L'Endocrinologo (2015) 16:123–126
DOI 10.1007/s40619-015-0117-2

UNO SGUARDO ALLA STORIA

Efelidi, lentiggini e complesso di Carney

Roberto Toni[1,2,3]

Pubblicato online: 14 luglio 2015
© Springer International Publishing AG 2015

Nel terzo libro sulle *Malattie delle donne*, Ippocrate (V sec. a.C.) suggerisce una relazione specifica tra comparsa di "macchie" al volto, gravidanza e sesso del nascituro, sottolineando che il feto femminile, a differenza di quello maschile, favorirebbe l'iperpigmentazione facciale materna (Fig. 1a). Oggi sappiamo trattarsi di melasma gravidico, definito nel XVIII sec. *ephelis gravidarum* (Fig. 1b) [1] e ridescritto nel 1961 come melanosi gravidica o cloasma [2], costituito da macule cutanee scure, a contorni irregolari e limiti netti, sul viso, più raramente sugli arti, soprattutto dopo esposizione solare. Alla sua comparsa contribuisce la predisposizione genetica (familiarità in circa 50% dei casi caucasici) e, primariamente, l'iperstimolo estrogenico, inducendo espressione del recettore per l'αMSH (MC1R) che, attraverso il sistema AMPc—proteina kinasi A (PKA o PRKA), attiva la trascrizione della tirosinasi nei melanociti. Ne risulta aumento della melanogenesi (Fig. 1c) e melanociti ipertrofici in ogni strato epidermico e nel derma, a differenza delle efelidi, che presentano solo ipertrofia melanocitica basale [3].

Le lentiggini, invece, sono papule diffuse a tutto il corpo, con diametro $\leq$5 mm, iperplasia e ipertrofia dei melanociti basali e frequente espressione familiare. La familiarità delle lentiggini fu colta da Oscar Wilde, che ne *Il ritratto del Sig. W.H.* (1889) fece affermare al narratore che "Le lentiggini si ereditano nelle famiglie scozzesi come la gotta nelle famiglie inglesi", condizione rivelatasi dipendere, alla fine del XX sec., da varianti del gene per MC1R, con aumento dell'attività intracellulare AMPc-PKA, in grado di favorire sia lo sviluppo di efelidi e lentiggini solari (quindi anche citoproliferazione melanocitica) nei soggetti con pelle chiara e capelli rossi, frequenti in Nord Europa, sia l'incremento nel rischio di cancro cutaneo [4]. Lentigginosi faciale fu anche osservata nel 1939, presso la Mayo Clinic di Rochester, in USA, in due gemelli dizigoti (maschio e femmina) di 17 anni con sindrome di Cushing (SC) sconosciuta (Figg. 1d–f). Una laparotomia esplorativa nella gemella mostrò surreni più piccoli che di norma, ricchi in noduli scuri, che alla biopsia risultarono costituiti da grandi cellule corticali con citoplasma eosinofilo, circondate da cellule atrofiche (Figg. 1g, h). Quattro mesi più tardi la gemella riprese la ciclicità, manifestatasi una sola volta a 16 anni (ritardo puberale da ipercortisolismo); 10 anni dopo scomparvero anche irsutismo e obesità ma la lentigginosi, pur ridotta, si mantenne sino all'età di 66 anni quando, nel 1988, la probanda fu studiata nuovamente insieme a una sorella, ai figli e ai nipoti, tutti portatori di lentigginosi e, in vario grado, ipercortisolismo. Il gemello, invece, mantenne l'habitus cushingoide per 27 anni, sebbene la lentigginosi si ridusse nel tempo sino a quando, nel 1966, morì improvvisamente, all'età di 44 anni, per complicanze da inguinoplastica addominale. L'autopsia confermò surreni di ridotte dimensioni (3,5 g ciascuno, rispetto ai 4–4,5 g della norma), contenenti micronoduli (2–3 mm in diametro) bruni e tessuto internodulare atrofico [5].

Tra il 1947 e il 1974 questo quadro cortico-surrenalico fu descritto in ulteriori 22 casi di SC, in molti dei quali la lentigginosi fu notata solo retrospettivamente [6]. Infine, nella primavera del 1975, il patologo J. Aidan Carney alla Mayo Clinic, studiando i surreni con micronoduli pig-

✉ R. Toni
roberto.toni@unipr.it; roberto.toni@unibo.it;
roberto.toni@tufts.edu

1 Unità di Antropometria e Medicina delle Costituzioni, Centro Interdipartimentale di Medicina dello Sport e dell'Esercizio Fisico, Università degli Studi di Parma, Parma, Italia

2 Accademia delle Scienze dell'Istituto di Bologna, Bologna, Italia

3 Department of Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Tufts Medical Center – Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA

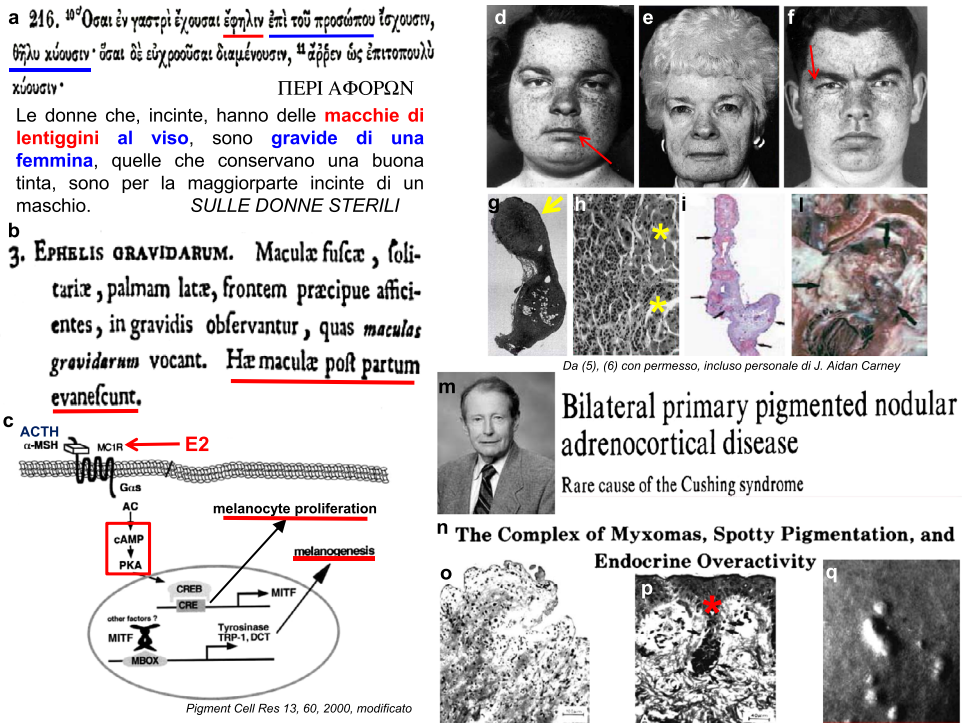

Fig. 1 (**a**) Frammento dal *Corpus Hippocraticum* e sua traduzione, relativo alla melanosi gravidica: in rosso l'uso del termine *efelin* = efelidi, considerate specifiche del genotipo femminile; (**b**) definizione delle "efelidi gravidiche" da [1]: nel '700 ne fu descritta la scomparsa nel puerpuerio (*in rosso*). Oggi sappiamo che anche il maschio può manifestare il melasma, in presenza di un genotipo predisponente; (**c**) schema della via MC1R-AMPc-PKA attivata dagli estrogeni (E2) per produrre il melasma gravidico. Nei fototipi nordeuropei, con mutazioni in MC1R, questa via risulta iperattiva e le radiazioni ultraviolette, stimolando i cheratinociti a secernere, in modo paracrino, αMSH e ACTH, attivano la proliferazione dei melanociti, con formazione di lentiggini. Un meccanismo analogo è operativo anche in corso di melanodermia da insufficienza corticosurrenalica (morbo di Addison, sindrome di Nelson), dove possono comparire nevi melanocitici; (**d**) paziente con lentigginosi e ipercortisolismo studiata alla Mayo Clinic nel 1939; (**e**) stessa paziente all'età di 66 anni. Si noti la permanenza delle lentiggini; (**f**) gemello della probanda, con medesimo fenotipo. In entrambi la pigmentazione compare sulle labbra (*freccia* in (**d**)), sulla piega cutanea del canto oculare e sulle palpebre (*freccia* in (**f**)), sedi specifiche per il CC. Si osservi anche la *facies lunaris* (termine dovuto a W.W. Gull per descrivere la *facies* mixedematosa, nel 1873) con doppio mento, tipica della SC; (**g**) frammento bioptico e sezione istologica del surrene della probanda. Si noti la nodularietà (*freccia*) del tessuto surrenalico, che risulta (**h**) costituito da cellule con grande citoplasma (*asterisco*) mescolate a cellule atrofiche; (**i**) sezione istologica del surrene micronodulare del primo caso osservato da Carney (*frecce sui noduli*) e (**l**) suo primo reperto autoptico di mixoma atriale in medesimo fenotipo [6]; (**m**) foto di Carney e frontespizio del lavoro del 1984 [7]; (**n**) frontespizio del lavoro del 1985; (**o**) sezioni istologiche di mixoma atriale e (**p**) lentiggine (*asterisco*) e (**q**) mixomi cutanei, nei casi con fenotipo ipercortisolemico [8]

mentati di una ragazza di 17 anni (Fig. 1i), ipotizzò un'entità nosologica sconosciuta. In particolare, Carney apprese dalla letteratura che 3 fratelli svizzeri, di cui 2 con micronoduli surrenalici e lentigginosi, avevano "fibromi" cutanei (poi rivelatisi mixomi) e uno era deceduto a 4 anni per mixoma atriale [7]. La ricerca di mixoma cardiaco in 29 casi autoptici alla Mayo permise a Carney di identificarne uno (Fig. 1l) in una ragazza con i tipici micronoduli surrenalici, un fibroadenoma mixomatoso mammario, segni di ipercortisolismo a livello anteroipofisario (ialinosi corticotropa o di Crooke) e lentiggini, confermando l'idea che si trattasse di una patologia mai descritta. Nel 1984 Carney coniò il primo eponimo per la lesione surrenalica [8], oggi nota come displasia surrenale nodulare pigmentata (Fig. 1m) e tra il 1985 e il 1986, in base all'elevata penetranza familiare del fenotipo, caratterizzato da lentigginosi e neoplasie multiple [9], ne ipotizzò una causa genetica [10] e propose il termine di "complesso" (Figg. 1n–q). Il "complesso" di Carney (CC) includeva, inoltre, nevi blu, tumori testicolari (calcificante a grandi cellule del Sertoli, a cellule di Leydig, ipernefroma), adenoma ipofisario GH-secernente, schwannoma melanotico psammomatoso [9].

Nei successivi 5 anni, fu confermato che il CC era una sindrome autosomica dominate (MIM 160980) da neoplasie multiple, dovuta a mutazione germinale in 17q22-24 (locus CNC1) o 2p16 (locus CNC2) o altro locus sconosciuto, che in CNC1 presentava inattivazione allelica (perdita di eterozigosi) per il gene della subunità regolatoria 1α (R1A) della PRKA. La mutazione inattivante PRKAR1A ne impediva l'interazione con la relativa subunità catalitica (PRKACA) che, divenendo cronicamente attiva, esplicava effetti citoproliferativi [11]. Oggi sappiamo che la stessa mutazione

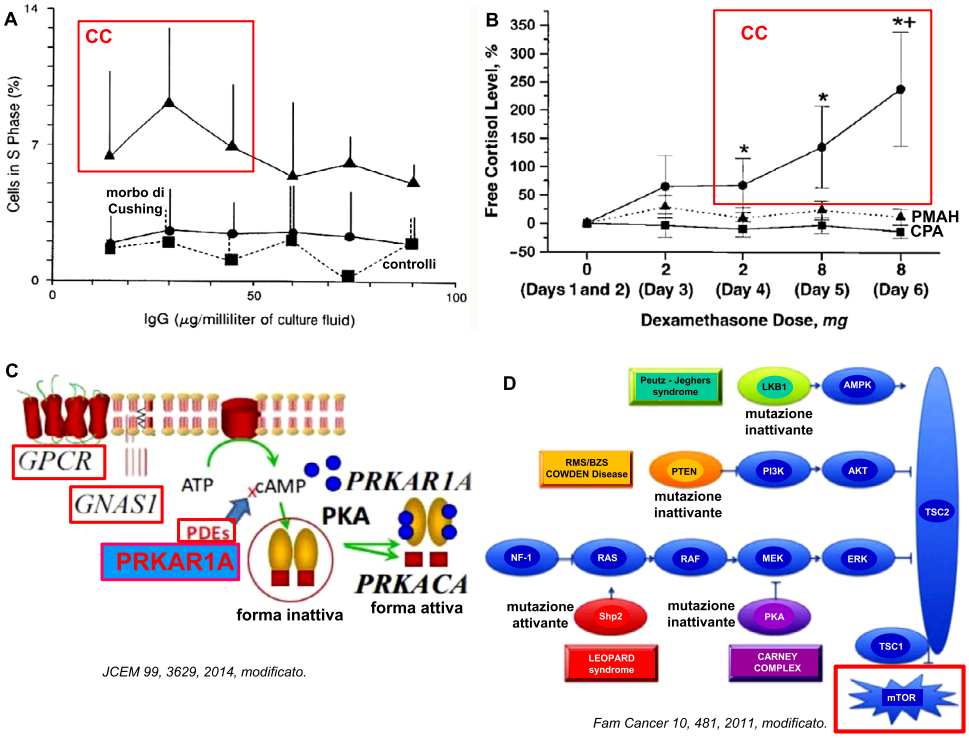

Fig. 2 (**a**) Risposta citoproliferativa (*in rosso*) del surrene di cavia alle immunoglobuline della probanda del 1939 e di due suoi familiari [5]. Oggi l'idea che il CC sia una patologia autoimmune ha perso credito; (**b**) risposta ipercortisolemica paradossa (*in rosso*) al DEX (test di Liddle sequenziale, bassa + alta dose), nel CC rispetto all'iperplasia macronodulare primitiva (PMAH) e all'adenoma surrenalico (CPA). Le basi molecolari di questa risposta non sono note, ma il test è stato suggerito per i casi eucortisolemici o sporadici di CC e per casi atipici di SC/surrene nodulare [14]; (**c**) livelli delle mutazioni (*rettangolo rosso*) che, producendo attivazione costitutiva della PKA, inducono macro- e micro-nodularietà surrenalica e ipercortisolismo. L'inattivazione delle fosfodiesterasi (PDE) induce accumulo di AMPc e perdita del suo effetto regolativo sulla PRKAR1A (modificato da [13]); (**d**) convergenza delle vie intracellulari implicate dalle mutazioni osservate nel CC e in altre sindromi neoplastiche multiple con lentigginosi familiare. Tutte influenzano il complesso amartina/tuberina (TSC2/TSC1), la cui mutazione genera la sclerosi tuberosa. L'effetto finale è l'iperfunzione di mTOR (*in rosso*), che induce proliferazione cellulare

favorisce la comparsa di efelidi, macchie *cafè-au-lait*, iperprolattinemia, gozzo multinodulare, carcinoma papillifero o follicolare della tiroide, cisti ovariche, osteocondromixoma, polipi intestinali, carcinomi gastro-entero-pancreatici [12] e si associa a una risposta ipercortisolemica paradossa al desametazone (DEX) (Figg. 2a, b).

Infine, si è dimostrato che anche l'iperplasia surrenalica macronodulare (da espressione ectopica di recettori accoppiati a proteine G) e almeno 1/3 degli adenomi surrenalici (da mutazione somatica attivante PRKACA), inclusi quelli associati a ipermelanosi nella sindrome di McCune-Albright (da mutazione somatica attivante il gene della subunità stimolatoria α della proteina G), sono conseguenti all'attivazione costitutiva dello via intracellulare mediata dall'AMPc (Fig. 2c), situata a valle del MC1R [13]. Pertanto, viene confermata dopo 2400 anni l'intuizione di Ippocrate che le melanosi cutanee possono indicare una connessione genofenotipica molto specifica (Fig. 2d), che nel melasma gravidico, nelle varianti dei fototipi nordeuropei e nel complesso di Carney esprime, a gradi differenti, l'attività oncogenica della catena di trasduzione MC1R-PKA.

Conflitto di interesse L'autore Roberto Toni dichiara di non avere conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali L'autore di questo articolo non ha eseguito studi sugli animali.

Bibliografia

1. Plenck JJ (1776) Doctrina de Morbis cutaneis. Qua hi morbi in suas classes, genera et species redingtur. J.F. Van Overbeke, Vienna
2. Newcomer VD, Lindberg MC, Sternberg TH (1961) A melanosis of the face ("chloasma"). Arch Dermatol 83:284–299
3. Handel AE, Miot BLD, Miot HA (2014) Melasma: a clinical and epidemiological review. An Bras Dermatol 89:771–782
4. Bastiaens M, ter Huurne J, Guis N et al (2001) The melanocortin-1-receptor gene is the major freckle gene. Hum Mol Genet 16:1701–1708
5. Young WF, Carney AL, Musa BU et al (1989) Familial Cushing's syndrome due to primary pigmented nodular adrenocortical disease. N Engl J Med 321:1659–1664

6. Carney JA (2003) Discovery of the Carney complex, a familial lentiginosis—multiple endocrine neoplasia syndrome: a medical odyssey. Endocrinologist 13:23–30
7. Schweizer-Cagianut M, Froesch ER, Hedinger C (1980) Familial Cushing's syndrome with primary adrenocortical microadenomatosis (primary adrenocortical nodular dysplasia). Acta Endocrinol 94:529–535
8. Shenoy BV, Carpenter PC, Carney JA (1984) Bilateral primary pigmented nodular adrenocortical disease: rare cause of the Cushing syndrome. Am J Surg Pathol 8:335–344
9. Carney JA, Gordon H, Carpenter et al (1985) The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. Medicine 64:270–283
10. Carney JA, Hruska L, Beauchamp GD et al (1986) Dominant inheritance of the complex of myxomas, spotty pigmentation and endocrine overactivity. Mayo Clin Proc 61:165–172
11. Kirschner LS, Carney JA, Pack DS et al (2000) Mutations of the gene encoding the protein kinase A type 1-α regulatory subunit in patients with the Carney complex. Nat Genet 26:89–92
12. Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA (2001) Clinical and molecular features of Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. J Clin Endocrinol Metab 86:4041–4046
13. Stratakis CA (2014) A pluribus unum? The main protein kinase A catalytic subunit (PRKACA), a likely oncogene, and cortisol producing tumors. J Clin Endocrinol Metab 99:3629–3633
14. Stratakis CA, Sarlis N, Kirschner LS et al (1999) Paradoxical response to dexamethasone in the diagnosis of primary pigmented nodular adrenocortical disease. Ann Intern Med 131:585–591