

ACANTHOSIS NIGRICANS REGREDITA DOPO ASPORTAZIONE DI ADENOMA INSULARE IN PAZIENTE CON SINDROME IPERANDROGENICA, INSULINOMA E INSULINO-RESISTENZA

S. GIAMBONA, E. MAINETTI, R. LANZI, E. BOSI

Divisione di Medicina, Istituto Scientifico Ospedale San Raffaele, Milano

Riassunto

Descriviamo una donna di 52 anni che presentava una sindrome caratterizzata da iperandrogenismo, insulino-resistenza, *Acanthosis nigricans* (denominata anche HAIR-AN syndrome, acronimo di Hyper-Androgenism, Insulin Resistance, *Acanthosis nigricans*) e insulinoma, nella quale l'intervento di rimozione chirurgica dell'insulinoma stesso ha condotto alla scomparsa dei segni correlati con l'HAIR-AN sindrome, in particolare *Acanthosis nigricans* e irsutismo.

Storia clinica del caso

Nel novembre 1999 una donna di 52 anni, obesa e irsuta, si è presentata alla nostra osservazione in merito alla persistenza da circa 3 anni di episodi sin-copali.

Collateralmente la paziente riferiva un graduale e progressivo incremento ponderale di circa 30 kg, comparsa di *Acanthosis nigricans* a livello di collo e ascelle, e infine il riscontro di ipertensione arteriosa, in trattamento con β -bloccanti da 7 mesi. Era inoltre riferita familiarità per diabete mellito di tipo 2.

Esame obiettivo

Alla visita clinica si evidenziava un'importante obesità, soprattutto troncolare (altezza di 151 cm, peso corporeo di 99 kg, BMI pari a 43,4); riscontro di *Acanthosis nigricans* al collo e sulle ascelle; irsutismo localizzato prevalentemente all'addome (linea alba) e al volto, quantizzabile secondo lo score di Ferriman e Gallway al valore di 16. L'obiettività generale era altrimenti negativa ad eccezione della presenza di toni cardiaci parafonici e bradicardici con frequenza di 50

battiti al minuto; valori di pressione arteriosa nella norma.

Esami di laboratorio e strumentali

Gli esami ematochimici di routine evidenziavano una lieve ipercolesterolemia totale (210 mg/dL). Ulteriori esami mostravano ormoni tiroidei e TSH, cortisolemia circadiana, gonadotropine e 17- β -estradiolo, bilancio calcio-fosforo e PTH nei limiti di norma.

Peraltro, si riscontravano elevate concentrazioni circolanti di insulina (68 μ U/mL) e C-peptide (8,2 ng/mL) basali, associate a bassi valori di glicemia (45-55 mg/dL).

Le concentrazioni circolanti di glucosio, insulina e C-peptide in risposta al carico orale di glucosio mostravano una ridotta tolleranza al glucosio (glicemia 159 mg/dL a 120 min; coincidente con il picco massimo, e successiva discesa a 79 mg/dL a 180 min). I valori di insulina e C-peptide si mostravano elevati già a digiuno (105,2 μ U/mL; 9,0 ng/mL), con un picco massimo rispettivamente di 399,7 μ U/mL e 24,3 ng/mL al trentesimo minuto. L'emoglobina glicata risultava nei limiti di norma (HbA_{1c} 4,6%). L'indice HOMA risultava di 7,5 (valori normali < 2,7). Si evidenziava inoltre una positività in tracce per anticorpi anti-isola pancreatica (ICA), in assenza di anticorpi anti-GAD, anti-IA-2 e anti-insulina. Dallo screening autoanticorpale emergeva anche una positività per anti-nucleo (ANA) a pattern omogeneo e titolo di 1:160.

È stato quindi eseguito un test al digiuno, interrotto alla trentesima ora per lo sviluppo di ipoglicemia sintomatica (glicemia 33,8 mg/dL, insulina 299,8 μ U/mL, pro-insulina 211,6 pmol/L, C-peptide 16,1 ng/mL).

Un clamp ipoglicemico rilevava una secrezione di C-peptide, pro-insulina e insulina inappropriata-

mente elevate, con adeguatezza della risposta controinsulare.

Collateralmente, in considerazione del riscontro obiettivo di bradicardia sinusale (ECG basale compatibile con bradicardia sopraventricolare) si provvedeva a eseguire un ECG dinamico secondo Holter, indicativo di possibile malattia del nodo del seno con spiccata bradicardia notturna e pause R-R di durata patologica. Sulla base di questi riscontri, veniva posizionato pace-maker bicamerale.

Veniva quindi eseguita una TAC dell'addome superiore con mezzo di contrasto, che mostrava in corrispondenza della coda pancreatica una piccola formazione nodulare del diametro massimo di 15 mm, con elevata accentuazione del segnale in fase arteriosa, compatibile in prima ipotesi con piccolo insulinoma. Si procedeva pertanto a intervento di rimozione chirurgica dell'insulinoma mediante pancreatectomia distale con conservazione della milza. L'esame istologico confermava la diagnosi di insulinoma benigno, senza caratteri di angioinvasività, né superamento della capsula, né atipie nucleari (neoplasia neuroendocrina benigna). Al fine di escludere altre neoplasie endocrine associate, venivano eseguite una Risonanza Magnetica Nucleare della sella turcica, insieme con una analisi genetica per MEN-1, entrambe risultate negative.

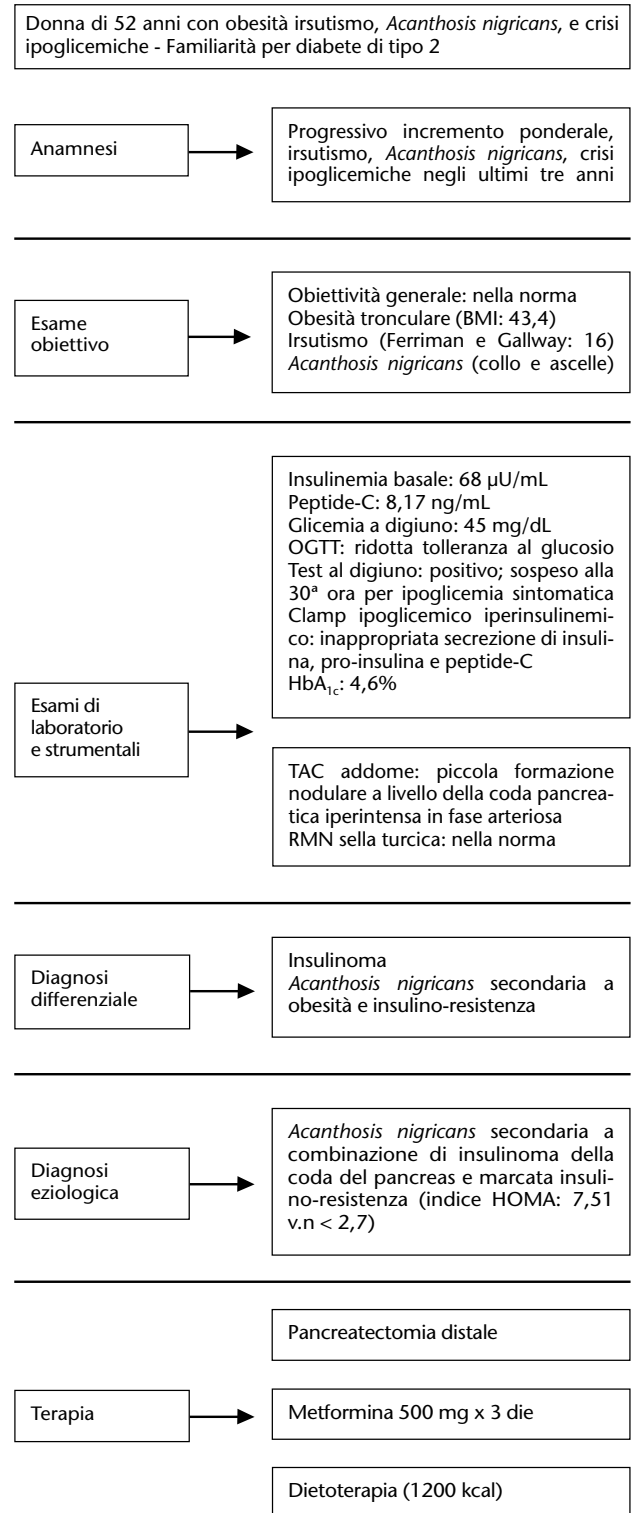
A distanza di 1 mese dall'intervento chirurgico, si osservavano completa risoluzione della *Acanthosis nigricans*, parziale riduzione dell'irsutismo (score di Ferriman e Gallway pari a 9) e calo ponderale di circa 20 kg. Durante il follow-up la paziente ha sviluppato un quadro di diabete di tipo 2, inizialmente trattato con metformina (500 mg x 3/die per 6 mesi), ma successivamente ben controllato con la sola dieta di 1200 kcal/die.

Discussione

L'*Acanthosis nigricans* è una malattia cutanea che nella maggior parte dei casi costituisce un segnale di iperinsulinemia e insulina-resistenza (1-5). Le manifestazioni cliniche includono una ipercheratosi vellutata, comparsa di rilievi papillomatosi di colore nero o grigio-marrone che si osserva più di frequente posteriormente e lateralmente al collo, sulle ascelle, nella regione ano-genitale e su altre pieghe cutanee.

L'*Acanthosis nigricans* è stata riscontrata in numerose condizioni relativamente poco comuni, fra cui l'insulina-resistenza di tipo A e B, le lipodistrofie, il leprecaunismo, e la sindrome di Rabson-Mendenhall, ed è stata osservata in sottogruppi di adulti obesi con evi-

Flow-chart diagnostico-terapeutica



denza di eccesso di androgeni, come per esempio la sindrome dell'ovaio policistico (50%) (5). L'*Acanthosis nigricans* è stata anche osservata in individui sani, come per esempio nel 74% negli adulti obesi sani (3), nel 66% nei bambini delle scuole elementari con un peso corporeo pari al 200% del peso ideale e nel 27% nei bambini con peso corporeo pari al 120% del peso ideale (4). Insulino-resistenza e iperinsulinemia sono state documentate in ognuna delle condizioni sopra esposte.

In presenza di insulino-resistenza e iperinsulinemia si è ipotizzato che l'eccessivo legame dell'insulina con i recettori del fattore di crescita insulino-simile (IGF-1) potrebbe essere uno dei meccanismi che provocano sia l'*Acanthosis nigricans*, sia l'eccesso di androgeni (3-5-6). È noto infatti che elevate concentrazioni di insulina stimolano nei fibroblasti la sintesi del DNA e la proliferazione cellulare *in vitro* attraverso il recettore IGF-1 (7). Recettori per IGF-1 sono stati dimostrati anche nei cheratociti (8), così come in cellule ovariche capaci di steroidogenesi (6). La conseguente proliferazione dell'epidermide definisce il quadro cutaneo dell'*Acanthosis nigricans*, così come l'attivazione dei medesimi recettori a livello dello stroma ovarico determina aumento della secrezione androgenica e conseguente irtutismo e virilizzazione.

Nel presente caso i livelli di insulina circolante erano particolarmente elevati per l'effetto combinato dell'ipersecrezione primitiva da parte dell'insulinoma e della contemporanea insulino-resistenza geneticamente determinata in virtù della familiarità per diabete di tipo 2. D'altra parte è stato dimostrato che in corso di insulinoma è presente una moderata insulino-resistenza. Questa concomitanza di due momenti patogenetici ha consentito il raggiungimento di livelli di insulinemia molto più elevati che nelle abituali forme di insulinoma o insulino-resistenza associate a diabete. Immaginando un ipotetico valore soglia di iperinsulinemia per la induzione di *Acanthosis nigricans*, tale soglia è stata oltrepassata in questa paziente soltanto in virtù della contemporanea presenza di due momenti patogeneticamente distinti e fortuitamente associati. Una volta venuta a mancare la componente secondaria all'insulinoma, il grado di iperinsulinemia si è ridotto, l'*Acanthosis nigricans* si è risolta

mentre è peraltro comparso un quadro di diabete di tipo 2. Si potrebbe pertanto ipotizzare che nel nostro caso il principale determinante nella induzione della *Acanthosis nigricans* è l'iperinsulinemia più che l'insulino-resistenza.

Bibliografia

1. Pfeifer SLE, Wilson RM, Gawkrödger DJ: Clearance of *Acanthosis nigricans* associated with the HAIR-AN syndrome after partial pancreatectomy: an 11-year follow-up. *Postgrad Med J* **75**, 421-422, 1999
2. Rendon MI, Cruz PD, Sontheimer RD, Bergstresser PR: *Acanthosis nigricans*: a cutaneous marker of tissue resistance to insulin. *J Am Acad Dermatol* **21**, 461-469, 1989
3. Hud JA Jr, Cohen JB, Wagner JM: Prevalence and significance of *Acanthosis nigricans* in an adult obese population. *Arch Dermatol* **128**, 941-944, 1992
4. Stuart CA, Pate CJ, Peters EJ: Prevalence of *Acanthosis nigricans* in an unselected population. *Am J Med* **87**, 269-272, 1989
5. Cruz PD Jr, Hud JA: Excess insulin binding to insulin like growth factor receptors: proposed mechanism for *Acanthosis nigricans*. *J Invest Dermatol* **98**, 82s-85s, 1992
6. Geffner ME, Golde DW: Selective insulin action of skin, ovary and heart in insulin-resistant state. *Diabetes Care* **11**, 500-505, 1998
7. Flier JS, Usher P, Moses AC: Monoclonal antibody to the type I insulin-like growth factor (IGF-I) receptor blocks IGF-I receptor-mediated DNA synthesis: clarification of the mitogenic mechanisms of IGF-I and insulin in human skin fibroblast. *Proc Natl Acad Sci USA* **83**, 664-668, 1986
8. Misra P, Nickoloff BJ, Morhenn VB: Characterization of insulin-like growth factor-I/somatomedin-C receptors on human keratinocyte monolayers. *J Invest Dermatol* **87**, 264-267, 1986

Corrispondenza a: Dott. Salvatore Giambona, Divisione di Medicina, Istituto Scientifico Ospedale San Raffaele, Via Olgettina 60, 20132 Milano

Pervenuto in Redazione il 20/6/2001 - Accettato per la pubblicazione il 25/6/2001