą być związane z występowaniem guzów mnogich o wysokim stopniu złośliwości [75].

Badano też zmiany w genomie guzów nadnerczy występujących u dzieci. Wykazano, iż zmiany te są stosunkowo stałe i nie zależą ani od typu guza (rak czy gruczolak), ani od obecności mutacji w genie *P53*, która wystąpiła w komórkach linii germlinalnej. Ponieważ spostrzeżenia te nie dotyczą nowotworów występujących w wieku dorosłym, autorzy przypuszczają że ma to związek z embrionalnym pochodzeniem guzów nadnerczy u dzieci [27].

Zespoły mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1 i 2 (multiple endocrine neoplasia type 1, 2 – MEN 1, MEN 2) są chorobami nowotworowymi dziedziczącymi się autosomalnie dominującą, przy zmiennej penetracji genów. Zespół MEN 1 (zwany też zespołem Wermera) charakteryzuje się współwystępowaniem gruczolaków przytarczyc (80–98%), guzów hormonalnie czynnych wysp trzustkowych (40–85%), guzów przedniego płata przysadki (9–40%), jak również mogą towarzyszyć temu zespołowi czynne lub nieczynne hormonalnie gruczolaki kory nadnerczy (5%). Częstość występowania zespołu MEN 1 waha się od 0,02 do 0,2 na 1000 osób [19]. Zespół MEN 2 (zespół Sipple'a) dzieli się na dwie składowe: MEN 2A i MEN 2B. W skład zespołu MEN 2A wchodzi dziedziczna postać raka rdzeniastego tarczycy (100%), guz chromochłonny nadnerczy (50%) i guzy przytarczyc (5–10%) [72]. Należy zwrócić uwagę, iż w zespole MEN 2A guz chromochłonny nadnerczy pojawia się zwykle 10 lat później niż wystąpienie raka rdzeniastego tarczycy [20]. W skład zespołu MEN 2B wchodzi rak rdzeniasty tarczycy i guz chromochłonny nadnerczy. Poza tym, współwystępuje w zespole



MEN 2B nerwiakowłóknakowatość skóry i błon śluzowych, *megacolon*, marfanoidalna budowa ciała. Rozwój technik biologii molekularnej w ostatnich latach pozwolił na dokładną charakterystykę zaburzeń genetycznych leżących u podłoża poszczególnych zespołów. W regionie chromosomu 11q13 o wielkości par zasad 2-3 Mb umiejscowionych jest 7 genów „kandydatów” powstawania zespołu MEN 1. Należą do nich geny: *PRAD1*, *FAU*, *ZFMI*, *4F2HC*, *INT2*, *HSTF1* i *PP1α*. Sugeruje się, że gen(y) kandydaci zespołu MEN 1 są genami supresorowymi. Inaktywacja genu zachodzi za pośrednictwem mechanizmu tzw. dwóch trafień („two-hits”). W regionie 11q13 (marker genetyczny między *D11427* a *D11460*) zlokalizowano gen zespołu MEN 1 o nazwie MENIN. Gen MENIN o wielkości 9 kb składa się z 10 eksonów i koduje białko jądrowe złożone z 610 aminokwasów. Obecność transkryptu genu (2,8 kb mRNA) wykryto w wielu komórkach, m.in. neuroendogennych, w trzustce, tarczycy, jądrach, korze nadnerczy i leukocytach [33,40]. Nowotworzenie w zespołach MEN 2A i MEN 2B jest związane z mutacjami punktowymi w obrębie protoonkogenu RET umiejscowionego na chromosomie 10 (region 10q11.2) i zawierającego 20 eksonów o wielkości 60-287 par zasad i 19 intronów [11]. Produkt ekspresji tego genu jest błonowym białkiem receptorowym, którego wewnątrzkomórkowa domena wykazuje właściwości kinazy tyrozynowej. Jak już wspomniano, *pheochromocytoma* współistnieje z innymi nowotworami zarówno w zespole MEN 2A jak i w zespole MEN 2B. Zdaniem Mulligana i wsp. [46], w przypadku MEN 2A, każda mutacja protoonkogenu RET w kodonie 634, powodująca zamianę cysteiny na inny aminokwas, predysponuje do rozwoju guza chromochłonnego. W ze-

spole MEN 2B rak rdzeniasty tarczycy w 40–50% przypadków współistnieje z guzem chromochłonnym rdzenia nadnerczy. W przypadku zespołu MEN 2B, u ponad 90% pacjentów zidentyfikowano w genomowym DNA zamianę pojedynczej zasady w kodonie 918 (ekson 16) protoonkogenu RET. W każdym przypadku mutacja ta była identyczna i prowadziła do zastąpienia metioniny (M) treoniną (T) w obrębie regionu katalitycznego domeny kinazy tyrozynowej [17,26,47]. Szukano wskaźnika, który określałby stopień złośliwości *pheochromocytoma*. Badano ekspresję telomerazy w 16 łagodnych, 3 złośliwych i 16 zdrowych rdzeniach nadnerczy. Okazało się, że aktywność telomerazy w komórkach pochodzących ze złośliwych *pheochromocytoma* jest znacznie podwyższona w porównaniu z jej aktywnością w komórkach pochodzących ze zdrowych nadnerczy lub z łagodnych guzów. Ponieważ aktywność telomerazy wyraźnie wskazywała na charakter guza, autorzy uważają, że badania aktywności tego enzymu mogą stać się nowym narzędziem w diagnostyce złośliwych *pheochromocytoma* [35]. Ponieważ *pheochromocytoma* w zespole MEN 2 współwystępuje z innymi nowotworami, ważne jest odróżnienie postaci sporadycznych od zespołowych. W badaniach potwierdzono zależność występowania postaci zespołowych *pheochromocytoma* od obecności mutacji w odpowiednich genach: VHL i RET [10].

W podsumowaniu można stwierdzić, iż badania nad genetyką chorób nadnerczy wniosły podstawy do zrozumienia etiologii różnorodnych zaburzeń. Ich głębsze poznanie niesie za sobą szansę efektywniejszej profilaktyki, diagnostyki i leczenia.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Abe S., Nakae J., Yasoshima K., Tajima T., Shinohara N., Murashita M., Satoh K., Koike A., Takahashi Y., Fujieda K.: Novel missense mutation (Leu466Arg) of the DAX1 gene in a patient with X-linked congenital adrenal hypoplasia. *Am. J. Med. Genet.*, 1990; 84: 87–89
- [2] Achermann J.C., Silverman B.L., Habiby R.L., Jameson J.L.: Presymptomatic diagnosis of X-linked adrenal hypoplasia congenita (AHC) by analysis of DAX 1. *J. Pediatr.*, 2000; 137: 878–881
- [3] Artl W., Walker EA., Draper N., Ivison HE., Ride JP., Hammer F., Chalder SM., Borucka-Mankiewicz M., Hauffa BP., Malunowicz EM., Stewart PM., Shackleton CH.: Congenital adrenal hyperplasia caused by mutant P450 oxidoreductase and human androgen synthesis: analytical study. *Lancet*, 2004; 363: 2128–2135
- [4] Asanuma A., Ohura T., Ogawa E., Sato S., Igarashi Y., Matsubara Y., Iinuma K.: Molecular analysis of Japanese patients with steroid 21-hydroxylase deficiency. *J. Hum. Genet.*, 1999; 44: 312–317
- [5] Atuk N.O., Stolle C., Owen J.A. Jr., Carpenter J.T., Vance M.L.: Pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease: clinical presentation and mutation analysis in a large, multigenerational kindred. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998; 83: 117–120
- [6] Bassett J.H., O'Halloran D.J., Williams G.R., Beardwell C.G., Shalet SM., Thakker R.V.: Novel DAX1 mutations in X-linked adrenal hypoplasia congenita and hypogonadotropic hypogonadism. *Clin. Endocrinol. Oxf.*, 1999; 50: 69–75
- [7] Bender B.U., Althofer C., Januszewicz A., Gartner R., Schmidt H., Hoffmann M.M., Heidemann P.H., Neumann H.P.: Functioning thoracic paraganglioma: association with Von Hippel-Lindau syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997; 82: 3356–3360
- [8] Bjorses P., Aaltonen J., Horelli-Kuitunen N., Yaspo M.L., Peltonen L.: Gene defect behind APECED: a new clue to autoimmunity. *Hum. Mol. Genet.*, 1998; 7: 1547–1553
- [9] Bose H.S., Pescovitz O.H., Miller W.L.: Spontaneous feminization in a 46,XX female patient with congenital lipid adrenal hyperplasia due to a homozygous frameshift mutation in the steroidogenic acute regulatory protein. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997; 82: 1511–1515
- [10] Brauch H., Hoepfner W., Jahng H., Wohl T., Engelhardt D., Spelsberg F., Ritter M.M.: Sporadic pheochromocytomas are rarely associated with germline mutations in the *vhl* tumor suppressor gene or the *ret* protooncogene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997; 82: 4101–4104
- [11] Calender A.: Genetic testing in multiple endocrine neoplasia and related syndromes. *Forum Genova*, 1998; 8: 146–159
- [12] Caron P., Imbeaud S., Bennet A., Plantavid M., Camerino G., Rochiccioli P.: Combined hypothalamic-pituitary-gonadal defect in a hypogonadic man with a novel mutation in the DAX-1 gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999; 84: 3563–3569
- [13] Connor M., Ferguson-Smith M.: Podstawy genetyki medycznej. PZWL, Warszawa, 1998; 176
- [14] Curley S.A., Lott S.T., Luca J.W., Frazier M.L., Killary A.M.: Surgical decision-making affected by clinical and genetic screening of a novel kindred with von Hippel-Lindau disease and pancreatic islet cell tumors. *Ann. Surg.*, 1998; 227: 229–235
- [15] Dacou-Voutetakis C., Maniati-Christidi M., Dracopoulou-Vabouli M.J.: Genetic aspects of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2001; 14(Supl.5): 1303–1308, 1317
- [16] Dolzan V., Stopar-Obreza M., Zerjav-Tansek M., Breskvar K., Krzisinik C., Battelino T.: Mutational spectrum of congenital adrenal hyperplasia in Slovenian patients: a novel Ala15Thr mutation and Pro30Leu within a larger gene conversion associated with a severe form of the disease. *Eur. J. Endocrinol.*, 2003; 149: 137–144
- [17] Donis-Keller H.: The RET proto-oncogene and cancer. *J. Inter. Med.*, 1995; 238: 319–325
- [18] Ezquieta B., Oyarzabal M., Jariago C.M., Varela J.M., Chueca M.: A novel frameshift mutation in the first exon of the 21-OH gene found in homozygosity in an apparently nonconsanguineous family. *Horm. Res.*, 1999; 51: 135–141
- [19] Ferenc T.: Zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1 – zagadnienia genetyczne i badania przesiewowe. Konferencja „Nowotwory dziedziczne – profilaktyka, diagnostyka i leczenie.” Międzyzdroje, 23–24.06.2000

- [20] Ferenc T., Lewiński A., Pastuszek-Lewandoska D.: Rak rdzeniasty tarczycy – zagadnienia genetyczne i badania przesiewowe. *Endokrynol. Pol.* – Polish J. Endocrinol., 1997; 48: 177–188
- [21] Fujieda K., Tajima T., Nakae J., Sageshima S., Tachibana K., Suwa S., Sugawara T., Strauss J.F. III: Spontaneous puberty in 46,XX subjects with congenital lipoid adrenal hyperplasia. Ovarian steroidogenesis is spared to some extent despite inactivating mutations in the steroidogenic acute regulatory protein (StAR) gene. *J. Clin. Invest.*, 1997; 99: 1265–1271
- [22] Garcia A., Matias-Guiu X., Cabezas R., Chico A., Prat J., Baiget M., De Leiva A.: Molecular diagnosis of von Hippel-Lindau disease in a kindred with a predominance of familial pheochromocytoma. *Clin. Endocrinol. Oxf.*, 1997; 46: 359–363
- [23] Hamaguchi K., Arikawa M., Yasunaga S., Kakuma T., Fukagawa K., Yamase T., Nawata H., Sakata T.: Novel mutation of the DAX1 gene in a patient with X-linked adrenal hypoplasia congenita and hypogonadotropic hypogonadism. *Am. J. Med. Genet.*, 1998; 76: 62–66
- [24] Helmsberg A.: Twin genes and endocrine disease: CYP21 and CYP11B genes. *Acta Endocrinol.*, 1993; 129: 97–108
- [25] Hiroi N., Yakushiji F., Shimojo M., Watanabe S., Sugano S., Yamaguchi N., Miyachi Y.: ACTH hypersensitivity syndrome associated with abnormalities of the ACTH receptor gene. *Clin. Endocrinol. Oxf.*, 1998; 48: 129–134
- [26] Hofstra R.M., Landsvater R.M., Ceccherini I., Stulp R.P., Stelwagen T., Luo Y., Pasini B., Hoppener J.W., van Amstel H.K., Romeo G.: A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature*, 1994; 367: 375–376
- [27] James L.A., Kelsey A.M., Birch J.M., Varley J.M.: Highly consistent genetic alterations in childhood adrenocortical tumours detected by comparative genomic hybridization. *Br. J. Cancer*, 1999; 81: 300–304
- [28] Jensen A.M., Bisgaard M.L.: Von Hippel-Lindau disease and molecular genetic diagnosis. *Ugeskr. Laeger*, 1999; 161: 959–961
- [29] Kater C.E., Biglieri E.G.: Disorders of steroid 17 α -hydroxylase deficiency. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, 1994; 23: 341–355
- [30] Katsumata N., Tanae A., Shinagawa T., Nagashima-Miyokawa A., Shimizu M., Yasunaga T., Tanaka T., Hibi I.: Homozygous Q258X mutation in the steroidogenic acute regulatory gene in a Japanese patient with congenital lipoid adrenal hyperplasia. *Endocr. J.*, 1997; 44: 441–446
- [31] Katsumata N., Tanae A., Shinagawa T., Nagashima-Miyokawa A., Shimizu M., Yasunaga T., Tanaka T., Hibi I.: A novel frameshift mutation 840delA and a novel polymorphism D203A in the steroidogenic acute regulatory protein gene in a Japanese patient with congenital lipoid adrenal hyperplasia. *Hum. Mutat.*, 1998; 11: 331
- [32] Kjellman M., Roshani L., Teh B.T., Kallioniemi O.P., Hoog A., Gray S., Farnebo L.O., Holst M., Backdahl M., Larsson C.: Genotyping of adrenocortical tumors: very frequent deletions of the MEN1 locus in 11q13 and of a 1-centimorgan region in 2p16. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999; 84: 730–735
- [33] Komminoth P.: Multiple Endocrine Neoplasia type 1, sporadic Neuroendocrine tumors, and MENIN. *Diagn. Mol. Pathol.*, 1999; 8: 107–112
- [34] Krone N., Braun A., Weinert S., Peter M., Roscher A.A., Partsch C.J., Sippell W.G.: Multiplex minisequencing of the 21-hydroxylase gene as a rapid strategy to confirm congenital adrenal hyperplasia. *Clin. Chem.*, 2002; 48: 818–825
- [35] Kubota Y., Nakada T., Sasagawa I., Yanai H., Itoh K.: Elevated levels of telomerase activity in malignant pheochromocytoma. *Cancer*, 1998; 82: 176–179
- [36] Kupczyk P., Sawiński P., Trzeciak W.H.: Diagnostyka molekularna zespołu nadnerczowo-płciowego. *Post. Biol. Kom.*, 1996; 3: 355–372
- [37] Lalli E., Bardoni B., Zazopoulos E., Wurtz J.M., Strom T.M., Moras D., Sassone-Corsi P.: A transcriptional silencing domain in DAX-1 whose mutation causes adrenal hypoplasia congenita. *Mol. Endocrinol.*, 1997; 11: 1950–1960
- [38] Lin S.R., Yang Y.C., Tsai J.H., Hsu C.H.: Alterations of RET oncogene in human adrenal tumors. *Jpn. J. Cancer Res.*, 1998; 89: 634–640
- [39] Małunowicz E.M.: Diagnostyka wrodzonego przerostu kory nadnerczy z powodu niedoboru 21-hydroksylazy – od fałszywych rozpoznai do wykrycia nowego typu zaburzeń steroidogenezy (APHD). *Endokrynol. Pediatr.*, 2003; 2: 63–68
- [40] Martin-Campos J.M., Catusas L., Chico A., Mayoral C., Lagarda E., Gallart L., Mato E., Rodriguez-Espinosa J., Matias-Guiu X., De Leiva A., Blanco-Vaca F.: Molecular pathology of multiple endocrine neoplasia type 1: two novel germline mutations and updated classification of mutations affecting MEN1 gene. *Diagn. Mol. Pathol.*, 1999; 8: 195–204
- [41] Mayer E.I., Homoki J., Ranke M.B.: Spontaneous growth and bone age development in a patient with 17 α -hydroxylase deficiency: evidence of the role of sexual steroids in prepubertal bone maturation. *J. Pediatr.*, 1999; 134: 371–375
- [42] Meyer G., Badenhop K.: Autoimmune regulator (AIRE) gene on chromosome 21: implications for autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) any more common manifestations of endocrine autoimmunity. *J. Endocrinol. Invest.*, 2002; 25: 804–811
- [43] Miller W.L.: Genetics, diagnosis, and management of 21-hydroxylase deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994; 78: 241–246
- [44] Moisan A.M., Ricketts M.L., Tardy V., Desrochers M., Mebarki F., Chaussain J.L., Cabrol S., Raux-Demay M.C., Forest M.G., Sippell W.G., Peter M., Morel Y., Simard J.: New insight into the molecular basis of 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency: identification of eight mutations in the HSD3B2 gene eleven patients from seven new families and comparison of the functional properties of twenty-five mutant enzymes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999; 84: 4410–4425
- [45] Morel Y., Mebarki F., Rheaume E., Sanchez R., Forest M.G., Simard J.: Structure-function relationships of 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase: contribution made by the molecular genetics of 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Steroids*, 1997; 62: 176–184
- [46] Mulligan L.M., Eng C., Healey C.S., Clayton D., Kwok J.B., Gardner E., Ponder M.A., Frilling A., Jackson C.E., Lehnert H.: Specific mutations of the RET proto-oncogene are related to disease phenotype in MEN 2A and FMTC. *Nat. Genet.*, 1994; 6: 70–74
- [47] Mulligan L.M., Ponder B.A.J.: Genetic basis of endocrine disease; multiple endocrine neoplasia type 2. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1995; 80: 1989–1995
- [48] Nakae J., Abe S., Tajima T., Shinohara N., Murashita M., Igarashi Y., Kusuda S., Suzuki J., Fujieda K.: Three novel mutations and a de novo deletion mutation of the DAX-1 gene in patients with X-linked adrenal hypoplasia congenita. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997; 82: 3835–3841
- [49] Nakae J., Tajima T., Sugawara T., Arakane F., Hanaki K., Hotsubo T., Igarashi N., Igarashi Y., Ishii T., Koda N., Kondo T., Kohno H., Nakagawa Y., Tachibana K., Takeshima Y., Tsubouchi K., Strauss J.F. III, Fujieda K.: Analysis of the steroidogenic acute regulatory protein (StAR) gene in Japanese patients with congenital lipoid adrenal hyperplasia. *Hum. Mol. Genet.*, 1997; 6: 571–576
- [50] New M.I., Dluhy R.G.: Nadciśnienie tętnicze wywołane zaburzeniami enzymatycznymi syntezy hormonów steroidowych. W: Nadciśnienie hormonalne, red.: Januszewicz W., Sznajderman M., Januszewicz A. PWN, Warszawa, 1997: 205–247
- [51] Nunez B.S., Lobato M.N., White P.C., Meseguer A.: Functional analysis of four CYP21 mutations from spanish patients with congenital adrenal hyperplasia. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1999; 262: 635–637
- [52] Ozisik G., Mantovani G., Achermann J.C., Persani L., Spada A., Weiss J., Beck-Peccoz P., Jameson J.L.: An alternate translation initiation site circumvents an amino-terminal DAX1 nonsense mutation leading to a mild form of X-linked adrenal hypoplasia congenita. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003; 88: 417–423
- [53] Peter M., Partsch C., Sippell W.G.: Familial glucocorticoid deficiency: two new mutations in the human ACTH receptor. *Horm. Res.*, 1999; 51(Supl.2): 79
- [54] Pinto G., Tardy V., Trivin C., Thalassinis C., Lortat-Jacob S., Nihoul-Fekete C., Morel Y., Brauner R.: Follow-up of 68 children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: relevance of genotype for management. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003; 88: 2624–2633
- [55] Reincke M.: Mutations in adrenocortical tumors. *Horm. Metab. Res.*, 1998; 30: 447–455
- [56] Reutens A.T., Achermann J.C., Ito M., Ito M., Gu W.X., Habiby R.L., Donohue P.A., Pang S., Hindmarsh P.C., Jameson J.L.: Clinical and functional effects of mutations in the DAX-1 gene in patients with adrenal hypoplasia congenita. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999; 84: 504–511
- [57] Rheaume E., Simard J., Morel Y., Mebarki F., Zachmann M., Forest M.G., New M.I., Labrie F.: Congenital adrenal hyperplasia due to point mutations in the type II 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase gene. *Nat. Genet.*, 1992; 1: 239–245
- [58] Romer E.T.: Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu wrodzonego przerostu nadnerczy. *Endokrynol. Pol.*, 2003; 5: 631–656
- [59] Rothberg P.G., Baker D.W., Bradley J.F.: Simultaneous detection of five mutations in the steroid 21-hydroxylase gene using nested allele-specific amplification. *Genet. Test*, 1998; 2: 343–346



- [60] Rumsby G., Avey C.J., Conway G.S., Honour J.W.: Genotype-phenotype analysis in late onset 21-hydroxylase deficiency in comparison to the classical forms. *Clin. Endocrinol. Oxf.*, 1998; 48: 707–711
- [61] Sandrini F., De Lacerda L., Figueiredo B., Gabardo J., Ribeiro R., Sandrini R.: Germline p53 mutation in sporadic adrenocortical tumors in children in Southern Brazil. *Horm. Res.*, 1999; 51(Supl.2): 12
- [62] Simard J., Moisan A.M., Morel Y.: Congenital adrenal hiperplasia due to 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase/Delta(5)-Delta(4) isomerase deficiency. *Semin. Reprod. Med.*, 2002; 20: 255–276
- [63] Speiser P.W.: Molecular diagnosis of CYP21 mutations in congenital adrenal hyperplasia: implications for genetic counseling. *Am J. Pharmacogenom.*, 2001; 1: 101–110
- [64] Speiser P.W., Dupont J., Zhu D., Serrat J., Buegeleisen M., Tusie-Luna M.T., Lesser M., New M.I., White P.C.: Disease expression and molecular genotype in congenital hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J. Clin. Invest.*, 1992; 90: 584–595
- [65] Speiser P.W., White P.C.: Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency. *Clin. Endocrinol.*, 1998; 49: 411–417
- [66] Tajima T., Nishi Y., Takase A., Nakae J., Murashita M., Fujieda K. No genetic mutation in type II 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase gene in patients with biochemical evidence of enzyme deficiency. *Horm. Res.*, 1997; 47: 49–53
- [67] Takeda Y., Furukawa K., Inaba S., Miyamori I., Mabuchi H.: Genetic analysis of aldosterone synthase in patients with idiopathic hyperaldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999; 84: 1633–1637
- [68] Viemann M., Peter M., Drop S.L.S., Solyom J., Sippell W.G.: The most frequent Dax-1 mutations causing congenital adrenal hypoplasia are stop- and frameshift mutations. *Horm. Res.*, 1999; 51(Supl.2): 79
- [69] Wang J., Killinger D.W., Hegele R.A.: A microdeletion within DAX-1 in X-linked adrenal hypoplasia congenita and hypogonadotrophic hypogonadism. *J. Invest. Med.*, 1999; 47: 232–235
- [70] Ward L., Paquette J., Seidman E., Huot C., Alvarez F., Crock P., Delvin E., Kampe O., Deal C.: Severe autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy in an adolescent girl with a novel AIRE mutation: response to immunosuppressive therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999; 8: 844–852
- [71] White P.C., Curnow K.M., Pascone L.: Disorders of steroid 11 β -hydroxylase isozymes. *Endocrine Rev.*, 1994; 4: 421–438
- [72] Wiench M., Jarzab B.: Protoonkogen RET: rola w fizjologii i patologii. *Endokrynol. Pol. – Polish J. Endocrinol.*, 1999; 50: 15–30
- [73] Wu S.M., Stratakis C.A., Chan C.H., Hallermeier K.M., Bourdony C.J., Rennert O.M., Chan W.Y.: Genetic heterogeneity of adrenocorticotropin (ACTH) resistance syndromes: identification of a novel mutation of the ACTH receptor gene in hereditary glucocorticoid deficiency. *Mol. Genet. Metab.*, 1998; 64: 256–265
- [74] Yoo H.W., Kim G.H.: Molecular and clinical characterization of Korean patients with congenital lipoid adrenal hyperplasia. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 1998; 11: 707–711
- [75] Yoshimoto T., Naruse M., Zeng Z., Nishikawa T., Kasajima T., Toma H., Yamamori S., Matsumoto H., Tanabe A., Naruse K., Demura H.: The relatively high frequency of P53 gene mutations in Multiple and malignant pheochromocytomas. *J. Endocrinol.*, 1998; 159: 247–255
- [76] Zerah M., Schram P., New M.I.: The diagnosis and treatment of nonclassical 3beta-HSD deficiency. *Endocrinologist*, 1991; 1: 75–81