

ÍNDICE

RESUMO	2
ABSTRACT	4
LISTA DE ABREVIATURAS	6
INTRODUÇÃO	8
MATERIAIS E MÉTODOS	10
DESENVOLVIMENTO	11
1. Epidemiologia	11
2. Manifestações da doença.....	11
3. Genética.....	20
4. Diagnóstico.....	23
5. Diagnóstico diferencial	25
6. Seguimento de doentes e rastreio de familiares	26
7. Tratamento	27
DISCUSSÃO E CONCLUSÕES	28
AGRADECIMENTOS.....	30
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31

RESUMO

Introdução: O Complexo de Carney (CNC) é uma síndrome endócrina múltipla rara que segue um padrão de hereditariedade autossômico dominante. É composta por neoplasias cutâneas, cardíacas, neuronais e em várias glândulas endócrinas. Apresenta como manifestações mais frequentes alterações da pigmentação cutânea, mixomas cutâneos ou cardíacos e síndrome de Cushing por doença adrenocortical nodular pigmentar primária. Alterações da função tireóideia e hipofisária, bem como o aparecimento de tumores testiculares e ováricos são outros exemplos da hiperactividade endócrina inerente à síndrome. Em termos genéticos, a maior parte destes doentes apresenta mutações inactivadoras no gene *PRKARIA* que codifica a subunidade reguladora tipo 1 alfa da proteína cinase A (PKA). A função anormal da proteína cinase A resulta em alterações na transcrição celular, metabolismo, progressão do ciclo celular e apoptose, contribuindo para o processo de tumorigénese.

Objectivo: Compilar a mais recente informação científica sobre o tema de forma a fornecer uma revisão clara e actualizada desta síndrome endócrina múltipla.

Métodos: Pesquisa nas bases de dados da *PubMed* e *b-on* de literatura científica referente ao Complexo de Carney, bem como artigos mais específicos sobre cada uma das componentes da doença, as alterações genéticas que estão na sua base e recomendações para a avaliação e acompanhamento destes doentes.

Conclusões: Do CNC fazem parte neoplasias essencialmente benignas. Apesar da heterogeneidade genética e clínica características da síndrome, os critérios de diagnóstico do complexo encontram-se hoje bem definidos possibilitando uma abordagem mais precisa às componentes da doença e orientação mais adequada principalmente no que diz respeito ao rastreio e acompanhamento familiar. O diagnóstico e tratamento atempados são essenciais no sentido de melhorar o prognóstico da doença.

Palavras-chave: Complexo de Carney, PRKAR1A, Lentiginose, Mixoma, PPNAD, Síndrome de Cushing, Tumor de células de Sertoli.

ABSTRACT

Introduction: Carney Complex (CNC) is a rare multiple endocrine syndrome following a pattern of autosomal dominant inheritance. It is composed of skin, cardiac, neuronal and various endocrine glands cancers. CNC presents as most frequent manifestations skin pigmentation changes, skin or cardiac myxoma and Cushing's syndrome by primary pigmented nodular adrenocortical disease. Alterations in pituitary and thyroid function, as well as the appearance of ovarian and testicular tumors are other examples of endocrine hyperactivity inherent to this syndrome. In genetic terms, the majority of these patients show inactivating mutations in the *PRKAR1A* gene which codes for the regulatory subunit type 1 α (RI α) of the protein kinase A. The abnormal function of the protein kinase A results in changes in cellular transcription, metabolism, cell cycle progression and apoptosis, contributing to the tumorigenesis process.

Objective: Compile the latest scientific information on the subject in order to provide a clear and updated review about this multiple endocrine syndrome.

Methods: Research in *PubMed* and *b-on* databases of scientific literature regarding the Carney complex, as well as more specific articles on each disease components, on the genetic changes in its base and recommendations for the assessment and monitoring of these patients.

Conclusion: Belong to CNC mostly benign neoplasias. Although the typical clinical and genetic heterogeneity of the syndrome, diagnosis criteria of the complex are now well established enabling a more precise approach to the disease components and better orientation with regard to familiar screening and monitoring. The timely diagnosis and treatment are essential to improve the prognosis.

Keywords: Carney Complex, PRKAR1A, Lentiginosis, Myxoma, PPNAD, Cushing syndrome, Sertoli cells tumor.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH: Hormona adrenocorticotrófica

AMPc: Monofosfato cíclico de adenosina

CNC: Complexo de Carney

CREB: Proteína de ligação do elemento de resposta do AMPc

CRH: Hormona libertadora da corticotrofina

GH: Somatotrofina

IGF-1: Factor de crescimento insulina like do tipo 1

LCCSCT: Tumor de células de Sertoli calcificante primário, variante de grandes células

MAS: Síndrome McCune Albright

MEN1: Síndrome das neoplasias endócrinas múltiplas tipo 1

mRNA: Ácido ribonucleico mensageiro

PJS: Síndrome Peutz-Jeghers

PKA: Proteína cinase A

PMS: Schwannoma melanótico psamomatoso

PPNAD: Doença nodular pigmentada primária da supra-renal

PRKAR1A: Gene que codifica a subunidade reguladora 1 α (R1A) da proteína cinase A

PTGO: Prova de tolerância à glicose oral

RM: Ressonância magnética

TC: Tomografia computadorizada

TRH: Hormona libertadora da tirotrófina

INTRODUÇÃO

O Complexo de Carney (CNC) foi pela primeira vez descrito em 1985 por James Aidan Carney como o complexo dos mixomas, das manchas cutâneas pigmentadas e da hiperactividade endócrina.⁽¹⁾ Designações anteriores para o complexo podem ser encontradas, nomeadamente a síndrome NAME (nevus, mixomas auriculares, neurofibroma mixóide e efélides) em 1980 por Atherton et al⁽²⁾ e a síndrome LAMB (pigmentação cutânea lentiginosa, mixoma auricular, mixoma mucocutâneo e nevus azuis) por Rhodes et al em 1983.⁽³⁾ Salienta-se que o termo “tríade de Carney” corresponde a uma entidade completamente distinta que inclui leiomiossarcoma gástrico, condroma pulmonar e paraganglioma extra-adrenal.^(4,5,6)

Carney constatou, na sua população de 40 indivíduos em estudo, a coexistência de determinadas doenças raras cuja improbabilidade de ocorrerem simultaneamente sugeria uma síndrome única.⁽¹⁾ Posteriormente, vários casos descritos evidenciaram a associação das patologias referidas por Carney reforçando a sua teoria e, pela incidência em indivíduos aparentados, o carácter hereditário desta síndrome autossómica dominante.⁽⁴⁾

O CNC é definido pela associação de múltiplas neoplasias endócrinas e manifestações essencialmente cardíacas e cutâneas.⁽⁵⁾ As últimas destacam-se como as mais frequentes, maioritariamente sob a forma de lentiginose sobretudo facial e da mucosa genital.^(6,7,8,9,10) Os mixomas cardíacos são a segunda componente mais frequente e o seu diagnóstico precoce é fundamental pois as complicações cardioembólicas constituem a principal causa de morte nestes doentes. Das neoplasias endócrinas destacam-se a doença adrenocortical nodular pigmentada primária (PPNAD), adenomas hipofisários produtores de somatotrofina (GH) ou prolactina, adenomas ou carcinomas tiroideus, neoplasias testiculares (tumores de células de Sertoli calcificantes variante de grandes células - LSSCST) e quistos ou carcinomas do ovário. Menos frequentes são os schwannomas melanóticos psamomatosos (PMS), adenomas

dos ductos mamários e osteocondromixomas.^(5-9,11) Algumas destas manifestações são mais específicas deste complexo como a PPNAD, enquanto outras mostram menor especificidade como os nódulos tiroideus ou os nevos azuis.⁽⁸⁾

Apesar de poderem estar presentes à nascença, a maior parte das manifestações da doença evidencia-se pelos 20 anos de idade, altura em que é, em média, feito o diagnóstico.^(5,8,6) Dos indivíduos com diagnóstico de CNC, 70% têm um parente afectado e apenas em 30% dos casos há uma mutação de novo.^(5,6) A maior parte das mutações identificadas afectam o gene PRKAR1A, localizado no braço longo do cromossoma 17, que codifica a subunidade reguladora tipo 1 α da PKA. Este gene parece actuar como gene supressor tumoral.^(5,6,8,11) As mutações inactivadoras no PRKAR1A presentes em mais de 60% destes doentes são responsáveis pelas múltiplas neoplasias e lentiginose do CNC.⁽¹²⁾

MATERIAIS E MÉTODOS

Na elaboração deste trabalho de revisão foram consultados artigos científicos obtidos através da pesquisa nas bases de dados *Pubmed* e *b-on*. Na generalidade foram utilizados os termos “Carney Complex”, “PRKAR1A”, “cardiac myxomas”, “PPNAD” e “lentiginosis”.

Foram relatados artigos datados desde 1996 a 2013, somando-se alguns trabalhos anteriores pelo seu cariz histórico e relevância para a síndrome.

Foram analisados 34 artigos científicos incluindo revisões e casos clínicos. Entre eles, 10 proporcionaram uma visão geral sobre o Complexo de Carney, 5 foram mais direccionados para as bases genéticas da síndrome e 1 focou essencialmente o diagnóstico diferencial com outras síndromes lentiginosas. Os restantes trabalhos especificaram as manifestações do CNC.

DESENVOLVIMENTO

1. Epidemiologia

O CNC é uma síndrome rara. Actualmente são conhecidos mais de 700 indivíduos com a doença⁽⁶⁾, de todas as etnias e áreas geográficas,^(6,8,9,13) predominantemente do sexo feminino ($\approx 60\%$).^(7,8,9) Aproximadamente 70% dos casos pertencem a famílias afectadas.^(5,7,13) Grande parte dos diagnósticos é feita durante a segunda e terceira décadas de vida.⁽⁹⁾ A esperança média de vida destes doentes é de 50 anos.⁽⁶⁾

2. Manifestações da doença

Cutâneas: As manifestações cutâneas estão presentes em cerca de 80% dos doentes com CNC.^(5,7,10) As lesões mais frequentes correspondem a manchas pigmentadas na pele, nevos azuis epitelióides e mixomas cutâneos. Mais raramente são observadas efélides, manchas café com leite, nevos azuis atípicos, entre outras.⁽⁵⁾ Alguns estudos^(13,14) têm atribuído ao componente cutâneo grande relevância para o diagnóstico uma vez que se apresenta em idade precoce e é facilmente reconhecido, possibilitando a detecção atempada de outras condições que possam colocar em risco a vida.^(7,10,13) Estima-se que quase 80% dos doentes portadores de um mixoma cardíaco potencialmente fatal apresentaram um mixoma cutâneo durante a vida, sendo por isso muito importante biopsar lesões suspeitas.⁽¹⁰⁾

A manifestação clínica mais comum nos doentes com CNC é a lentiginose (manchas cutâneas pigmentadas).^(5,6,9,10) Do ponto de vista clínico são lesões semelhantes a efélides vulgares. Todavia, a hiperplasia e hipertrofia melanocítica no exame histológico da lentiginose possibilita o diagnóstico diferencial com a efélide (no caso das efélides, o aumento da produção de melanina justifica a pigmentação e não há, normalmente, hiperplasia dos

melanócitos). Macroscopicamente, as lesões lentiginosas são planas, mal delimitadas, de tonalidade escura (castanho a preto) e, habitualmente, de diâmetro inferior a 5mm.^(7,10,12) Apesar de poderem estar presentes ao nascimento, geralmente só adquirem a sua intensidade típica e distribuição característica (lábios, zonas perioral e periocular, conjuntiva e mucosa genital) na puberdade.^(5,7,9) Contrastando com lesões cutâneas comuns relacionadas com a idade ou exposição solar, as manchas lentiginosas tendem a desvanecer após a quarta década de vida e podem ser visíveis até à oitava década.⁽¹⁰⁾

Como referido anteriormente, os nevos azuis epitelióides são também comuns no CNC, mas raros na população em geral. São pequenas lesões circulares ($\approx 5\text{mm}$), de cor azul a preta, com distribuição variável ao longo da face, tronco, membros e raros nas mãos ou pés.⁽¹⁰⁾ Este tipo particular de nevos azuis têm, na maior parte dos casos, carácter benigno.⁽⁵⁾

Presentes em um terço a metade dos doentes, os mixomas cutâneos são essencialmente observados nas pálpebras, no canal auditivo externo e mamilos. São pequenas pápulas de aspecto opalescente ou rosa escuro, assintomáticas e cujo diagnóstico é feito em média aos 18 anos. Em geral, os mixomas cutâneos são múltiplos e têm tendência para recorrência.^(6,7,10)

Cardíacas: As neoplasias cardíacas primárias são entidades clínicas raras. O mixoma cardíaco é o tumor cardíaco benigno mais frequente e em cerca de 10 % dos casos está associado a formas familiares.⁽¹⁵⁾ É a manifestação não cutânea mais comum de CNC.^(7,9) A sua dimensão pode variar de poucos milímetros a vários centímetros e podem apresentar-se parcialmente calcificados.⁽⁵⁾ Relativamente às formas esporádicas, os mixomas associados ao CNC surgem mais precocemente (idade média de detecção aos 20 anos), em qualquer uma das câmaras cardíacas (contrastando com os esporádicos localizados, em regra, na aurícula esquerda) e, com maior probabilidade, são múltiplos.^(5,11) Estão relatados casos clínicos que

ilustram a natureza mais agressiva e a elevada taxa de recorrência destes tumores no contexto do CNC.^(16,17,18) Aproximadamente metade dos doentes foi submetida a duas ou mais intervenções cirúrgicas por recorrência tumoral.⁽¹¹⁾

Os sintomas ou sinais resultantes da obstrução intracardíaca provocada pelo mixoma são as manifestações clínicas mais frequentes. Em segundo lugar, os eventos embólicos que afectam principalmente o território cérebro vascular são potencialmente graves. Mais raramente, ocorrem manifestações sistémicas menos específicas.⁽¹⁵⁾ Estes eventos são a principal causa de morbilidade e mortalidade em doentes com CNC sendo responsáveis por mais de 50% das mortes.^(7,9,11) Desta forma, é de sublinhar a importância do diagnóstico precoce e rastreio regular dos mixomas, mesmo em doentes submetidos a excisão prévia.

O diagnóstico é essencialmente feito através da ecocardiografia, com o eventual auxílio, em casos particulares, da ecografia transesofágica ou ressonância magnética cardíaca (RM).^(6,8)

Supra-renais: A doença nodular pigmentada primária da supra-renal (PPNAD) é uma causa invulgar de síndrome de Cushing observada maioritariamente em doentes com CNC.⁽⁸⁾ Trata-se de um tumor secretor benigno típico de crescimento insidioso.⁽¹⁹⁾ Está presente em mais de um quarto dos doentes e é o principal tumor endócrino do CNC, a única síndrome na qual está inserida.⁽²⁰⁾ Nos doentes com CNC portadores da mutação no gene PRKAR1A, a síndrome de Cushing está presente em 70% em mulheres com menos de 45 anos e em 45% nos homens.⁽⁶⁾ A evidência histológica de PPNAD foi relatada em quase todos os doentes submetidos a autópsia⁽¹¹⁾, inclusivamente em supra-renais sem sinais de hipercortisolismo sugerindo vários graus de expressão clínica que podem ocultar a verdadeira prevalência da doença⁽⁹⁾. Parece existir uma distribuição bimodal relativamente à idade de aparecimento: a

maioria dos doentes é diagnosticada durante a segunda e terceira décadas de vida mas, um número substancial de casos surge na infância precoce (2-10 anos).⁽⁷⁾

A PPNAD é assim denominada porque, ao exame macroscópico, são visíveis micronódulos pigmentados produtores de cortisol, usualmente, em ambos os córtex supra-renais.^(8,9,19) Apesar da evolução dos níveis de cortisol ser diversa e atípica, dá-se lentamente na grande maioria dos casos, dificultando o diagnóstico de síndrome de Cushing.^(9,6) Os sinais clínicos são semelhantes aos observados em doentes com outras causas de hipercortisolismo. O cortisol urinário está aumentado na maioria dos doentes e o seu ritmo circadiano encontra-se, em regra, abolido. Registam-se valores baixos da hormona adrenocorticotrófica (ACTH). Os níveis de cortisol e ACTH permanecem inalteráveis à estimulação com hormona libertadora da corticotrofina (CRH) e não se verifica supressão da secreção do cortisol em resposta à estimulação com dexametasona.⁽⁸⁾ O diagnóstico baseia-se na prova de Liddle modificada (6 dias) na qual se verifica um aumento paradoxal característico dos níveis de cortisol livre urinário após a administração de elevadas doses de dexametasona.^(5,7,9) Na prova são monitorizados os valores de cortisol livre urinário durante 6 dias, sendo que no terceiro e quarto dias o doseamento é feito sob a administração de dexametasona em baixas doses (0,5mg de 6/6h em adultos ou 7,2 µg/kg de 6/6h em crianças) e nos últimos dois dias sob elevadas doses (2mg de 6/6h em adultos ou 28,5 µg/kg de 6/6h em crianças). Pode ser realizada tomografia computadorizada (TC) apesar das glândulas supra-renais dos doentes com PPNAD serem habitualmente de dimensão e peso normais e, por isso, indetectáveis como anormais neste exame em um terço dos casos.⁽⁹⁾

A evolução para malignidade da PPNAD é muito rara, havendo relato na literatura de apenas dois casos.^(20,21)

Hipofisárias: Mais de 75% dos doentes com CNC apresenta elevação dos valores de GH e IGF-I, acompanhada de ligeira hiperprolactinémia.^(6,9,11) Respostas anormais da GH à prova da tolerância à glicose oral (PTGO) e respostas paradoxais ao estímulo da TRH são também muito frequentes, revelando alterações hormonais assintomáticas.^(5,11) Porém, acromegália clínica, hiperprolactinémia significativa ou tumores secretores destas hormonas estão presentes em menos de um quinto dos casos. Ainda assim, se presente, a acromegália tem evolução clínica lenta, mas progressiva.⁽²²⁾ Em média surge aos 35 anos e, por conseguinte, os casos de gigantismo são muito raros. Habitualmente, os tumores em causa são microadenomas sem sinais radiológicos positivos. Casos de acromegália clinicamente activa têm mais provavelmente origem em macroadenomas detectáveis nos exames de imagem.^(5,9) Pensa-se que estes tumores poderão desenvolver-se a partir da expansão clonal de células somáticas alteradas. Hiperplasia da adenohipófise foi confirmada na maioria dos tecidos hipofisários excisados de doentes com CNC e, histologicamente, parece existir uma zona de transição entre o adenoma e o tecido hiperplásico que o envolve. É sugerido que as mutações no PRKAR1A estejam relacionadas com esta hiperplasia celular, capaz de desencadear alterações genéticas adicionais a nível somático e, pelo acumular de defeitos genéticos, originar adenomas em alguns doentes. Ocasionalmente, estes tumores são também produtores de prolactina, mas não existem prolactinomas isolados ou outro tipo de tumores hipofisários isolados.⁽²²⁾

Tiróideias: A patologia da tiróide é comum nos doentes com CNC, sendo a taxa de detecção ecográfica de algum tipo de lesão superior à da população em geral.^(23,22) É estimado que até 75% destes indivíduos sejam portadores de nódulos tiroideus que surgem, em regra, na primeira década de vida e são, maioritariamente, adenomas foliculares da tiróide não funcionantes.^(6,7) Na ecografia são nódulos pequenos, hipoeecogénicos, sólidos, quísticos ou

mistos, rodeados de tecido tiroideu normal. São frequentemente múltiplos e bilaterais. Apesar dos achados ecográficos, grande parte dos doentes permanece eutiroideu.

As alterações da tiróide no contexto de CNC podem apresentar-se de variadas formas, desde hiperplasia folicular ou alterações quísticas a formas malignas. Todavia, o carcinoma da tiróide não é um achado usual na citologia aspirativa por agulha fina.⁽⁵⁾ Se existente é do tipo folicular ou papilar e parece desenvolver-se num contexto de variadas lesões foliculares, reforçando a importância de avaliações regulares aos doentes portadores de alterações da glândula.⁽²³⁾

Testiculares: Tumores do estroma testicular são comuns no CNC, particularmente o tumor de células de Sertoli calcificante variante de grandes células (LCCSCT), tipo histológico bastante raro na população em geral. No contexto da síndrome, pelo menos metade dos indivíduos do sexo masculino desenvolverá um ou mais destes tumores.^(24,25) Surgem habitualmente na primeira década de vida e, caracteristicamente, apresentam micro calcificações bem definidas detectáveis na ecografia testicular. São tipicamente multifocais, bilaterais e, dado o seu comportamento benigno, poupam o componente dos tecidos moles.^(5,24) O potencial maligno é portanto muito baixo, mas não deve ser ignorado em massas unilaterais de grandes dimensões (>4cm) ou com extensão extratesticular, em doentes menos jovens (>40 anos).⁽²⁵⁾ Raramente causam sintomatologia, manifestando-se por puberdade precoce ou ginecomastia quando hormonalmente activos. Ao exame clínico dificilmente são palpáveis, mas, quando o são, correspondem a massas duras e indolores. Existe um risco aumentado de infertilidade nestes indivíduos pela possível obstrução dos túbulos seminíferos, produção hormonal inadequada ou aromatização.^(5,7)

Apesar de o LCCSCT ser a manifestação testicular mais frequente no CNC, tumores de células de Leydig e derivados de restos de tecido nodular adrenocortical também têm sido reportados a acompanhar o LCCSCT. Os restos de tecido adrenal podem inclusivamente ser causa de síndrome de Cushing após adrenalectomia bilateral quando afectados por PPNAD.^(7,11,25)

O diagnóstico de LCCSCT, bem como alguns outros diagnósticos de componentes isoladas do CNC, deve estimular uma avaliação clínica na procura de outros sinais do complexo.

Neuronais: Um schwannoma melanótico é uma neoplasia rara das bainhas dos nervos periféricos, que se distingue do schwannoma típico pela pigmentação intensa. Em metade dos schwannomas melanóticos existem corpos psamomatosos, colecções cálcicas visíveis ao exame histológico. Dos portadores destes schwannomas melanóticos psamomatosos (PMS) 50% têm CNC, correspondendo a cerca de 10% dos doentes com o complexo. A presença dos corpos psamomatosos não é, porém, essencial e existe relato de um caso de um schwannoma melanótico não psamomatoso trigeminal como manifestação inaugural de CNC.^(6,26) Estas entidades, para além das calcificações frequentes referidas, caracterizam-se ainda pela sua multicentricidade.⁽⁷⁾ Podem surgir em qualquer parte do sistema nervoso periférico mas ocorrem preferencialmente no tracto gastrointestinal (estômago e esófago) e na cadeia simpática paraespinal. Sintomas dolorosos e de radiculopatia são frequentes. A sua detecção é essencialmente feita através de TC e RM.^(6,11)

Os PMS são tipicamente benignos, no entanto estão descritas formas malignas (10%) com tendência à recorrência local e metástases.⁽²⁷⁾ O CNC é a única condição genética para além das da neurofibromatose e schwannomatose familiar isolada que inclui schwannomas.^(6,7,11)

Mamárias: Dois tipos de tumores da mama, que podem coexistir, foram reportados em doentes com CNC: fibroadenomas mixóides (mixomatose da mama) que correspondem a anormalidades do mesênquima e adenomas ductais que são anormalidades do epitélio com tendência para a bilateralidade. É importante reconhecer os adenomas ductais para evitar a sua interpretação como carcinomas da mama e porque estes são uma entidade patológica característica do CNC. Geralmente são massas palpáveis, indolores, localizadas perto da aréola, que podem ser assintomáticas ou manifestar-se por corrimento mamilar. É típica a observação de calcificações na mamografia.

Estes tumores são benignos e não há relatos de evolução maligna. Todavia, a hipótese de progressão para malignidade não pode ser excluída. A presença destas lesões dificulta o rastreio mamográfico do cancro da mama em doentes com CNC pela sua multiplicidade e semelhança das características da imagem.⁽⁵⁾

Ósseas: O osteocondromixoma ou tumor ósseo de Carney é um tumor benigno raro que também tem sido observado no contexto de CNC. Afecta preferencialmente os ossos longos ou dos seios nasais pelo que é detectado durante a avaliação imagiológica de efeitos de massa que causam, por exemplo, edema, proptose, ou obstrução nasal. Pode ter propriedades osteolíticas.^(5,6)

Ováricas: As doentes com CNC parecem ter maior predisposição a lesões do ovário. Quistos do ovário são frequentemente identificados na ecografia como múltiplas lesões hipocogénicas sem características particulares que os distingam dos frequentemente detectados na população. Em geral são benignos e clinicamente insignificantes.^(5,7) No

entanto, apesar da ocorrência de casos malignos ser excepcional, os estudos relatam uma frequência de carcinoma do ovário superior à da população em geral.⁽²⁸⁾

Pancreáticas: Por último, um estudo recente levanta a hipótese de uma possível associação entre CNC e tumores pancreáticos de vários tipos histológicos. Os autores acreditam existir uma incidência significativamente superior em relação à da população em geral, bem como uma idade média de apresentação muito mais precoce (72 anos na população em geral; 35 anos em doentes com CNC). A maioria dos doentes identificados com tumores pancreáticos apresentava inclusivamente mutações inativadoras no gene *PRKAR1A*. É sugerido o rastreio de patologia pancreática na avaliação dos doentes com CNC.⁽²⁹⁾

Em 2006 Bertherat J⁽⁸⁾ apresentou na sua revisão a prevalência das diferentes componentes do CNC que pode ser consultada na Tabela 1.

Lentiginose	60-70%
Mixoma Cardíaco	30-60%
Mixoma Cutâneo	20-63%
Doença nodular pigmentada primária da supra-renal	25-60%
Tumores Testiculares	33-56%
Adenoma Ductal da Mama	25%
Quistos do Ovário	20-67%
Tumores da Tiroíde	10-25%
Acromegália	10%
Schwanoma melanótico psamomatoso	8-18%
Osteocondromixoma	<10%

Tabela 1: Prevalência das principais componentes do CNC por Bertherat J.⁽⁸⁾

3. Genética

A proteína cinase A é um componente essencial da via de sinalização do AMPc (Figura 1) implicada no normal funcionamento de células endócrinas e outras células. Na sua forma inactiva, esta enzima é constituída por 2 homodímeros reguladores e 2 homodímeros catalíticos. Em resposta ao aumento dos níveis de AMPc capaz de estabelecer ligação com as subunidades reguladoras, há dissociação entre a componente reguladora e catalítica da molécula. As subunidades catalíticas assim activas são capazes de fosforilar diversas proteínas implicadas na regulação de processos celulares, como a transcrição, metabolismo, progressão do ciclo celular e apoptose.⁽⁷⁾ Um exemplo destes mecanismos é a fosforilação intranuclear do CREB (proteína de ligação do elemento de resposta do AMPc) capaz de induzir o processo de transcrição.⁽⁹⁾ São conhecidas 4 isoformas das subunidades reguladoras (R1A, R1B, R2A e R2B codificadas, respectivamente, pelos genes PRKAR1A, PRKAR1B, PRKAR2A, PRKAR2B) e 3 isoformas das subunidades catalíticas (CA, CB, CG). A PKA classifica-se como sendo do tipo 1 se constituída pelas subunidades R1A e R1B, ou do tipo 2 se constituída pelas subunidades R2A e R2B.⁽⁹⁾

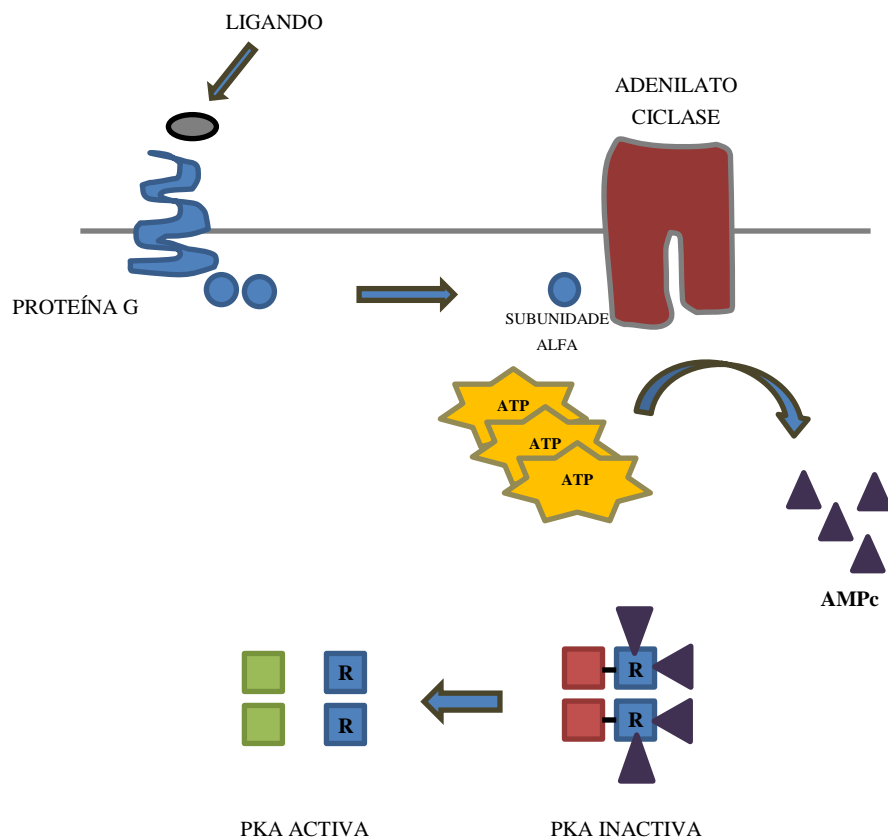


Figura 1: Via de sinalização do AMPc e o seu papel na activação da PKA cujas subunidades catalíticas livres possuem capacidade fosforilativa. (Adaptado de: Grande EJJ et al. Carney Complex (Endocrinologia y Nutricion) 2010).

Em 2000 Kirschner et al. e Casey et al. verificaram a presença de várias mutações no gene *PRKAR1A* em casos de CNC estabelecendo pela primeira vez a relação entre este gene e o complexo.^(30,31) Desde então foram já identificadas 117 diferentes mutações do gene presentes em mais de 60% dos doentes diagnosticados com CNC. São sobretudo substituições de bases, pequenas deleções e inserções ou rearranjos presentes em qualquer parte do gene. São raros os casos descritos de grandes deleções do gene *PRKAR1A*.⁽⁷⁾ A subunidade R1A é a única das que constituem a PKA na qual foram encontradas mutações que conduziram a doença.⁽¹²⁾

É raro os portadores da mutação não apresentarem critérios diagnósticos da doença, sendo a penetrância desta síndrome nos portadores do gene PRKAR1A mutado superior a 95% aos 50 anos de idade.^(6,12)

O CNC é geneticamente heterogéneo estando associado ao locus 17q22-q24, onde está localizado o gene PRKAR1A, e ao locus 2p16 descrito por Stratakis et al⁽³²⁾, apesar do gene responsável pela doença neste segundo locus permanecer desconhecido. Consoante o locus afectado a síndrome pode ser designada CNC tipo 1 e CNC tipo 2 respectivamente.⁽⁴⁾

A maior parte das mutações no gene PRKAR1A conduzem à formação de codões *stop* prematuros com conseqüente degradação do mRNA alterado por mutações *nonsense*, um mecanismo de verificação do mRNA após a transcrição que impede a produção de proteínas truncadas. O alelo mutante fica portanto inactivo, verificando-se uma redução para 50% da expressão da subunidade R1A, visto que apenas o alelo não mutado vai ser expresso. Tudo isto culmina na haploinsuficiência do gene PRKAR1A, ou seja, a incapacidade da cópia única do gene manter o fenótipo normal.^(9,12) A perda da acção da subunidade R1A causa um aumento dos níveis de AMPc nos tecidos afectados e um aumento da actividade da cinase por ele estimulada nas vias de sinalização celular.⁽⁷⁾

Mais recentemente têm sido identificadas mutações que conduzem à expressão de proteínas alteradas e que parecem associar-se a fenótipos de doença mais severos^(9,33), incluindo casos de malignidade ilustrados por exemplo com um caso recente de tumor maligno da supra-renal numa família açoriana.⁽²⁰⁾ Neste tipo de mutações, que corresponde a cerca de 17% de todas as mutações conhecidas, o mecanismo de degradação do mRNA mediado por mutações *nonsense* não é eficaz.⁽¹²⁾

As alterações genéticas descritas assumem um vasto leque de fenótipos com diferentes manifestações e graus de severidade. Alguns estudos foram efectuados na tentativa de evidenciar algum tipo de relação genótipo-fenótipo apesar das bastantes limitações

encontradas pelo facto da maioria destas mutações serem específicas do doente ou da família e pela grande variabilidade fenotípica.⁽⁷⁾ Ainda assim, foram estabelecidas algumas relações entre as alterações genéticas e as manifestações do CNC. Doentes com mutação no gene PRKAR1A têm mais frequentemente e precocemente lesões cutâneas pigmentadas, mixomas, tumores tiroideus ou das gónadas, quando comparados com doentes sem a mutação. A acromegália, mixomas cardíacos, lentiginose e PMS estão mais relacionados com mutações localizadas em exões. A mutação mais comumente descrita, c.491_492delTG, está particularmente presente em doentes com a associação de mixomas cardíacos, lentiginose e tumores da tiroide. A maior parte dos casos com PPNAD isolada é portadora da mutação c.709-7del6. Por fim, nos doentes com CNC2 as manifestações da doença surgem mais tardiamente, em regra sem história familiar e raramente se apresentam por mixomas, tumores tiroideus, PMS ou LCCSCT. Apesar dos avanços no sentido de um melhor aconselhamento genético e prognóstico da doença, a sua heterogeneidade genética e clínica é ainda muito significativa.⁽³³⁾

O estudo genético deve ser proposto a todos os doentes com CNC e aos familiares em primeiro grau quando uma mutação no gene PRKAR1A é identificada. A presença da mutação deve orientar estes doentes para um seguimento semelhante ao indicado para doentes com doença clínica.⁽⁸⁾

4. Diagnóstico

Os actuais critérios diagnósticos do CNC foram estabelecidos por Stratakis et al.⁽¹¹⁾ O diagnóstico é feito na presença de dois ou mais critérios major de doença ou, um critério major acompanhado de um critério suplementar (Tabela 2).^(5-9,11) Os critérios major devem ser alvo de confirmação histológica, bioquímica e imagiológica.⁽⁷⁾ São reconhecidos também

alguns achados sugestivos de doença, que apesar de não serem diagnósticos, devem motivar a realização da história do doente e da família e, eventualmente, posterior estudo clínico, laboratorial ou imagiológico.⁽⁸⁾

Critérios major de diagnóstico para CNC

1. Pigmentação cutânea em mancha com distribuição típica (lábios, conjuntiva, cantus interno e externo, mucosa vaginal e peniana).
2. Mixoma^a (cutâneo e mucoso)
3. Mixoma cardíaco^a
4. Mixomatose da mama^a ou imagens sugestivas deste diagnóstico na RM com supressão de gordura
5. PPNAD^a ou resposta paradoxal do cortisol urinário à administração de dexametasona durante a prova de Liddle
6. Acromegália por adenoma produtor de GH^a
7. LCCSCT^a ou calcificações características na ecografia testicular
8. Carcinoma da tiróide^a ou múltiplos nódulos hipoecogénicos na ecografia tiróidea em doente jovem
9. Schwannoma melanotico psamomatoso^a
10. Nevo azul, nevo azul epitelióide^a
11. Adenoma ductal da mama^a
12. Osteocondromixoma^a

^a Após confirmação histológica

Critério suplementares

1. Familiar do primeiro grau afectado
2. Mutação inactivadora no gene PRKAR1A

Achados sugestivos de ou possivelmente associados ao CNC

1. Efélides em grande número (sem pontos pigmentados escuros ou distribuição típica)
2. Nevos azuis do tipo comum (se múltiplos)
3. Manchas café com leite ou outras marcas de nascença
4. Níveis elevados de IGF-1, prova de tolerância à glicose oral anormal, resposta paradoxal da GH à TRH na ausência de acromegália clínica
5. Miocardiopatia
6. Sinus pilonidal
7. História de síndrome de Cushing, de acromegália, ou de morte súbita na família
8. Marcas cutâneas múltiplas ou outras lesões cutâneas; lipomas
9. Pólipos no cólon (usualmente em associação com acromegália)
10. Hiperprolactinémia (geralmente moderada e quase sempre combinada com acromegália clínica ou subclínica)
11. Nódulo benigno único da tiróide em criança (<18 anos); Múltiplos nódulos tiroideus em indivíduo com mais de 18 anos
12. História familiar de carcinoma, em particular da tiróide, cólon, pâncreas, e ovário; outros tumores benignos ou malignos

Tabela 2: Critérios de diagnóstico do CNC e achados sugestivos da doença por Stratakis et al.⁽¹¹⁾

5. Diagnóstico diferencial

Existem várias condições familiares cujas manifestações se podem sobrepor às do CNC, apesar dos mecanismos moleculares distintos que estão na sua base. Um dos exemplos é a síndrome de McCune Albright (MAS) que tem como características principais lesões cutâneas, do sistema endócrino e do esqueleto.⁽¹⁰⁾ Esta síndrome e o CNC têm em comum anormalidades da pigmentação cutânea, hiperplasia adrenocortical e hipofisária, tumores tiroideus e até mixomas; contudo, algumas distinções clínicas e histológicas podem ser estabelecidas. Enquanto no CNC a lentiginose é a manifestação cutânea primordial, as manchas café com leite são mais frequentes na MAS, de maior dimensão, pigmentação mais intensa e não desvanecem com o tempo. No CNC a hiperplasia adrenal é micronodular e pigmentada, as lesões tiroideias são habitualmente de expressão hormonal silenciosa e os mixomas de localização cutânea, contrastando com a hiperplasia adrenal macronodular, os tumores hipersecretores da tiróide e os mixomas intramusculares da MAS. A hiperplasia hipofisária será, na realidade, a única condição comum às duas síndromes.^(11,22)

O CNC partilha ainda semelhanças com algumas síndromes lentiginosas, de que são exemplo a síndrome de Peutz-Jeghers (PJS), as hamartoses relacionadas com o gene PTEN (a doença de Cowden e a síndrome de Bannayan-Zonana) e a síndrome LEOPARD/Noonan. A PJS relaciona lentiginose, pólipos hamartomatosos gastrointestinais múltiplos com uma probabilidade aumentada para o desenvolvimento de diversas neoplasias.^(10,34) A distribuição e densidade das lesões de lentigo são sobreponíveis às do CNC, bem como as características apresentadas pelo LSSCST em ambas as síndromes.⁽¹¹⁾

Na síndrome LEOPARD o padrão lentiginoso pode também suscitar dúvidas diagnósticas mas, ao contrário do que acontece na PJS e CNC, estas lesões não atravessam o bordo labial. A doença de Cowden inclui, no seu espectro de manifestações, doença da tiróide,

nomeadamente tumores foliculares que, como referido anteriormente, podem integrar o CNC. Os tumores ou hiperplasia da supra-renal podem também ser observados nas síndromes de Beckwith-Wiedemann, Li Fraumeni, em casos de deficiência de 21-hidroxilase e no contexto da síndrome MEN1 que inclui ainda adenomas hipofisários.^(6,34)

6. Seguimento de doentes e rastreio de familiares

Os doentes com CNC ou com predisposição genética devem realizar provas de rastreio anuais e desde a infância para as diversas manifestações da doença.

Uma ecocardiografia deve ser requisitada durante os primeiros 6 meses de vida e, desde então, anualmente ou de 6 em 6 meses em caso de mixoma excisado, para despiste de recorrências.⁽⁸⁾ Nos indivíduos pré-pubertários o ecocardiograma e o exame clínico com um bom acompanhamento da evolução do crescimento e do estado pubertário como forma de rastreio do LSSCST, serão suficientes. Os tumores endócrinos podem também ser detectados precocemente mas, em regra, só adquirem significado clínico durante a segunda década de vida, pelo que não é necessária a aplicação de exames laboratoriais ou de imagem exceptuando se a clínica assim o exigir.^(7,11)

Em casos pediátricos pós-pubertários ou adultos devem ser requisitados anualmente: um ecocardiograma, doseamento dos níveis de cortisol livre urinário (eventualmente complementados pela prova de Liddle modificada, doseamentos diurnos do cortisol plasmático ou TC da supra-renal), doseamento dos níveis de IGF-1 (com possível auxílio da PTGO, prova de estimulação com TRH ou RM) e ecografia testicular em indivíduos do sexo masculino. Numa avaliação inicial uma ecografia da tiróide, ecografia abdominopélvica, mamografia e RM da coluna deverão ser pedidas e eventualmente repetidas consoante as alterações detectadas sem necessidade de repetição anual.^(6,11)

7. Tratamento

A grande preocupação terapêutica no CNC prende-se com os mixomas cardíacos que necessitam de ressecção cirúrgica como medida de prevenção de eventos cardíacos potencialmente fatais. O tratamento das restantes manifestações deve ser discutido consoante o tamanho e localização do tumor, a existência de sinais ou sintomas, hiperprodução hormonal ou suspeita de malignidade.⁽⁸⁾

Mixomas cutâneos e mamários têm igualmente tratamento excisional. A adrenalectomia bilateral é o tratamento mais frequente e eficaz da síndrome de Cushing por PPAD, apesar de poderem ser utilizados, em casos seleccionados, o cetoconazol ou mitotano. Os tumores hipofisários são tratados através de cirurgia transesfenoidal mas, o tratamento com análogos da somatostatina pode também ser útil como terapêutica inicial ou adjuvante à cirurgia. Adenomas tiroideus com suspeita de malignidade têm também indicação cirúrgica. Está aconselhada orquidectomia para os rapazes com LCCSCT e ginecomastia de forma a evitar fusão epifiseal e indução de puberdade precoce.⁽⁶⁻⁹⁾ Os PMS são os tumores mais difíceis de tratar pela frequente inoperabilidade devida à localização em redor das raízes nervosas ao longo da medula espinhal. São, a par dos nódulos tiroideus, a maior causa de casos de malignidade no CNC.^(7,8) Uma ressecção incompleta conduz facilmente a recorrência, transformação maligna e metastização.⁽²⁷⁾

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

O CNC é uma síndrome endócrina múltipla rara com variadíssimas manifestações possíveis, na qual as alterações cutâneas são praticamente uma constante.⁽¹⁰⁾ Apesar dos critérios existentes, persistem ainda dificuldades diagnósticas pela sobreposição destas características com outras síndromes.⁽³⁴⁾ O reconhecimento de marcadores cutâneos presentes em idades jovens é de extrema importância, proporcionando a oportunidade para uma vigilância precoce das suas componentes malignas, bem como para o aconselhamento genético adequado.⁽¹³⁾

Em grande parte dos casos, esta síndrome familiar está associada a uma mutação no gene *PRKAR1A*, bastante rara na população em geral. Os portadores de mutações neste gene e de manifestações clássicas de CNC pertencem em regra a famílias que incluem outros membros afectados.⁽³³⁾ O *PRKAR1A* desempenha um papel fundamental na manutenção do controlo da actividade da PKA protagonizado pelo AMPc, através de mecanismos compensatórios que asseguram a regulação equilibrada das subunidades catalíticas livres, cuja sobreactividade ao nível celular pode contribuir para o aparecimento de tumores endócrinos.⁽¹²⁾ Felizmente a maior parte dos tumores observados em doentes com a mutação é benigna.⁽¹⁹⁾

Algumas correlações genótipo-fenótipo recentemente estabelecidas poderão contribuir para o aconselhamento e prognóstico da doença, bem como para abrir novos horizontes de investigação.⁽³³⁾ Por outro lado, mais genes implicados na doença estarão ainda por conhecer dada a grande percentagem de casos negativos para a mutação no *PRKAR1A*.⁽⁷⁾

O rastreio anual dos tumores endócrinos ou outros tumores está recomendado em todos doentes com CNC, bem como o rastreio e diagnóstico precoce de familiares

geneticamente afectados ou que completem os critérios clínicos. Atenção especial deve ser dirigida à detecção dos mixomas cardíacos pela elevada taxa de mortalidade associada.⁽⁸⁾

A evolução do conhecimento relativo ao CNC foi considerável desde 1985. A consciência da associação destas diversas patologias numa entidade rara poderá melhorar o prognóstico não só dos doentes mas também dos familiares. No futuro, nunca serão demais os contributos na procura de uma melhor compreensão da doença, na expectativa de um reflexo na vida dos doentes e famílias com Complexo de Carney.

AGRADECIMENTOS

À minha família e à Professora Doutora Leonor pela paciência, orientação e disponibilidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carney JA. The complex of myxomas, spotty skin pigmentation and endocrine overactivity. *Medicine*. 1985;64(4):270–283.
2. Atherton DJ, Wells RS, Macdonald DM. A syndrome of various cutaneous pigmented lesions, myxoid neurofibromata and atrial myxoma: the NAME syndrome. *Br J Dermatology*. 1980;103:421-429.
3. Rhodes AR, Silverman RA, Harrist TJ, Perez-Athaid AR. Mucocutaneous lentiginos, cardiomucocutaneous myxomas and multiple blue nevi: the LAMB syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 1984;10:72-82.
4. OMIM (12/10/2010) MIM number: #160980. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. World WideWeb URL: <http://omim.org/>
5. Courcoutsakis NK, Tatsi C, Patronas NJ, Lee CCR, Prassopoulos PK, Stratakis CA. The complex of myxomas, spotty skin pigmentation and endocrine overactivity (Carney Complex): imaging findings with clinical and pathological correlation. *Insights into Imaging*. 2013;4(1):119-133
6. Stratakis CA, Horvath A. Carney Complex. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington;1993-2003. [Accessed 2008 Jan 5]
7. Rothenbuhler A, Stratakis CA. Clinical and molecular genetics of Carney complex. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24(3):389–399.
8. Bertherat J. Carney complex. *OJRD*. 2006;1:21-27
9. Grande E JL, Martínez DK, Boillosa MG. Carney Complex. *Endocrinology Nutrition*. 2011;58(6):308-314
10. Horvath A, Stratakis CA. Carney Complex and lentiginosis. *Pigment Cell and Melanoma Research*. 2009;22:580-587

11. Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. Clinical and molecular features of the Carney Complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(9):4041–4046
12. Horvath A, Bertherat J, Groussin L, Guillaud-Bataille M, Tsang K, Cazabat L, et al. Mutations and polymorphisms in the gene encoding regulatory subunit type 1-alpha of protein kinase A (PRKAR1A): an update. *Hum Mutat.* 2010;31(4):369–379
13. Vandersteen A, Turnbull J, Jan W, Simpson J, Lucas S, Anderson D, et al. Cutaneous signs are important in the diagnosis of the rare neoplasia syndrome Carney Complex. *Eur J Pediatr.* 2009;168(11):1401-1404
14. Kennedy RH, Waller RR, Carney JA. Ocular pigmented spots and eyelid myxomas. *Am J Ophthalmol.* 1987;104(5):533-538
15. Teixeira R, Lourenço C, Coelho L, Vieira H, Ramos D, Castro G, et al. Complexo de Carney a propósito de um caso clínico. *Rev Port Cardiol.* 2009;28(2):211-222
16. Wilbring M, Wiedemann S, Kappert U, Matschke K. A complicated case of Carney complex: Fifth reoperative cardiac surgery for resection of recurrent cardiac myxoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146:22-24
17. Guenther F, Siepe M, Schlensak C, Aumann K, Anton A, Niesen WD. Recurrence of a familial giant multilocular cardiac myxoma in a patient with carney's complex. *Circulation.* 2011;123:929-932
18. Salhab KF, Said SM, Schaff HV. Resection of multiple recurrent cardiac myxomas in an adult man with Carney's Complex. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:2071
19. Bertherat J. Adrenocortical cancer in Carney Complex: A Paradigm of Endocrine Tumor Progression or an Association of Genetic Predisposing Factors? *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):387-390

20. Anselmo J, Medeiros S, Carneiro V, Greene E, Levy I, Nesterova M, et al. A Large Family with Carney Complex Caused by the S147G PRKAR1A Mutation Shows a Unique Spectrum of Disease Including Adrenocortical Cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012, 97(2):351–359
21. Morin E, Mete O, Wasserman J, Joshua AM, Asa SL. Carney complex with adrenal cortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:202–206
22. Stergiopoulos S, Abu-Asab M, Tsokos M, Stratakis CA. Pituitary pathology in Carney Complex patients. *Pituitary.* 2004;7:73-82
23. Stratakis CA, Courcoutsakis NA, Abati A, Filie A, Doppman JL, Carney JA, et al. Thyroid gland abnormalities in patients with the syndrome of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity, and schwannomas (Carney complex). *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(7):2037–2043
24. Brown B, Ram A, Clayton P, Humphrey G. Conservative management of bilateral Sertoli cell tumors of the testicle in association with the Carney complex: a case report. *Journal of Pediatric Surgery.* 2007;42,13–15
25. Washecka R, Dresner MI, Honda SA. Testicular tumors in Carney's complex. *J Urol.* 2002;167(3):1299–1302
26. Carrasco CA, Rojas-Salazar D, Chiorino R, Venega JC, Wohllk N. Melanotic nonsammatous trigeminal schwannoma as the first manifestation of Carney complex: case report. *Neurosurgery.* 2006;59(6):1334-1335
27. Shields LBE, Glassman SD, Raque GH, Shields CB. Malignant psammomatous melanotic schwannoma of the spine: a component of Carney complex. *Surg Neurol Int.* 2011;2:136
28. Stratakis CA, Papagiorgiou T, Premkumar A, et al. Ovarian lesions in Carney complex: clinical genetics and possible predisposition to malignancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4359–4366.

29. Gaujoux S, Tissier F, Ragazzon B, Rebours V, Saloustros E, Perlemoine K. Pancreatic Ductal and Acinar Cell Neoplasms in Carney Complex: A Possible New Association. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):1888–1895
30. Kirschner LS, Carney JA, Pack SD, Taymans SE, Giatzakis C, Cho YS, et al. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-alpha regulatory subunit in patients with the Carney complex. *Nat Genet.* 2000;26(1):89–92
31. Casey M, Vaughan CJ, He J, Hatcher CJ, Winter JM, Weremowicz S, et al. Mutations in the protein kinase A R1 α regulatory subunit cause familial cardiac myxomas and Carney complex. *J Clin Invest.* 2000;106:31-38
32. Stratakis CA, Carney JA, Lin JP, et al. Carney complex, a familial multiple neoplasia and lentiginosis syndrome. Analysis of 11 kindreds and linkage to the short arm of chromosome 2. *J Clin Invest.* 1996;97:699-705
33. Bertherat J, Horvath A, Groussin L, Grabar S, Boikos S, Cazabat L, et al. Mutations in regulatory subunit type 1A of cyclic AMPdependent protein kinase (PRKAR1A): phenotype analysis in 353 patients and 80 different genotypes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2085–2091
34. Lodish MB, Stratakis CA. The differential diagnosis of familial lentiginosis syndromes. *Fam Cancer.* 2011;10(3):481–490