

doi : 10.52485/19986173_2022_4_132

УДК: 616.453-056.7

Хамнуева Л.Ю., Андреева Л.С., Чугунова Е.В.

**ХРОНИЧЕСКАЯ НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ:
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 664003, г. Иркутск, ул. Красного восстания, 1

Резюме. В обзорной статье представлена современная информация о патогенетических и генетических особенностях первичной надпочечниковой недостаточности (1-НН) на основе анализа имеющихся научных статей, индексируемых в базах данных PubMed и Web of Science. Целью статьи является рассмотрение иммунологических и молекулярно-генетических механизмов развития 1-НН различного генеза. Разнообразие этиологических причин недостаточности коры надпочечников ставит перед медицинским сообществом необходимость расширения знаний о доказанных мутациях генов, приводящих к снижению функции надпочечников, сочетающегося с поражением различных органов и систем. В обзоре представлены новейшие данные первого полногеномного ассоциативного исследования (genome-wide association study, GWAS) 1-НН аутоиммунного генеза. Исследование показало ассоциации аутоиммунной 1-НН с вариантами локусов риска: PTPN22, CTLA4, LPP, BACH2, SH2B3, SIGLEC5, UBASH3A и гена AIRE. Были идентифицированы четыре ранее неизвестных локуса: LPP, SH2B3, SIGLEC5 и UBASH3A. 1-НН может являться составной частью аутоиммунных полигланулярных синдромов 1 и 2 типа с мутацией в гене AIRE. Несмотря на достигнутые успехи современной науки, к настоящему времени необходимо внедрение в клиническую практику современных методов генетических исследований, позволяющих установить диагноз 1-НН, уточнить ее патогенетические механизмы, индивидуализировать лечение.

Ключевые слова: заболевания надпочечников, генетика заболеваний, первичная надпочечниковая недостаточность, мутация генов.

Khamnueva L.Yu., Andreeva L.S., Chugunova E.V.

CHRONIC ADRENAL INSUFFICIENCY: GENETIC ASPECTS OF THE DISEASE*Irkutsk State Medical University, 1 Krasnogo Vosstaniya str., Irkutsk, Russia, 664003*

Abstract. This review article provides current information on the pathogenetic and genetic features of primary adrenal insufficiency (1-HI) based on the analysis of available scientific articles indexed in PubMed and Web of Science. The aim of this article is to review the immunological and molecular genetic mechanisms of 1-HI development of various genesis. The diversity of etiological causes of adrenal cortical insufficiency has raised the need for the medical community to expand knowledge of proven gene mutations that lead to decreased adrenal function combined with lesions of various organs and systems. This review presents the latest data from the first genome-wide association study (GWAS) of 1-HI of autoimmune origin. The study showed associations of autoimmune 1-HI with risk loci variants PTPN22, CTLA4, LPP, BACH2, SH2B3, SIGLEC5, UBASH3A, and AIRE gene. Four previously unknown loci have been identified: LPP, SH2B3, SIGLEC5 and UBASH3A. 1-HI may be a component of autoimmune polyglandular syndromes type 1 and type 2 with a mutation in the AIRE gene. Despite the achievements of modern science, modern methods of genetic research allowing to establish the diagnosis of 1-HI, to clarify its pathogenetic mechanisms, and to individualize treatment are yet to be introduced into clinical practice.

Keywords: adrenal gland diseases, disease genetics, primary adrenal insufficiency, gene mutations

Диагностика первичной надпочечниковой недостаточности (1-НН) в реальной клинической практике достаточно часто сопровождается значительными затруднениями, что связано как с невысокой распространенностью заболевания, так и с недостаточной информированностью врачей различных специальностей об этой тяжелой патологии. Многие симптомы и проявления 1-НН неспецифичны, что достаточно часто приводит к поздней постановке диагноза и увеличивает риск развития у пациента жизнеугрожающего состояния – острой надпочечниковой недостаточности. Распространенность 1-НН варьирует от 100 до 144

случаев в год на 1 млн населения, отмечается постепенное ее увеличение в Европе с 39 случаев в 1960 г. до 144 случаев на 1 млн человек в последние годы [1, 2, 3]. В Исландском общенациональном исследовании в 2016 г. у взрослых пациентов была зарегистрирована еще более высокая распространенность 1-НН – 221 случай на 1 млн населения [4]. Тем не менее, несмотря на увеличение распространенности 1-НН, диагностика заболевания достаточно часто является несвоевременной. По данным В. Bleicken и соавторов, 1-НН была диагностирована в течение первых 6 месяцев после появления симптомов менее чем у 30% женщин и у 50% мужчин; до установления диагноза 67% пациентов были проконсультированы не менее чем у 3 врачей, у 68% из них первоначально был установлен неверный диагноз; чаще всего устанавливался диагноз либо желудочно-кишечных, либо психических заболеваний; о задержке правильной диагностики на 5 лет сообщили 20% пациентов с 1-НН [5].

Среди этиологических факторов, вызывающих 1-НН, выделяют аутоиммунное поражение коры надпочечников, дефекты генов, ответственных за гормоногенез, инфекционные заболевания, в том числе туберкулез, ВИЧ-инфекцию, сифилис, цитомегаловирусное поражение надпочечников, метастатическое поражение надпочечников с первичным очагом в легких, толстом кишечнике, средостении, а также амилоидоз, саркоидоз, гемохроматоз. Синтез гормонов коры надпочечников является сложным многоступенчатым процессом, представляющим каскад реакций, регулируемых ферментными системами, физиологическая работа которых управляется разнообразными генами [6]. Развитие молекулярно-генетических методов исследования и внедрение методик определения генетических маркеров 1-НН в клиническую практику существенно расширяет возможности своевременной диагностики и правильного назначения лечения у данной группы пациентов. Это подтверждает клиническое исследование, проведенное в Турции с участием 95 детей с 1-НН (этиология заболевания на момент включения в исследование была не уточнена), которое показало, что у 90% обследуемых были подтверждены мутации в 10 генах: MC2R, NR0B1 (DAX-1), STAR, CYP11A1, MRAP, NNT, ABCD1, NR5A1, AAAS, SGPL1. Таким образом, у 90% пациентов, принявших участие в исследовании, был подтвержден генетический диагноз 1-НН [6].

Одной из нозологических форм 1-НН является семейная недостаточность глюкокортикоидов. Она предполагает врожденную нечувствительность коры надпочечников к адренокортикотропному гормону (АКТГ) с аутосомно-рецессивным путем наследования, возникающую в раннем детстве и неонатальном периоде. При данном заболевании имеется патология рецепторного аппарата надпочечников к АКТГ с мутацией в генах MC2R или MRAP [7], также могут регистрироваться мутации в генах MCM4 [8], NNT, TXNRD2 [9]. Распространенность заболевания неизвестна, и, по-видимому, оно встречается очень редко. В своем исследовании К. Heshmatzad и соавторы представили клинические случаи пациентов с семейным глюкокортикоидным дефицитом, подтвержденным генетическими тестами, обнаружившими нарушения в генах MC2R и MRAP [7] с аутосомно-рецессивным типом наследования. Все пациенты отрицали наличие родственников с имеющимся диагнозом 1-НН, и только своевременное генетическое консультирование позволило вовремя поставить диагноз и назначить заместительную гормональную терапию. На основании систематического анализа опубликованных печатных работ авторы пришли к выводу, что различные мутации в генах MC2R и MRAP могут отвечать за развитие 1-НН у 22% и 8% пациентов с данной патологией, соответственно. С помощью моделирования и структурного анализа авторы подтвердили, что 45% пациентов, имеющих семейную недостаточность глюкокортикоидов, являются обладателями мутаций именно в генах MC2R и MRAP [7].

Мутация в гене AAAS, кодирующего белок ALADIN (адракалин), приводит к формированию у пациентов синдрома Оллгрова, который представляет собой мультисистемное заболевание, характеризующееся наличием у пациентов классической триады – 1-НН, алакрии, ахалазии пищевода и имеющего аутосомно-рецессивный тип наследования [9]. Заболевание может манифестировать в раннем возрасте, однако

полноценное формирование всех компонентов синдрома Олгрова с развернутой клинической картиной возможно в течение длительного временного периода, либо манифестировать во взрослом и даже пожилом возрасте. S. Jayant и соавторы описали клинический случай пациента с синдромом Олгрова, у которого манифестация данного заболевания произошла в раннем детском возрасте в форме алакримии. Затем в возрасте 12 лет была диагностирована ахалазия, и лишь к 19 годам у пациента сформировалась недостаточность коры надпочечников; при генетическом тестировании была подтверждена мутация в гене AAAS [10].

Заслуживает внимание изучение связи 1-НН и стероид-резистентного нефротического синдрома [11]. Ряд авторов выделяет группы пациентов, у которых имелись изолированный дефицит глюкокортикоидов и отрицательные результаты при определении возможных мутаций в известных генах. Впоследствии у этих пациентов формировался стероид-резистентный нефротический синдром, вызванный мутациями и потерей функции сфингозин-1-фосфатлиазы (SGPL1) [12]. Так, R. Prasad и соавторы описали 5 пациентов с симптомами 1-НН из четырех семей, у которых посредством секвенирования были идентифицированы мутации в SGPL1. При генетическом типировании пациентов и их родителей было установлено, что все пациенты были гомозиготны, а здоровые родители данных пациентов были гетерозиготны; у 4 из 5 описанных пациентов был также диагностирован стероид-резистентный нефротический синдром [11].

Генетические мутации могут не только приводить к нарушению стероидогенеза в надпочечниках, но и непосредственно влиять на процесс формирования надпочечников, вызывая дисгенез. Примером такого влияния может быть генетическая поломка в NR5A1, приводящая к нарушению правильного формирования надпочечников и вызывающая репродуктивные отклонения [13]. Данная мутация напоминает Х-сцепленный тип наследования, так как гетерозиготная мать передает генетическую поломку своему потомству с генотипом 46ХУ. Дополнительными клиническими изменениями, сочетающимися с симптомами 1-НН, являются дисгенез и дисфункция яичек, формирование бесплодия. В исследовании S. Domenice и соавторов выявлено, что у женщин с дефектами NR5A1/ SF-1 наблюдается также дисгенез надпочечников и нарушение функции яичников [14].

В 2019 г. опубликованы данные о роли гена CDKN1C в развитии 1-НН. Он расположен на коротком плече 11-й хромосомы и кодирует белок p57, являющийся импринтированным геном-супрессором клеточного цикла, ограничивающим рост клеток и их деление [15]. Мутации гена CDKN1C вызывают нарушение физиологических механизмов, направленных на ограничение роста клетки, что может способствовать формированию опухолевых образований. Поломки данного гена способны вызывать не только пролиферацию клеток, но и участвовать в формировании гипоплазии надпочечников [15], что неминуемо ведет за собой их дисфункцию с минерало- и глюкокортикоидной недостаточностью. На сегодняшний день активно изучается мутации гена CYP11A1, расположенного на длинном плече 15 хромосомы. Ген ответственен за кодировку 20,22-десмолазы, необходимой для правильного процесса стероидогенеза [16]. Учитывая раннее включение CYP11A1 в стероидогенез, мутации данного гена вызывают у пациентов выраженную минералокортикоидную и глюкокортикоидную недостаточность с манифестацией в раннем детском возрасте, что может не только влиять на качество жизни пациентов, но и представляет прямую угрозу их жизни [17].

Ранее туберкулез был преобладающей причиной 1-НН, которую впервые описал английский врач Т. Аддисон еще в 1855 г.; достаточно долго основными этиологическими причинами разрушения надпочечников считались туберкулез (более чем у 50% пациентов), неопластические и метастатические поражения (примерно у 30 % пациентов), а также геморрагические процессы (примерно у 10 % пациентов) [18]. В настоящее время аутоиммунное поражение надпочечников является причиной развития 1-НН более чем в 85% случаях заболевания [3, 19]. С. Betterle и соавторы представили результаты изучения этиологических причин 1-НН у 633 пациентов: у 492 (77,7%) больных установлен аутоиммунный генез 1-НН, у 57 (9%) причиной поражения надпочечников явился туберкулез, у 29 (4,6%) поражение надпочечников было генетически ассоциированным, у 10 (1,6%) –

следствием рака надпочечников, у 6 (0,94%) – послеоперационным, у 4 (0,6%) – связанным с сосудистыми расстройствами, у 3 (0,5%) – постинфекционным, и у 32 (5,1%) пациентов 1- НН была классифицирована как идиопатическая. Антитела к структурным компонентам коры надпочечников были обнаружены у подавляющего большинства (88-100%) пациентов с недавно развившейся аутоиммунной 1-НН, но ни у одного из пациентов с неаутоиммунной 1-НН [20]. A. Hellesten и соавторы высказали гипотезу о роли вирусов в развитии аутоиммунных процессов в коре надпочечников. Они предположили, что вирусы могут распространяться в коре надпочечников и вызывать воспаление. У людей, которые не смогут эффективно уничтожить вирус, он останется в коре надпочечников, непрерывно продуцируя вирусные нуклеиновые кислоты и белки; последние активируют врожденную и адаптивную иммунную систему, вызывая хроническое воспаление и аутоиммунные реакции к клеткам коры надпочечников. Не исключается, что сам вирус может вызывать непосредственное повреждение клеток, снижая функцию коры надпочечников [21].

Аутоиммунное поражение коры надпочечников представляет собой деструктивный процесс, поражающий все три зоны коры надпочечников, с инфильтрацией лимфоцитами паренхимы надпочечников, что приводит к фиброзу и атрофии надпочечников; процесс протекает достаточно медленно и может не иметь клинического значения до тех пор, пока не будет разрушено большинство клеток коры надпочечников [22]. Антитела, направленные против 21-гидроксилазы, специфичны для аутоиммунного процесса и редко встречаются в общей популяции; следовательно, их присутствие наряду с положительными антителами к коре надпочечников позволяет точно диагностировать аутоиммунное поражение коры надпочечников в 99% случаев [19]. Идентификация стероидной цитохром P450 21-гидроксилазы (21-ОН) коры надпочечников в качестве основного аутоантигена привела к рутинному использованию определения 21-ОН аутоантител для определения этиологии заболевания [23].

Важно помнить, что 1-НН, вызванная аутоиммунным поражением, может являться составной частью аутоиммунных полигландулярных синдромов (АПС), которые включают в себя и другие аутоиммунные заболевания. АПС представляют собой синдромы, сочетающие минимум два вида эндокринопатий аутоиммунного генеза [23]. Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями были заболевания щитовидной железы, сахарный диабет 1 типа, витилиго, дефицит витамина B12 и первичная недостаточность яичников [3, 4, 24]. АПС 1 типа (АПС-1) или аутоиммунная полиэндокринопатия-кандидоз-эктодермальная дистрофия – редкое моногенное заболевание, при котором мутирует ген аутоиммунного регулятора (AIRE) и возникают как минимум два из следующих трех признаков: хронический кожно-слизистый кандидоз, гипопаратиреоз и аутоиммунная 1-НН. Как правило, его передача является аутосомно-рецессивной, но может быть доминантной. Другие состояния могут включать 1-НН, энтеропатию и редко лимфомы [25]. Чаше встречается АПС 2 типа (АПС-2). Пациенты с АПС-2 имеют течение, характеризующееся как минимум двумя из следующих трех эндокринопатий – диабетом 1 типа, аутоиммунным тиреоидитом и 1-НН [26]. Генетические исследования АПС-2 показывают, что одни и те же гены и одиночные нуклеотидные полиморфизмы связаны с несколькими органоспецифическими аутоиммунными заболеваниями.

Таким образом, когда речь идет о генетических ассоциациях, они в основном связаны с генами, кодирующими ключевые регуляторные белки в адаптивной и врожденной иммунной системе, особенно в главном комплексе гистосовместимости. Например, пациенты с АПС-2, подверженные риску глютеновой болезни, обычно имеют варианты DR3-DQ2 и DR4-DQ8 [27]. Эти же гаплотипы обуславливают риск развития диабета 1 типа, аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и 1-НН [3], что объясняет, почему у одних и тех же пациентов могут развиваться все три заболевания. Другими хорошо известными генами риска являются те, которые кодируют CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; CD152) [28], протеинтирозинфосфатазу нерецепторного типа 22 (PTPN22), белок регулятора транскрипции, и CD25 [25]. G. Pham-Dobor и соавторы при анализе данных пациентов с АПС-

2 показали, что аутоиммунная 1-НН диагностировалась в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) у 65% пациентов, сахарным диабетом (СД) 1 типа – у 18% пациентов, одновременно с СД 1 типа и АИТ – у 10% пациентов [29]. Было обнаружено, что АПС-2 тесно связан с гаплотипами HLA с DR3/DQ2 и DR4/DQ8, а также с DRB1*0404 [30].

Антигенпрезентирующие молекулы HLA являются ключевым фактором генетического риска аутоиммунных заболеваний, включая аутоиммунную 1-НН. При рассмотрении генетической составляющей причин формирования АПС выявлено наличие у пациентов полиморфизма в системе HLA D/DR. Так, генетические особенности пациентов с АПС исследовал A.U. Kraus с соавторами: в исследовании приняли участие 278 пациентов с АПС 2 типа, 1373 пациента с эндокринопатиями, из которых 867 пациентов имели изолированный СД 1 типа, 185 пациентов изолированную 1-НН, 321 пациент АИТ, а также контрольная группа здоровых добровольцев, которая составила 526 человек. Исследователями изучался HLA-DQB1 в 57 позиции [31]. Ген HLA-DQB1 расположен на коротком плече 6 хромосомы, является белком-участником главного комплекса гистосовместимости II типа. У людей, являющихся носителями различных вариантов данного гена, имеется предрасположенность к формированию различных аутоиммунных заболеваний: особенно в позиции с аланином (Ала) HLA-D'B1 57 (Ala57). В данном исследовании выявлено, что наличие HLA-DQB1 в 57 с аланином (Asp57) позиции у женщин обуславливает повышенный риск развития аутоиммунной 1-НН или АИТ, а у мужчин имеется большой риск формирования СД 1 типа [32]. Выявленные гаплотипы риска HLA в популяциях европейского происхождения существенно перекрываются между аутоиммунной 1-НН и АПС 3 (сахарный диабет 1 типа и аутоиммунное заболевание щитовидной железы без 1-НН), HLA-DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01 и HLA-DRB1*04:01-DQA1*03:01-DQB1*03:02 оказывают наибольшее влияние. Гаплотипы DQB1*02:01 и DQB1*03:02 – это модель риска аутоиммунной 1-НН аллелей, хотя аллели DR обычно считаются причиной повышенного риска развития сахарного диабета 1 типа [33]. Предполагается, что HLA-DRB1*04:03 защищает от развития аутоиммунной 1-НН [34].

Считается, что генез спорадической аутоиммунной 1-НН имеет генетический компонент, что подтвердилось очень высокими оценками наследуемости, полученными в исследовании шведских близнецов [35]. Попытки идентифицировать генетические варианты, которые могут предрасполагать к 1-НН, начались в конце 1990-х годов, кульминацией которых стала публикация в 2021 году результатов первого полногеномного ассоциативного исследования (genome-wide association study, GWAS) аутоиммунной 1-НН [36]. Основной анализ охватил 1223 случая с аутоиммунной 1-НН и 4097 здоровых контролей, исследователями были обнаружены ассоциации 1-НН с вариантами локусов риска: PTPN22, CTLA4, LPP, BACH2, SH2B3, SIGLEC5, UBASH3A и AIRE. Из этих ассоциированных локусов пять ранее известны (PTPN22, CTLA4, HLA, AIRE и BACH2), что подчеркивало надежность полученных результатов, тогда как четыре локуса были новыми: LPP, SH2B3, SIGLEC5 и UBASH3A. Из исследования были исключены все случаи АПС-1, используя клинические данные, серологию и генетическую информацию. В то же время была обнаружена сильная связь с ведущей мононуклеотидной заменой (single nucleotide polymorphism, SNP) в гене AIRE, что явилось поразительной находкой (rs74203920, OR = 3,4 (2,7-4,3), P = $9,0 \times 10^{-25}$); вторая SNP rs2075876 (находившаяся в LD с кодирующим SNP rs1800520 ($r^2=0,83$)) также была связана с геном AIRE. Таким образом, GWAS спорадической 1-НН аутоиммунного генеза выявил девять значимых ассоциаций для всего генома и объяснил 35-41% аддитивной генетической наследуемости. Результаты GWAS указывают на сложную сеть презентации антигена и иммуномодуляции, которая лежит в основе развития аутоиммунного заболевания. В частности, две независимые вышеуказанные ассоциации в AIRE подчеркивают важность центральной иммунной толерантности в патогенезе аутоиммунной 1-НН. Ген AIRE необходим для экспрессии тимусом тканеспецифичных белков, и, следовательно, важен для негативной селекции аутореактивных тимоцитов и предотвращения органоспецифических

аутоиммунных заболеваний. Авторы связывают два описанных LD-независимых варианта кодирования белка в AIRE со спорадической аутоиммунной 1-НН [36].

У молодых мужчин с отрицательными антителами к 21-гидроксилазе следует подозревать аденолейкодистрофию даже при отсутствии неврологической симптоматики [37, 38]. Аденолейкодистрофия является рецессивным заболеванием, сцепленным с X-хромосомой, поэтому поражает только мальчиков и характеризуется дефектами гена ABCD1, вызывающими повышение уровня жирных кислот с очень длинной цепью в сыворотке крови. Клинический спектр аденолейкодистрофии включает церебральные проявления, которые могут проявляться в детстве, такие как изменения поведения, трудность обучения в школе, когнитивный дефицит вплоть до деменции, психозы, потеря зрения и речи. Это может быть связано с аденомиелоневропатией, проявляющейся позже в среднем возрасте прогрессирующей скованностью и слабостью нижней части тела; диагноз аденолейкодистрофии должен быть обязательно подтвержден молекулярно-генетическим тестированием [39]. Только при всестороннем обследовании пациента, включающем не только гормональное, но и генетическое обследование, возможно назначение корректной заместительной терапии глюко- и минералокортикоидами для сохранения достаточного качества жизни пациента [40].

Таким образом, не вызывает сомнений, что молекулярно-генетическое исследование помогает уточнить этиологию 1-НН, а также своевременно выявить сопутствующие клинические синдромы, которые могут сопровождать генетические дефекты при 1-НН. Генетическое тестирование позволяет своевременно верифицировать семейные формы 1-НН, которые часто являются аутосомно-рецессивными и могут быть не диагностированы у ряда пациентов в детском возрасте.

Информация о финансировании.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Вклад авторов:

Хамнуева Л.Ю. – 40% (идея и разработка концепции обзора, сбор и обработка литературных данных, написание текста, окончательная редакция).

Андреева Л.С. – 30% (обработка литературных данных, написание текста, техническая редакция).

Чугунова Е.В. – 30% (сбор и обработка литературных данных, написание текста, подготовка и оформление текста статьи)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Mason A.S., Meade T.W., Lee J.A., Morris J.N. Epidemiological and clinical picture of Addison's disease. Lancet. 1968. 2(7571). 744-747. doi: 10.1016/s0140-6736(68)90948-3.
2. Lovås K., Husebye E.S. High prevalence and increasing incidence of Addison's disease in western Norway. Clin Endocrinol (Oxf). 2002. 56(6). 787-791. doi: 10.1046/j.1365-2265.2002.t01-1-01552.x.
3. Erichsen M.M., Lovås K., Skinningsrud B. et al. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry. J Clin Endocrinol Metab. 2009. 94(12). 4882-4890. doi: 10.1210/jc.2009-1368.
4. Olafsson A.S., Sigurjonsdottir H.A. Increasing prevalence of addison disease: results from a nationwide study. Endocr Pract. 2016. 22(1). 30-35. doi: 10.4158/EP15754.or.
5. Bleicken B., Hahner S., Ventz M., Quinkler M. Delayed diagnosis of adrenal insufficiency is common: a cross-sectional study in 216 patients. Am J Med Sci. 2010. 339(6). 525-531. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181db6b7a.
6. Guran T., Buonocore F., Saka N. et al. Rare causes of primary adrenal insufficiency: genetic and clinical characterization of a large nationwide cohort. J Clin Endocrinol Metab. 2016. 101(1). 284-292. doi: 10.1210/jc.2015-3250.

7. Heshmatzad K., Mahdieh N., Rabban A., Didban A., Rabbani B. The genetic perspective of familial glucocorticoid deficiency: in silico analysis of two novel variants. *International journal of endocrinology*. 2020. 2020:2190508. doi: 10.1155/2020/2190508.
8. Novoselova T.V., Chan L.F., Clark A.J.L. Pathophysiology of melanocortin receptors and their accessory proteins. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018. 32(2). 3–106. doi: 10.1016/j.beem.2018.02.002.
9. Flokas M.E., Tomani M., Agdere L., Brown B. Triple A syndrome (Allgrove syndrome): improving outcomes with a multidisciplinary approach. *Pediatric health, medicine and therapeutics*. 2019. 10. 99-106. doi: 10.2147/PHMT.S173081.
10. Jayant S.S., Gupta R., Agrawal K., Das L., Dutta P., Bhansali A. Triple A (Allgrove) syndrome due to AAAS gene mutation with a rare association of amyotrophy. *Hormones (Athens)*. 2020. 22. doi: 10.1007/s42000-020-00217-7.
11. Prasad R., Hadjidemetriou I., Maharaj A. et al. Sphingosine -1- phosphate lyase mutations cause primary adrenal insufficiency and steroid resistant nephrotic syndrome. *J Clin Invest*. 2017. 127(3). 942-953. doi: 10.1172/JCI90171.
12. Lovric S., Saba J.D., Hildebrandt F. et al. Mutations in sphingosine-1-phosphate lyase cause nephrosis with ichthyosis and adrenal insufficiency. *J Clin Invest*. 2017. 127(3). 912-928. doi: 10.1172/JCI89626.
13. Ito M., Achermann J.C., Jameson J.L. A naturally occurring steroidogenic factor-1 mutation exhibits differential binding and activation of target genes. *J Biol Chem*. 2000. 275(41). 31708-31714. doi: 10.1074/jbc.M002892200.
14. Domenice S., Zamboni Machado A., Moraes Ferreira F. et al. Wide spectrum of NR5A1 related phenotypes in 46, XY and 46, XX individuals. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2016. 108(4). 309-320. doi: 10.1002/bdrc.21145.
15. Suntharalingham J.P., Ishida M., Buonocore F., Del Valle I., Solanky N., Demetriou et al. Analysis of CDKN1C in fetal growth restriction and pregnancy loss. *F1000Res*. 2019. 8. 90. doi: 10.12688/f1000research.15016.2.
16. Chien Y., Rosal K., Chung B.C. Function of CYP11A1 in the mitochondria. *Review Mol Cell Endocrinol*. 2017. 441. 55-61. doi: 10.1016/j.mce.2016.10.030.
17. Maharaj A., Buonocore F., Meimaridou E. et al. Predicted benign and synonymous variants in CYP11A1 cause primary adrenal insufficiency through missplicing. *J Endocr Soc*. 2018. 3(1). 201-221. doi: 10.1210/js.2018-00130.
18. Addison T. On the constitutional and local effects of disease of the supra-renal capsules. *Br Foreign Med Chir Rev*. 1856. 404-413.
19. Saverino S., Falorni A. Autoimmune Addison's disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020. 34(1). 101379. doi: 10.1016/j.beem.2020.101379.
20. Betterle C., Scarpa R., Garelli S., Morlin L., Lazzarotto F., Presotto F. et.al. Addison's disease: a survey on 633 patients in Padova. *Eur J Endocrinol*. 2013. 169(6). 773-784. doi: 10.1530/EJE-13-0528.
21. Hellesen A., Bratland E. The potential role for infections in the pathogenesis of autoimmune Addison's disease. *Clin Exp Immunol*. 2019. 195(1). 52-63. doi: 10.1111/cei.13207.
22. Hellesen A., Bratland E., Husebye E.S. Autoimmune Addison's disease - an update on pathogenesis. *Ann Endocrinol. (Paris)*. 2018. 79(3). 157-163. doi: 10.1016/j.ando.2018.03.008.
23. Kahaly G.J., Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. *Journal of endocrinological investigation*. 2018. 41(1). 91-98. doi: 10.1007/s40618-017-0740-9.
24. Meyer G., Neumann K., Badenhop K., Linder R. Increasing prevalence of Addison's disease in German females: health insurance data 2008-2012. *Eur J Endocrinol*. 2014. 170(3). 367-373. doi: 10.1530/EJE-13-0756.
25. Husebye E.S., Anderson M.S., Kämpe O. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med*. 2018. 378(12). 1132-1141. doi: 10.1056/NEJMra1713301.
26. Eisenbarth G.S., Gottlieb P.A. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med*. 2004. 350(20). 2068-2079. doi: 10.1056/NEJMra030158.

27. Sollid L.M., Markussen G., Ek J., Gjerde H., Vartdal F., Thorsby, E. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *J Exp Med.* 1989. 169(1). 345-350. doi: 10.1084/jem.169.1.345.
28. Ueda H., Howson J.M., Esposito L., Heward J., Snook H., Chamberlain G. et al. Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature.* 2003. 423(6939). 506-511. doi: 10.1038/nature01621.
29. Pham-Dobor G., Hanák L., Hegyi P., Márta K., Párnitzky A., Gergics M. et al. Prevalence of other autoimmune diseases in polyglandular autoimmune syndromes type II and III. *Journal of endocrinological investigation.* 2020. 43(9). 1-9. doi: 10.1007/s40618-020-01229-1.
30. Hansen M.P., Matheis N., Kahaly G.J. Type 1 diabetes and polyglandular autoimmune syndrome: a review. *World J Diabetes.* 2015. 6(1). 67-79. doi: 10.4239/wjd.v6.i1.67.
31. Kraus A.U., Penna-Martinez M., Shoghi F., Seidl C., Meyer G., Badenhop K. HLA-dqb1 position 57 defines susceptibility to isolated and polyglandular autoimmunity in adults: interaction with gender. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019. 104(6). 1907-1916. doi: 10.1210/jc.2018-01621.
32. Betterle C., Presotto F., Furmaniak J. Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of Addison's disease in adults. *Endocrinol Invest.* 2019. 42(12). 1407-1433. doi: 10.1007/s40618-019-01079-6.
33. Røyrvik E.C., Husebye E.S. The genetics of autoimmune Addison disease: past, present and future. *Nat Rev Endocrinol.* 2022. 18(7). 399-412. doi: 10.1038/s41574-022-00653-y.
34. Falorni A., Brozzetti A., Perniola R. From genetic predisposition to molecular mechanisms of autoimmune primary adrenal insufficiency. *Front Horm Res.* 2016. 46. 115-132. doi: 10.1159/000443871.
35. Skov J., Höijer J., Magnusson P.K.E., Ludvigsson J.F., Kämpe O., Bensing S. Heritability of Addison's disease and prevalence of associated autoimmunity in a cohort of 112 100 Swedish twins. *Endocrine.* 2017. 58(3). 521-527. doi: 10.1007/s12020-017-1441-z.
36. Eriksson D., Røyrvik E.C., Aranda-Guillén M., Berger A.H., Landegre N., Artaza H. et al. GWAS for autoimmune Addison's disease identifies multiple risk loci and highlights AIRE in disease susceptibility. *Nat Commun.* 2021. 12(1). 959. doi: 10.1038/s41467-021-21015-8.
37. Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med.* 1996. 335 (16). 1206-1212. doi: 10.1056 / NEJM199610173351607.
38. Husebye E.S., Pearce S.H., Krone N.P., Kämpe O. Adrenal Insufficiency. *Lancet.* 2021. 397(10274). 613-629. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00136-7.
39. Engelen M., Kemp S., de Visser M., van Geel B.M., Wanders R.J.A., Aubourg P. et al. X-Linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet J Rare Dis.* 2012. 7.51. doi: 10.1186/1750-1172-7-51.
40. Betterle C., Presotto F., Furmaniak J. Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of Addison's disease in adults. *Journal of endocrinological investigation.* 2019. 42(12). 1407-1433. doi: 10.1007/s40618-019-01079-6.

References:

1. Mason A.S., Meade T.W., Lee J.A., Morris J.N. Epidemiological and clinical picture of Addison's disease. *Lancet.* 1968. 2(7571). 744-747. doi: 10.1016/s0140-6736(68)90948-3.
2. Lovås K., Husebye E.S. High prevalence and increasing incidence of Addison's disease in western Norway. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002. 56(6). 787-791. doi: 10.1046/j.1365-2265.2002.t01-1-01552.x.
3. Erichsen M.M., Lovås K., Skinningsrud B. et al. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009. 94(12). 4882-4890. doi: 10.1210/jc.2009-1368.
4. Olafsson A.S., Sigurjonsdottir H.A. Increasing prevalence of addison disease: results from a nationwide study. *Endocr Pract.* 2016. 22(1). 30-35. doi: 10.4158/EP15754.or.

5. Bleicken B., Hahner S., Ventz M., Quinkler M. Delayed diagnosis of adrenal insufficiency is common: a cross-sectional study in 216 patients. *Am J Med Sci.* 2010. 339(6). 525-531. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181db6b7a.
6. Guran T., Buonocore F., Saka N. et al. Rare causes of primary adrenal insufficiency: genetic and clinical characterization of a large nationwide cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016. 101(1). 284-292. doi: 10.1210/jc.2015-3250.
7. Heshmatzad K., Mahdieh N., Rabban A., Didban A., Rabbani B. The genetic perspective of familial glucocorticoid deficiency: in silico analysis of two novel variants. *International journal of endocrinology.* 2020. 2020:2190508. doi: 10.1155/2020/2190508.
8. Novoselova T.V., Chan L.F., Clark A.J.L. Pathophysiology of melanocortin receptors and their accessory proteins. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2018. 32(2). 3-106. doi: 10.1016/j.beem.2018.02.002.
9. Flokas M.E., Tomani M., Agdere L., Brown B. Triple A syndrome (Allgrove syndrome): improving outcomes with a multidisciplinary approach. *Pediatric health, medicine and therapeutics.* 2019. 10. 99-106. doi: 10.2147/PHMT.S173081.
10. Jayant S.S., Gupta R., Agrawal K., Das L., Dutta P., Bhansali A. Triple A (Allgrove) syndrome due to AAAS gene mutation with a rare association of amyotrophy. *Hormones (Athens).* 2020. 22. doi: 10.1007/s42000-020-00217-7.
11. Prasad R., Hadjidemetriou I., Maharaj A. et al. Sphingosine -1- phosphate lyase mutations cause primary adrenal insufficiency and steroid resistant nephrotic syndrome. *J Clin Invest.* 2017. 127(3). 942-953. doi: 10.1172/JCI90171.
12. Lovric S., Saba J.D., Hildebrandt F. et al. Mutations in sphingosine-1-phosphate lyase cause nephrosis with ichthyosis and adrenal insufficiency. *J Clin Invest.* 2017. 127(3). 912-928. doi: 10.1172/JCI89626.
13. Ito M., Achermann J.C., Jameson J.L. A naturally occurring steroidogenic factor-1 mutation exhibits differential binding and activation of target genes. *J Biol Chem.* 2000. 275(41). 31708-31714. doi: 10.1074/jbc.M002892200.
14. Domenice S., Zamboni Machado A., Moraes Ferreira F. et al. Wide spectrum of NR5A1 related phenotypes in 46, XY and 46, XX individuals. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2016. 108(4). 309-320. doi: 10.1002/bdrc.21145.
15. Suntharalingham J.P., Ishida M., Buonocore F., Del Valle I., Solanky N., Demetriou et al. Analysis of CDKN1C in fetal growth restriction and pregnancy loss. *F1000Res.* 2019. 8. 90. doi: 10.12688/f1000research.15016.2.
16. Chien Y., Rosal K., Chung B.C. Function of CYP11A1 in the mitochondria. *Review Mol Cell Endocrinol.* 2017. 441. 55-61. doi: 10.1016/j.mce.2016.10.030.
17. Maharaj A., Buonocore F., Meimaridou E. et al. Predicted benign and synonymous variants in CYP11A1 cause primary adrenal insufficiency through missplicing. *J Endocr Soc.* 2018. 3(1). 201-221. doi: 10.1210/js.2018-00130.
18. Addison T. On the constitutional and local effects of disease of the supra-renal capsules. *Br Foreign Med Chir Rev.* 1856. 404-413.
19. Saverino S., Falorni A. Autoimmune Addison's disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020. 34(1). 101379. doi: 10.1016/j.beem.2020.101379.
20. Betterle C., Scarpa R., Garelli S., Morlin L., Lazzarotto F., Presotto F. et.al. Addison's disease: a survey on 633 patients in Padova. *Eur J Endocrinol.* 2013. 169(6). 773-784. doi: 10.1530/EJE-13-0528.
21. Hellesen A., Bratland E. The potential role for infections in the pathogenesis of autoimmune Addison's disease. *Clin Exp Immunol.* 2019. 195(1). 52-63. doi: 10.1111/cei.13207.
22. Hellesen A., Bratland E., Husebye E.S. Autoimmune Addison's disease - an update on pathogenesis. *Ann Endocrinol. (Paris).* 2018. 79(3). 157-163. doi: 10.1016/j.ando.2018.03.008.
23. Kahaly G.J., Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. *Journal of endocrinological investigation.* 2018. 41(1). 91-98. doi: 10.1007/s40618-017-0740-9.

24. Meyer G., Neumann K., Badenhop K., Linder R. Increasing prevalence of Addison's disease in German females: health insurance data 2008-2012. *Eur J Endocrinol.* 2014. 170(3). 367-373. doi: 10.1530/EJE-13-0756.
25. Husebye E.S., Anderson M.S., Kämpe O. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med.* 2018. 378(12). 1132-1141. doi: 10.1056/NEJMra1713301.
26. Eisenbarth G.S., Gottlieb P.A. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med.* 2004. 350(20). 2068-2079. doi: 10.1056/NEJMra030158.
27. Sollid L.M., Markussen G., Ek J., Gjerde H., Vartdal F., Thorsby, E. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *J Exp Med.* 1989. 169(1). 345-350. doi: 10.1084/jem.169.1.345.
28. Ueda H., Howson J.M., Esposito L., Heward J., Snook H., Chamberlain G. et al. Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature.* 2003. 423(6939). 506-511. doi: 10.1038/nature01621.
29. Pham-Dobor G., Hanák L., Hegyi P., Márta K., Párnitzky A., Gergics M. et al. Prevalence of other autoimmune diseases in polyglandular autoimmune syndromes type II and III. *Journal of endocrinological investigation.* 2020. 43(9). 1-9. doi: 10.1007/s40618-020-01229-1.
30. Hansen M.P., Matheis N., Kahaly G.J. Type 1 diabetes and polyglandular autoimmune syndrome: a review. *World J Diabetes.* 2015. 6(1). 67-79. doi: 10.4239/wjd.v6.i1.67.
31. Kraus A.U., Penna-Martinez M., Shoghi F., Seidl C., Meyer G., Badenhop K. HLA-dqb1 position 57 defines susceptibility to isolated and polyglandular autoimmunity in adults: interaction with gender. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019. 104(6). 1907-1916. doi: 10.1210/jc.2018-01621.
32. Betterle C., Presotto F., Furmaniak J. Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of Addison's disease in adults. *Endocrinol Invest.* 2019. 42(12). 1407-1433. doi: 10.1007/s40618-019-01079-6.
33. Røyrvik E.C., Husebye E.S. The genetics of autoimmune Addison disease: past, present and future. *Nat Rev Endocrinol.* 2022. 18(7). 399-412. doi: 10.1038/s41574-022-00653-y.
34. Falorni A., Brozzetti A., Perniola R. From genetic predisposition to molecular mechanisms of autoimmune primary adrenal insufficiency. *Front Horm Res.* 2016. 46. 115-132. doi: 10.1159/000443871.
35. Skov J., Höijer J., Magnusson P.K.E., Ludvigsson J.F., Kämpe O., Bensing S. Heritability of Addison's disease and prevalence of associated autoimmunity in a cohort of 112 100 Swedish twins. *Endocrine.* 2017. 58(3). 521-527. doi: 10.1007/s12020-017-1441-z.
36. Eriksson D., Røyrvik E.C., Aranda-Guillén M., Berger A.H., Landegre N., Artaza H. et al. GWAS for autoimmune Addison's disease identifies multiple risk loci and highlights AIRE in disease susceptibility. *Nat Commun.* 2021. 12(1). 959. doi: 10.1038/s41467-021-21015-8.
37. Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med.* 1996. 335 (16). 1206-1212. doi: 10.1056 / NEJM199610173351607.
38. Husebye E.S., Pearce S.H., Krone N.P., Kämpe O. Adrenal Insufficiency. *Lancet.* 2021. 397(10274). 613-629. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00136-7.
39. Engelen M., Kemp S., de Visser M., van Geel B.M., Wanders R.J.A., Aubourg P. et al. X-Linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet J Rare Dis.* 2012. 7.51. doi: 10.1186/1750-1172-7-51.
40. Betterle C., Presotto F., Furmaniak J. Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of Addison's disease in adults. *Journal of endocrinological investigation.* 2019. 42(12). 1407-1433. doi: 10.1007/s40618-019-01079-6.