

# Наследственный синдром Иценко–Кушинга как следствие первичной двусторонней макронодулярной гиперплазии надпочечников, обусловленный мутацией в гене *ARMC5*, в сочетании с первичным гиперпаратиреозом: первое описание в России

© Е.О. Мамедова\*, Е.В. Васильев, В.М. Петров, Н.С. Измайлова, С.А. Бурякина, Л.Я. Рожинская, А.Н. Тюльпаков, Ж.Е. Белая

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Первичная двусторонняя макронодулярная гиперплазия коры надпочечников (ПДМГН) является редкой причиной развития синдрома Иценко–Кушинга. ПДМГН – генетически гетерогенное заболевание. До недавнего времени мутации в известных генах объясняли лишь незначительную часть всех случаев. В 2013 г. был открыт ген-супрессор опухолевого роста *ARMC5*, и в дальнейшем было показано, что герминальные мутации в этом гене в 25–55% случаев приводят к развитию ПДМГН. В статье представлено описание случая наследственного синдрома Иценко–Кушинга как следствия ПДМГН у пациентки 37 лет. В семейном анамнезе пациентки обратило на себя внимание наличие синдрома Иценко–Кушинга и ПДМГН у матери. В качестве метода выбора лечения была проведена двусторонняя адреналэктомия. При молекулярно-генетическом исследовании методом полноэкзомного секвенирования подтверждена наследственная природа заболевания – выявлена герминальная гетерозиготная миссенс-мутация в гене *ARMC5*. Из сопутствующих заболеваний у пациентки выявлена мягкая форма первичного гиперпаратиреоза, что не было описано ранее при мутациях в этом гене.

*Ключевые слова:* синдром Иценко–Кушинга, первичная двусторонняя макронодулярная гиперплазия надпочечников, *ARMC5*, полноэкзомное секвенирование, первичный гиперпаратиреоз, клинический случай.

## Hereditary Cushing's syndrome caused by primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia due to *ARMC5* mutation with concomitant primary hyperparathyroidism: the first known case in Russia

© Elizaveta O. Mamedova\*, Evgeny V. Vasilyev, Vasily M. Petrov, Natalya S. Izmailova, Svetlana A. Buryakina, Liudmila Ya. Rozhinskaya, Anatoly N. Tiulpakov, Zhanna E. Belaya

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia (PBMAH), a genetically heterogeneous disease, is a rare cause of Cushing's syndrome. Until recently, few cases were attributed to mutations in known genes. However, in 2013, *ARMC5*, a newly discovered tumor suppressor gene, was identified. Further studies have shown that mutations in the *ARMC5* gene are found in 25–55% of all PBMAH cases.

This article describes a clinical case of hereditary Cushing's syndrome caused by PBMAH in a 37-year old patient. The patient's family history is remarkable for the presence of Cushing's syndrome and PBMAH in the patient's mother. Bilateral adrenalectomy was performed as the treatment of choice. Genetic analysis using whole-exome sequencing confirmed the hereditary cause of the disease, revealing a germline heterozygous mutation in the *ARMC5* gene. The patient also had concomitant mild primary hyperparathyroidism, which had not been observed before in genetic carriers with the *ARMC5* mutation.

*Keywords:* Cushing's syndrome, primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia, *ARMC5*, whole-exome sequencing, primary hyperparathyroidism, case report.

### Актуальность

Эндогенный гиперкортицизм проявляется поражением многих органов и тканей, обусловленным длительным воздействием на организм избыточного количества кортикостероидов [1]. В этиологии эндогенного гиперкортицизма преобладает АКТГ-зависимый гиперкортицизм (болезнь Иценко–Кушинга – 60–70% случаев, АКТГ-эктопический синдром – 5–10%), тогда как на долю первичного поражения надпочечников (синдром Иценко–Кушинга, СИК) приходится 20–30% случаев [2]. В структуре СИК выделяют одностороннее [аденома

надпочечника (75–90%) или аденокортикальный рак (<5%)] и двустороннее поражение надпочечников (10%) [3]. Двустороннюю гиперплазию надпочечников (ДГН) подразделяют в зависимости от размера узлов (макронодулярная при размере узлов более 1 см и микронодулярная), а также по наличию или отсутствию пигментации при морфологическом исследовании. Среди вариантов ДГН выделяют: первичную двустороннюю макронодулярную гиперплазию надпочечников (ПДМГН, primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia, PBMAH), первичное пигментное нодулярное поражение надпочечников (primary pigmented nodular adrenocortical disease,

PPNAD) и изолированное микронодулярное поражение надпочечников (isolated micronodular adrenocortical disease, iMAD) [4].

Сигнальный путь цАМФ – протеинкиназа А (ПКА) играет важную роль в развитии, пролиферации и функции клеток коры надпочечников. Нарушения в различных компонентах этого сигнального пути могут приводить к развитию СИК. Среди редких синдромов, связанных с мутациями в компонентах цАМФ–ПКА сигнального пути, выделяют: синдром Мак-Кьюн–Олбрайта (постзиготические активирующие мутации в гене *GNAS*, кодирующем Gsa субъединицу), в рамках которого развивается первичное биморфное заболевание коры надпочечников (primary bimorphic adrenocortical disease); Карни комплекс (герминальные инактивирующие мутации в гене *PRKARIA*, кодирующем регуляторную R1 $\alpha$  субъединицу ПКА) с возможным развитием PPNAD. Кроме того, инактивирующие герминальные мутации в генах фосфодиэстераз (ферментов, связывающих и инактивирующих цАМФ) (*PDE11A* и *PDE8B*) были описаны как при ПДМГН, так и при PPNAD и iMAD [4]. Соматические активирующие мутации в гене, кодирующем каталитическую субъединицу ПКА (*PRKACA*), были обнаружены в 40% кортикостером [5]. В последнее десятилетие описано несколько пациентов с ДГН и СИК с герминальным увеличением числа копий гена *PRKACA* [5]. Также был описан единственный случай активирующей мутации в гене рецептора *AKTГ (MC2R)* у пациента с ПДМГН [6].

При ПДМГН выявлены генетические дефекты, ассоциированные с другими сигнальными путями, помимо цАМФ–ПКА. ПДМГН крайне редко может быть компонентом синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа, обусловленного мутациями в гене *MEN1*; семейного аденоматозного полипоза, обусловленного мутациями в гене *APC*; наследственного лейомиоматоза и почечно-клеточного рака [hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC)], обусловленного мутациями в гене фумаратгидратазы (*FH*) [5].

В 2013 г. G. Assie и соавт. выявили новый ген, ответственный за развитие СИК вследствие ПДМГН. При исследовании 33 пациентов с ПДМГН и СИК, мутации в гене *ARMC5* были обнаружены в 18 случаях (55%) [7]. Во всех узлах выявлялись герминальные мутации в гене, при этом «выключение» второго аллеля различалось в разных узлах: соматические мутации были выявлены в 68% случаев, потеря гетерозиготности (ЛОН) – в 32% [7], что свидетельствует о том, что *ARMC5* является геном-супрессором опухолевого роста. В двух других исследованиях было показано, что мутации в гене *ARMC5* встречаются в 25% случаев ПДМГН [8, 9]. Этот ген расположен на хромосоме 16p11.2 и кодирует белок Armadillo repeat containing 5, функции которого не изучены [4]. Влияние на апоптоз миссенс-мутаций в гене *ARMC5* из-

учалось на линиях клеток адренокортикального рака H295R [10]. Было показано, что инактивирующие мутации в гене *ARMC5* приводят к утрате способности клеток коры надпочечников индуцировать апоптоз, что может объяснять крупные размеры надпочечников при ПДМГН [10].

Примечательно, что гиперсекреция кортизола при ПДМГН не является истинно АКТГ-независимой, поскольку опухолевые клетки продуцируют АКТГ, который оказывает пара- и аутокринное воздействие на секрецию кортизола [11].

Таким образом, ПДМГН – редкая, генетически гетерогенная причина развития эндогенного гиперкортицизма, в 25–55% случаев обусловленная инактивирующими мутациями в гене *ARMC5*. Ниже описан случай наследственного СИК в результате ПДМГН, обусловленного мутацией в гене *ARMC5*.

### Описание случая

Пациентка Ю., 37 лет, впервые поступила в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в сентябре 2016 г. с жалобами на избыточный вес, повышение АД до 160/110 мм. рт.ст., нечистоту кожи, нерегулярный менструальный цикл. Вышеперечисленные жалобы возникли около трех лет назад. При обследовании по месту жительства летом 2016 г. заподозрен эндогенный гиперкортицизм. Результаты лабораторного обследования представлены в **таблице**. По данным УЗИ, в проекции правого надпочечника определяется округлое гипоехогенное неоднородное образование 64×32 мм с неровными, полициклическими контурами. При КТ выявлены объемные образования обоих надпочечников кистозно-аденоматозного характера. При МРТ головного мозга без контраста в структуре аденогипофиза выявлен гипointенсивный участок диаметром до 0,6 см (МРТ-картина микроаденомы гипофиза).

Гормональный анализ по месту жительства: альдостерон – 80 пг/мл (норма до 392), ренин 10,4 мкМЕд/мл (до 46,1), метанефрин в плазме 16,3 пг/мл (до 30), норметанефрин в плазме 98,2 пг/мл (до 190). Также отмечалось повышение уровня ПТГ до 7,79 пмоль/л (до 6,9).

Мать пациентки в 2003 г. в 45-летнем возрасте проходила обследование в отделении нейроэндокринологии ЭНЦ РАМН, где у нее был диагностирован СИК тяжелого течения. По данным выписного эпикриза, на фоне приема аминоклутетимида (500 мг/сут) уровень АКТГ в 08:00 – 8,4 пг/мл, в 23:00 – 9,5 пг/л; уровень кортизола на фоне ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона – 249 нмоль/л. При УЗИ – множественные опухоли обоих надпочечников, МРТ-картина с наибольшей вероятностью соответствовала макронодулярной гиперплазии надпочечников. В декабре 2003 г. была выполнена левосторонняя

## Результаты лабораторной диагностики на этапах лечения

Название теста	По месту жительства летом 2016 г.	В ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в сентябре 2016 г.	Референсный интервал
АКТГ в 8:00, пг/мл	0,99	1	7–66
АКТГ в 23:00, пг/мл	–	1	0–30
Кортизол в 08:00, нмоль/л	–	1399	123–626
Кортизол в 23:00, нмоль/л	–	1427	46–270
Свободный кортизол в суточной моче, нмоль/сут	1579,6	5063,5	60–413
Свободный кортизол в слюне в 23:00, нмоль/л	–	56,6	0,5–9,4
Кортизол на фоне ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона, нмоль/л	513	–	<50

адреналэктомия, в феврале 2004 г. — правосторонняя адреналэктомия.

При обследовании в отделении нейроэндокринологии и остеопатий в сентябре 2016 г. у пациентки Ю. был подтвержден АКТГ-независимый эндогенный гиперкортицизм (см. таблицу). В биохимическом анализе крови: калий — 4,5 ммоль/л (3,5–5,1), глюкоза — 4,42 ммоль/л, холестерин — 7,8 ммоль/л (3,3–5,2). В суточной моче метанефрин — 194 мкг (25–312), норметанефрин — 347 мкг (35–445). По данным МСКТ: надпочечники обычно расположены, с четкими неровными контурами. Оба надпочечника деформированы, неравномерно утолщены. Структура неоднородная за счет многочисленных объемных образований округлой и овальной формы, размером от 12 до 36 мм. Наиболее крупные образования расположены в латеральной ножке левого надпочечника (до 33 мм) и в латеральной ножке правого надпочечника (до 28 и 36 мм). Контур образований четкие, ровные. Структура однородная. Плотность их по фазам составляет: нативная фаза — артериальная фаза — венозная фаза — отсроченная фаза: 13–37–74–38 ед.Н. Размер правого надпочечника (медиальная ножка–латеральная ножка–тело): 12–20–14 мм. Размер левого надпочечника: 18–22–10 мм. Длина пра-

вого надпочечника, включая ножки и тело, — 9,3 см, левого — 8,9 см. (рис. 1, 2). При повторной МРТ головного мозга данных за микроаденому гипофиза не получено. Таким образом, был верифицирован диагноз «Синдром Иценко–Кушинга. Первичная двусторонняя макронодулярная гиперплазия надпочечников». Пациентка была консультирована хирургом, показано хирургическое лечение. Из осложнений эндогенного гиперкортицизма подтверждена артериальная гипертензия 2 степени, по поводу чего назначены лозартан, индапамид, доксазозин с достижением целевых показателей АД.

В связи с анамнестическими данными о повышении уровня ПТГ был исследован уровень общего кальция и выявлено его повышение [2,56 ммоль/л (2,15–2,55)]. При повторном исследовании: кальций общий — 2,61 ммоль/л, кальций ионизированный — 1,24 ммоль/л (1,03–1,29). Уровень ПТГ также оказался повышенным [70,44 пг/мл (15–65)], что подтверждало наличие ПТГ-зависимой гиперкальциемии. При УЗИ выявлены признаки гиперплазии правой верхней околощитовидной железы 0,8×0,5×0,3 см. Учитывая отсутствие нефролитиаза (по данным УЗИ) и

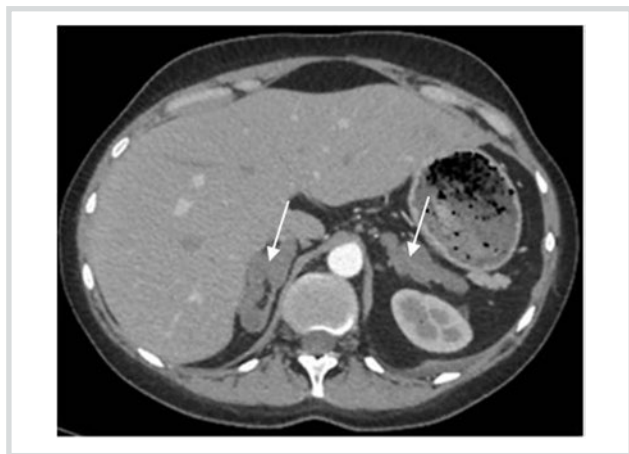


Рис. 1. МСКТ надпочечников пациентки Ю., артериальная фаза, аксиальная проекция (надпочечники указаны стрелками).



Рис. 2. МСКТ надпочечников пациентки Ю., артериальная фаза, коронарная проекция (надпочечники указаны стрелками).

снижения минеральной плотности костей (по данным денситометрии), сформулирован диагноз «Первичный гиперпаратиреоз, мягкая форма. Аденома правой верхней околощитовидной железы». В выписном эпикризе матери пациентки от 2003 г. имелись данные об уровне ионизированного кальция — 1,24 ммоль/л (1,03–1,29), однако сведения об уровне общего кальция и ПТГ отсутствовали.

В отделении хирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» пациентке Ю. проведена люмболапаротомия слева, левосторонняя адреналэктомия с опухолью, спустя неделю — торакофренолапаротомия справа, правосторонняя адреналэктомия с опухолью. В послеоперационном периоде назначена заместительная терапия гидрокортизоном (суммарная доза 40 мг/сут) и флудрокортизоном (0,05 мг/сут). Послеоперационный период протекал без осложнений. При макроскопическом исследовании: правый надпочечник весом 57,0 г, размером 10,5×5,5×3,0 см, левый — весом 77,0 г, размером 7,0×10,0×3,5 см. Поверхность их крупнобугристая. На разрезе оба представлены охряно-желтыми узлами диаметром от 0,5 до 3,0 см (рис. 3, см. раздел дополнительная информация). Микроскопическая картина соответствует макронодулярной гиперплазии надпочечников. Узлы частью инкапсулированы с соединительнотканными трабекулами, имеют однотипное строение (из клеток, аналогичных кортикальным эндокриноцитам пучковой зоны, сливающихся в крупные тяжи и скопления) (рис. 4, см. раздел дополнительная информация).

При повторной госпитализации в отделение нейроэндокринологии и остеопатий в феврале 2018 г. диагностирована медикаментозная компенсация хронической надпочечниковой недостаточности на фоне приема гидрокортизона в суточной дозе 30 мг, флудрокортизона в дозе 0,05 мг. После операции у пациентки нормализовались менструальный цикл и АД, снизился вес на 12 кг. Как при амбулаторном обследовании, так и во время повторной госпитализации, сохранялась гиперкальциемия (кальций общий — 2,68–2,78 ммоль/л, кальций ионизированный — 1,22–1,28 ммоль/л) при уровне ПТГ ближе к верхней границе нормы — 54,95 пг/мл. По данным УЗИ, сохранялась гиперплазия правой верхней околощитовидной железы. Рекомендовано динамическое наблюдение.

Учитывая семейный анамнез (наличие СИК как следствие ПДМГН у матери), для уточнения генетической причины заболевания было проведено секвенирование экзона. Геномную ДНК из лимфоцитов периферической крови выделяли с помощью набора PureLink Genomic DNA Mini Kit, согласно инструкциям производителя (Thermo Fisher Scientific, США). Ультразвуковая фрагментация ДНК проводилась на приборе Covaris S220 (Covaris, США). Пробоподготовка библиотек для секвенирования и экзомное обогащение выполнены с использованием набора TruSeq DNA Exome, соглас-

но инструкциям производителя (Illumina, США). Парно-концевое чтение полученных библиотек (2×80 п.н.) проводилось на секвенаторе NextSeq550 (Illumina, США). Для первичного биоинформатического анализа данных использованы программные инструменты bwa, Picard, Genome Analysis ToolKit (GATK). Аннотация выявленных вариантов проводилась с помощью программного пакета ANNOVAR [12]. Выявлен герминальный гетерозиготный вариант в экзоне 6 гена *ARMC5* р. R898W (с.2692C>T, референсная последовательность NM\_001105247), предсказанный патогенным по *in silico* алгоритмами SIFT, POLYPHEN2-HDIV, POLYPHEN2-HVAR, Mutationtaster. Частота аллеля в популяции, по данным Genome Aggregation Database (<http://gnomad.broadinstitute.org>), 0,000009825.

## Обсуждение

ПДМГН, приводящую к развитию СИК, обычно диагностируют на пятом или шестом десятилетии жизни. Среди пациентов с ПДМГН преобладают женщины, что характерно и для других форм СИК. Истинная распространенность ПДМГН в популяции неизвестна [5]. В представленном нами случае ПДМГН была диагностирована в возрасте 37 лет у пробанда и в возрасте 45 лет у матери, что согласуется с данными литературы. S. Espiard и соавт. сравнивали пациентов с СИК и ПДМГН с мутациями и без мутаций в гене *ARMC5*. У пациентов с мутациями в этом гене при морфологическом исследовании выявлялось значимо большее количество узлов в надпочечниках, вес надпочечников был существенно больше [10]. У пациентов с мутациями в *ARMC5* чаще выявлялся манифестный, а не субклинический СИК, был ниже уровень АКТГ, выше вечерний уровень кортизола в крови, свободного кортизола в суточной моче и подъем содержания кортизола на фоне ночного подавляющего теста с дексаметазоном [10]. Учитывая данные о влиянии мутаций в гене *ARMC5* на апоптоз, предполагается, что гиперплазия надпочечников и формирование узлов происходят прогрессивно, но медленно ввиду доброкачественности опухолевого процесса при ПДМГН. Когда масса надпочечников достигает достаточной критической величины, АКТГ-независимый синтез кортизола приводит к явному эндогенному гиперкортицизму. Это может объяснять тот факт, что СИК при ПДМГН развивается достаточно поздно (в зрелом возрасте) [5].

ПДМГН является генетически гетерогенным заболеванием. Гены, мутации в которых выявлены при ПДМГН, включают: *ARMC5*, *MEN1*, *FH*, *PDE11A*, *PDE8B*, *GNAS*, *APC*, *MC2R*, *PRKACA* [4]. До открытия гена *ARMC5* мутации в остальных генах объясняли развитие лишь единичных случаев. Исследования последних лет показали, что наиболее частой причиной развития ПДМГН являются инактивирующие мутации в

гене *ARMC5*, кодирующем белок Armadillo repeat-containing 5. К 2015 г. в литературе было описано 29 герминальных и 32 соматических мутации в гене *ARMC5* [5]. Среди герминальных мутаций преобладали миссенс-мутации (44,8%); нонсенс-мутации встречались в 24,1%, мутации со сдвигом рамки считывания – в 27,6%, делеции – в 3,4% случаев [5]. Некоторые из этих мутаций были найдены в нескольких неродственных случаях: p.158Nfs44\* [8, 9], p.R267X [7, 8, 10], p.R593W [8, 13], p.R898W [7, 8, 10] и p.A106Rfs31\* [10, 14]. В целом мутации в гене *ARMC5* распределены равномерно по всей нуклеотидной последовательности, и в настоящее время «горячих точек» для мутаций не выявлено. Найденная нами мутация была описана ранее в литературе [7, 8, 10]. В России мутация в гене *ARMC5* описывается впервые.

У нашей пациентки был выявлен также первичный гиперпаратиреоз, что клинически могло соответствовать синдрому МЭН 1 типа. Однако при секвенировании экзона патогенных вариантов в гене *MEN1* выявлено не было. В литературе описаны случаи менингиом у пациентов с мутациями в гене *ARMC5* [9, 14], однако данные о развитии аденом околощитовидных желез у таких пациентов нами найдены не были. Вопрос о роли мутаций в гене *ARMC5* в развитии опухолей околощитовидных желез остается открытым.

## Заключение

ПДМГН является редкой причиной развития эндогенного гиперкортицизма. Наиболее часто при ПДМГН выявляют инактивирующие мутации в гене-супрессоре опухолевого роста *ARMC5*, тем не менее, около  $1/2$ – $3/4$  пациентов с СИК и ПДМГН, не отобранные по тяжести СИК или по наличию или отсутствию отягощенного семейного анамнеза, не имеют мутаций в известных генах. Применение полноэкзомного секвенирования может быть оправдано при ПДМГН ввиду генетической гетерогенности за-

болевания. Могут ли мутации в гене *ARMC5* predispose к развитию других опухолей, еще предстоит выяснить.

## Дополнительная информация

### Дополнительные материалы к статье

**Рис. 3.** Двусторонняя макронодулярная гиперплазия надпочечников, макропрепарат. В увеличенных надпочечниках определяются крупные узлы желтого цвета. а – правый надпочечник; б – левый надпочечник. Доступен на цветной вклейке и в сети Интернет: <http://doi.org/10.14341/probl9712-2783>



**Рис. 4.** Двусторонняя макронодулярная гиперплазия надпочечников, микропрепарат (окраска гематоксилином и эозином, увеличение  $\times 50$ ,  $\times 100$ ,  $\times 200$ ). а – некоторые узлы инкапсулированы и имеют соединительнотканнные трабекулы; б, в – узлы построены из крупных светлых клеток, сливающиеся в тяжи и скопления. Доступен на цветной вклейке и в сети Интернет: <http://doi.org/10.14341/probl9712-2784>



**Источник финансирования.** Молекулярно-генетическое исследование выполнено в рамках государственного задания «Наследственные опухолевые синдромы и множественные эндокринные неоплазии: персонализация диагностики и лечения, прогнозирование рисков, идентификация ядерных семей».

**Согласие пациента.** Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Проблемы эндокринологии».

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов.** Е.О. Мамедова – анализ литературных данных, написание текста статьи; Е.В. Васильев – биоинформатический анализ данных секвенирования экзона; В.М. Петров – проведение секвенирования экзона; Н.С. Измайлова – проведение морфологического исследования надпочечников; С.А. Бурыкина – проведение и описание МСКТ надпочечников; Л.Я. Рожинская – редактирование текста статьи; А.Н. Тюльпаков – биоинформатический анализ данных секвенирования экзона, редактирование текста статьи; Ж.Е. Белая – окончательное редактирование текста статьи. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

## ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Марова Е.И. Классификация форм гиперкортицизма. В кн.: Болезнь Иценко–Кушинга. / Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. – М.; 2011. – С. 81-91. [Marova EI. Klassifikatsiya form giperkortitsizma. In: Dedov II, Melnichenko GA, editors. *Bolezni' Icenko-Kushinga*. Moscow; 2011. p. 81-91. (In Russ.)]
2. Мельниченко Г.А., Дедов И.И., Белая Ж.Е., и др. Болезнь Иценко–Кушинга: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. // Проблемы эндокринологии. – 2015. – Т. 61. – №2. – С. 55-77. [Mel'nichenko GA, Dedov II, Belaya ZE. Cushing's disease: the clinical features, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of endocrinology*. 2015;61(2):55–77. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561255-77>
3. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2015;386(9996):913-927. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61375-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61375-1)
4. Lodish M, Stratakis CA. A genetic and molecular update on adrenocortical causes of Cushing syndrome. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(5):255-262. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.24>
5. Drougat L, Espiard S, Bertherat J. Genetics of primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia: a model for early diagnosis of Cushing's syndrome? *Eur J Endocrinol*. 2015;173(4):M121-131. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0532>
6. Swords FM, Baig A, Malchoff DM, et al. Impaired desensitization of a mutant adrenocorticotropin receptor associated with apparent constitutive activity. *Mol Endocrinol*. 2002;16(12):2746-2753. doi: <https://doi.org/10.1210/me.2002-0099>
7. Assie G, Libe R, Espiard S, et al. *ARMC5* mutations in macronodular adrenal hyperplasia with Cushing's syndrome. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2105-2114. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304603>

8. Faucz FR, Zilbermint M, Lodish MB, et al. Macronodular adrenal hyperplasia due to mutations in an armadillo repeat containing 5 (ARMC5) gene: a clinical and genetic investigation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):E1113-1119. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4280>
9. Alencar GA, Lerario AM, Nishi MY, et al. ARMC5 mutations are a frequent cause of primary macronodular adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(8):E1501-1509. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4237>
10. Espiard S, Drougat L, Libe R, et al. ARMC5 Mutations in a Large Cohort of Primary Macronodular Adrenal Hyperplasia: Clinical and Functional Consequences. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(6):E926-935. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4204>
11. Louiset E, Duparc C, Young J, et al. Intraadrenal corticotropin in bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2115-2125. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215245>
12. Wang K, Li M, Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic Acids Res.* 2010;38(16):e164. doi: <https://doi.org/10.1093/nar/gkq603>
13. Gagliardi L, Schreiber AW, Hahn CN, et al. ARMC5 mutations are common in familial bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(9):E1784-1792. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1265>
14. 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 Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(1):E119-128. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2648>

Рукопись получена: 12.06.2018

Одобрена к публикации: 16.12.2018

Опубликована online: 04.01.2019

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

\***Мамедова Елизавета Октаевна**, к.м.н. [Elizaveta O. Mamedova, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, Moscow 117036, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9783-3599>; eLibrary SPIN: 3904-6017; e-mail: lilybet@mail.ru

**Васильев Евгений Витальевич**, к.б.н. [Evgeny V. Vasilyev, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1107-362X>; eLibrary SPIN: 5767-1569; e-mail: vas-evg@yandex.ru

**Петров Василий Михайлович**, к.х.н. [Vasily M. Petrov, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0520-9132>; eLibrary SPIN: 4358-2147; e-mail: petrov.vasily@gmail.com

**Измайлова Наталья Сергеевна**, к.м.н. [Natalya S. Izmailova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4713-5661>; eLibrary SPIN: 1984-1519; e-mail: nizm2013@mail.ru

**Бурякина Светлана Алексеевна**, к.м.н. [Svetlana A. Buryakina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9065-7791>; eLibrary SPIN: 5675-0651; e-mail: sburyakina@yandex.ru

**Рожинская Людмила Яковлевна**, д.м.н., профессор [Liudmila Ya. Rozhinskaya, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7041-0732>; eLibrary SPIN: 5691-7775; e-mail: lrozhinskaya@gmail.com

**Тюльпаков Анатолий Николаевич**, д.м.н. [Anatoly N. Tiulpakov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8500-4841>; eLibrary SPIN: 8396-1798; e-mail: anatolytiulpakov@gmail.com

**Белая Жанна Евгеньевна**, д.м.н. [Zhanna E. Belaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; eLibrary SPIN: 4746-7173; e-mail: jannabelaya@gmail.com

#### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Мамедова Е.О., Васильев Е.В., Петров В.М., Измайлова Н.С., Бурякина С.А., Рожинская Л.Я., Тюльпаков А.Н., Белая Ж.Е. Наследственный синдром Иценко–Кушинга как следствие первичной двусторонней макронодулярной гиперплазии надпочечников, обусловленный мутацией в гене *ARMC5*, в сочетании с первичным гиперпаратиреозом: первое описание в России. // *Проблемы эндокринологии*. – 2019. – Т. 65. – №2. – С. 89-94. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9712>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Mamedova EO, Vasilyev EV, Petrov VM, Izmailova NS, Buryakina SA, Rozhinskaya LYa, Tiulpakov AN, Belaya ZE. Hereditary Cushing's syndrome caused by primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia due to ARMC5 mutation with concomitant primary hyperparathyroidism: the first known case in Russia. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(2):89-94. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9712>