Lesioni ipofisarie nel Carney Complex

Gianluca Occhi[1], Daniela Regazzo[2], Mattia Barbot[2]

[1]Dipartimento di Biologia, Università degli Studi di Padova; [2]UOC Endocrinologia, Dipartimento di Medicina-DIMED, Azienda ospedaliera-Università di Padova, Padova, Italia

Corrispondenza
Prof. Gianluca Occhi, Unità di Genetica Umana Molecolare e Genomica Funzionale, Dipartimento di Biologia, Università degli Studi di Padova. Via Ugo Bassi 58/B, 35128 Padova, Italia.
Tel.: +39-49-8276214
e-mail:gianluca.occhi@unipd.it

Introduzione

Il Carney Complex (CNC) è una rara sindrome ereditaria caratterizzata da pigmentazione cutanea anomala, mixomi cardiaci e cutanei, schwannomi e anomalie endocrine. Nel 70% dei casi il CNC è trasmesso con modalità autosomica dominante a penetranza pressoché completa. Nel restante 30% dei casi questa condizione si manifesta in forma sporadica, spesso come risultato di mutazioni *de novo*. Caratterizzata da eterogeneità genetica, il CNC è dovuto nel 70% dei casi a mutazioni inattivanti del gene *PRKAR1A*, un elemento del complesso multiproteico della protein chinasi A (PKA), centrale nella trasduzione del segnale cAMP.

L'iperattività endocrina può derivare da una serie di neoplasie, tra cui la displasia surrenalica nodulare pigmentata (PPNAD), adenomi ipofisari (AI), il tumore a grandi cellule del Sertoli calcifico e tumori tiroidei (1).

Acromegalia

L'ipersecrezione di GH è un evento comune nei pazienti con CNC e si traduce in elevati livelli sierici di GH e IGF-1 nel 75% dei casi. L'ipersecrezione di GH in questi pazienti, tuttavia, non è sempre indicativa di un AI rilevabile alla risonanza magnetica (RMN). L'acromegalia clinicamente evidente si osserva, infatti, in ~10% dei casi CNC con *imaging* positivo per una lesione ipofisaria e rappresenta la prima manifestazione di malattia nel 7% dei casi (2). Il particolare profilo ormonale dei pazienti CNC può dipendere da iperplasia ipofisaria, tipicamente delle cellule mammo-somatotrope che, in alcuni casi, precede la formazione dell'AI. L'acromegalia biochimica può esser svelata dalla riposta anomala di GH ad un test da carico orale di glucosio o dalla sua risposta paradossa al TRH test.
Sebbene simili a livello istopatologico a quelli sporadici, gli AI GH-secernenti (AI-GH) nel CNC hanno caratteristiche peculiari. È presente infatti, multifocalità, spesso una componente iperplastica, e positività ormonale multipla all'immunoistochimica. Quasi tutti gli AI-GH, risultano positivi anche alla prolattina (PRL) – con ripercussione sul profilo biochimico – ma non è raro osservare positività anche per altri ormoni ipofisari (□ -subunità, TSH-□□ , LH-□□ e FSH-□□□ (3).

Iperprolattinemia

Sebbene quelle che coinvolgono l'asse GH/IGF-1 siano le più comuni, le anomalie ipofisari nel CNC sembrano comportare anche un'anomala secrezione di PRL. È la componente ipofisaria mammo-somatotropa, infatti, la più interessata nei processi iperplastici o di trasformazione in questi pazienti. L'iperprolattinemia, sebbene quasi sempre modesta (<100 ng/ml), è stata osservata sia in pazienti CNC acromegalici (~25%) che in quelli privi di evidenti segni di acromegalia clinica e/o biochimica (~64%) (3). L'iperprolattinemia franca associata ad adenomi ipofisari PRL-secernenti sembra essere, invece, una condizione piuttosto rara.

Malattia di Cushing (CD)

Nel CNC la sindrome di Cushing è comunemente associata a PPNAD; tuttavia, sebbene rare ,sono state descritte forme ACTH-dipendenti di origine ipofisaria (4). In presenza di valori di ACTH dosabili, l'origine ipofisaria dell'ipercortisolismo va confermata attraverso i test al CRH e al desametasone ad alte dosi. Inoltre, in caso di test discordanti e RMN ipofisaria negativa, il cateterismo dei seni petrosi consente di escludere la secrezione ectopica di ACTH – mai peraltro riportata nel CNC – ma soprattutto confermare la diagnosi di CD. Negli unici due casi riportati, la chirurgia trans-naso-sfenoidale si è rivelata risolutiva nel rimuovere la lesione ipofisaria che, all'esame istologico, è risultata un microadenoma ACTH positivo. Entrambi i casi presentavano una mutazione germinale inattivante in *PRAKAR1A* e perdita di eterozigosi nella regione 17q24 a livello somatico, supportando il possibile ruolo patogenetico di queste mutazioni nella CD CNC-associata.

Patogenesi

Il ruolo delle mutazioni *PRKAR1A* nella trasformazione neoplastica ipofisaria rimane da chiarire. Si ritiene tuttavia che, analogamente agli AI-GH sporadici mutati nell'oncogene *gsp*, rimuovendo un segnale inibitorio, queste mutazioni stimolino la PKA e il *signaling* ad essa associato. La mutazione nella subunità catalitica (PRKACB) dello stesso complesso proteico in una paziente CNC acromegalica, supporta in parte questa ipotesi. D'altra parte, la prevalenza simile di soggetti acromegalici fra pazienti CNC con e senza mutazioni *PRKAR1A*, suggerisce il coinvolgimento di altre vie molecolari (5).

Terapia

Per nessuno dei trattamenti farmacologici comunemente utilizzati nella terapia degli AI ci sono dati sufficienti nei pazienti CNC per alcun tipo di raccomandazione. Tuttavia, pazienti CNC con acromegalia biochimica senza evidenti lesioni ipofisarie all'*imaging* sono generalmente trattati con analoghi della somatostatina fino all'eventuale comparsa di un AI.
Per quanto riguarda il trattamento chirurgico, l'adenomectomia selettiva rimane quello d'elezione anche nel CNC. Tuttavia, la presenza di adenomi multipli, comune in questa patologia, associata ad ipersecrezione ormonale può richiedere l'ipofisectomia parziale o totale per ottenere la remissione biochimica (6).

Conflitti di interesse. Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse
Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana
Studi sugli animali. Gli autori non hanno eseguito studi sugli animali

Letture Consigliate

1. Stratakis CA, Raygada M. Carney Complex. 2003 Feb 5 [Updated 2018 Aug 16]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1286/).
2. Cuny T, Mac TT, Romanet P, Dufour H, Morange I, Albarel F, Lagarde A, Castinetti F, Graillon T, North MO, Barlier A, Brue T. Acromegaly in Carney complex. Pituitary 2019;22(5):456–466.
3. Kirschner LS. PRKAR1A and the evolution of pituitary tumors. Mol. Cell. Endocrinol. 2010;326(1–2):3–7.
4. Pepe S, Korbonits M, Iacovazzo D. Germline and mosaic mutations causing pituitary tumours: genetic and molecular aspects. J. Endocrinol. 2019;240(2):R21–R45.
5. Bertherat J, Horvath A, Groussin L, Grabar S, Boikos S, Cazabat L, Libe R, René-Corail F,

Stergiopoulos S, Bourdeau I, Bei T, Clauser E, Calender A, Kirschner LS, Bertagna X, Carney JA, Stratakis CA. Mutations in Regulatory Subunit Type 1A of Cyclic Adenosine 5'-Monophosphate-Dependent Protein Kinase (PRKAR1A): Phenotype Analysis in 353 Patients and 80 Different Genotypes. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009;94(6):2085–2091.

6. Lonser RR, Mehta GU, Kindzelski BA, Ray-Chaudhury A, Vortmeyer AO, Dickerman R, Oldfield EH. Surgical Management of Carney Complex-Associated Pituitary Pathology. Neurosurgery 2017;80(5):780–786.