



MARTES CLINICO

Acromegalia con Complejo Carney y Mixoma bi auricular

R3 Margoot Cuba Cordova
Servicio de Endocrinología

Hospital Nacional Cayetano Heredia
Universidad Peruana Cayetano Heredia

AGENDA

1 **Presentación del caso**

2 **Discusión**

3 **Conclusiones**

MUJER DE 44 AÑOS

Natural: Cañete

Procedencia : Cañete

Fecha Ingreso: 19/11/2013

Ocupación: Su casa

Dolor en
manos y
mandibula

Aumento
del tamaño
manos,
mandibula y
pies,
sudoración
aumentada

Cefalea
pulsátil 2/10
que cedía
con
analgésicos.
galactorrea

Disnea y tos
seca, sincope
x seg, con
recuperación
completa

Palpitaciones
sincope por
2min con
recuperación

Consultorio de
endocrinología

10 aai

6aai

2mai

2sai

5dai

Peso max. 98 kg

FUNCIONES BIOLÓGICAS

Apetito: Aumentado

Sueño: Disminuido

Orinas: Normal

Sed: Aumentada

Peso: 9 kg en 2 m

Deposición: c/2 días

ANTECEDENTES

Patológicos

- Ffibroadenoma de mama en INEN hace 5 años
- Anemia I aai

Familiares

- Madre 69 años HTA
- Hermanos: 04 M(I fallecida a los 32 años),01V (fallecido a los 9 m)

Ginecológicos

- G4 P4 , macrosomia(+)
- FUR noviembre 2013, hipermenorrea, irregular

Medicación

- Fierro vo, fluoxetina 1 v/d, clonazepan 1v/d, paracetamol , propranolol en 2 oportunidades

EXAMEN FISICO

FUNCIONES VITALES:

PA: 120/70

FC: 82 X' FR: 18x SO2: 98% FiO2:21%

Peso: 84Kg

Talla: 1.60 m

IMC: 32.3

PIEL : T/H/ pálida acantosis nigricans(+), acrocordones en cuello, 1 pólipos de 1x1 cm en tórax , hiperpigmentación de 2x3cm y 2x1cm, en dorso y región lumbar, hiperpigmentación punteada

TCSC: En regular cantidad a predominio de abdomen

Cabeza y cuello: Prognatismo, separación de dientes, bocio(-)

T Y P: murmullo vesicular pasa bien en ambos campos pulmonares

Mama: se palpa tumoración de 3x 4 cm blanda no adherida a planos profundos, no dolorosa en cuadrante inferior externo de mama izquierda, galactorrea (+)

CV: rítmicos segundo ruido aumentado

ABD: Blando, depresible, no doloroso, ruidos hidroaereos (+)

SNC: Despierto, Glasgow 15, no sg meningeos, no focalización, ROT 2/4.





Fotografías autorizadas



Dorso



Dorso



Región lumbar



Mama izquierda

Fotografías autorizadas

EXAMENES AUXILIARES

	19/11/13
Glucosa	80
Urea	10.1
Creatinina	0.5
Calcio	1.19
Sodio	139
Potasio	4.5
Cloro	104
Prot. total	7.8
albumina	3.3
Bili T.	0.7
DHL	632

	19/11	05/12
Hb	5.9	12.7
VCM	64.7	73.8
HCM	17.4	22.6
HMC	26.8	30.7
Leucocitos	8060	8270
Plaquetas	669 000	526 000
INR	1.34	1.2

Ferritina (6-159)	95.7
B12	259
Acido Fólico	646
Lámina Periférica	Hipocromía, microcitica

AL MOMENTO

Crecimiento acral

Macroglosia

Irregularidades menstruales

Artralgias

Hiperhidrosis

ACROMEGALIA

Mujer de
44 años

Cefalea

Galactorrea

Sincope

Disnea

Anemia severa

Pigmentación en piel ,
pólipo de piel

Fibroadenoma de mama

Características clínicas de acromegalia

Efectos local del tumor

Agrandamiento de pituitaria
Defecto de campo visual
Parálisis de nervios craneales
Cefalea

Efecto somático

Agrandamiento acral
▪Dedos de manos y pies engrosados
Musculoesquelético
▪Gigantismo, Prognatismo
▪Malaoclusión mandibular
▪Artralgias y artritis, Sd. Tunel carpiano
▪Acroparestesias, Miopatía proximal
▪Hipertrofia de huesos frontales
Piel
▪Hiperhidrosis, Piel grasosa
Colon
▪Pólipos
Cardiovascular
▪HVI, Hipertrofia septal asimétrica
▪Cardiomiopatía, HTA
▪Falla cardiaca congestiva
Pulmonar
▪Disturbios del sueño
▪Apnea del sueño central y obstructiva
▪Narcolepsia
Visceromegalia
▪Lengua, Tiroides, Glandulas salivales
▪Higado, Bazo, Riñon, Próstata

Efectos endocrino-metabólicos

Reproducción
▪Anormalidad menstrual
▪Galactorrea
▪Disminución de la libido, impotencia, disminución de la globulina de unión a H. sexuales
MENI
▪Hiperparatiroidismo
▪Tumor de cell pancreatica
Carbohidratos
▪Intolerancia a glucosa
▪Resistencia a insulina e hiperinsulinemia
▪DM, Lípidos
▪Hipertrigliceridemia
Minerales
▪Hipercalciuria, incremento de D3
▪Hidroxirolina urinaria
Electrolitos
▪Renina baja
▪Aldosterona incrementada
Tiroides
▪Globulina de unión a tiroxina baja
▪Bocio

Clínica de acromegalia

Características	Porcentaje%
→ Crecimiento acral	86
→ Cambios maxilofaciales	74
→ Sudoración excesiva	48
→ Artralgias	46
→ Cefalea	40
Síntomas de hipogonadismo	38
Deficil visual	26
→ Fatiga	26
Ganancia de peso	18
→ Galactorrea	9

DIAGNOSTICO

- IGF I
 - ❖ Menos variación circadiana que GH.
 - ❖ Falso + : gestación
 - ❖ Nivel disminuido: estados catabólicos, falla hepática y renal, malnutrición, DM2 no controlada, antagonistas de estrógenos

- GH
 - ❖ Secreción pulsátil
 - ❖ Se usa el TTG(**Gold Estándar**) midiendo GH c/30' x3h lo normal es GH < 1ng/mL o un nadir inferior de 0.4ng/mL(B)
 - ❖ Falso+: pubertad, DM2, falla hepática o renal, anorexia

ACROMEGALIA



Somastotatina C (IGF- I) (90-360)

757 ng/ml



Cuadro clínico

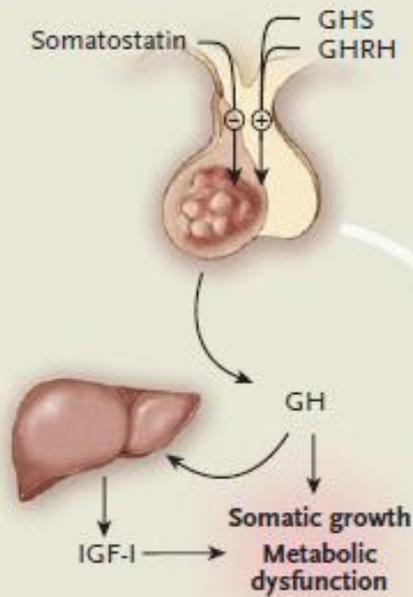


Epidemiología de Acromegalia

- Prevalencia 40-125 / millón
- Incidencia 3-4 casos /millón
- Edad de diagnóstico: 40 años
- Se diagnostica 7-10 años del inicio de los síntomas.
- >parte macroadenomas > 10 mm

Causas de acromegalia

Primary GH excess



Pituitary adenoma

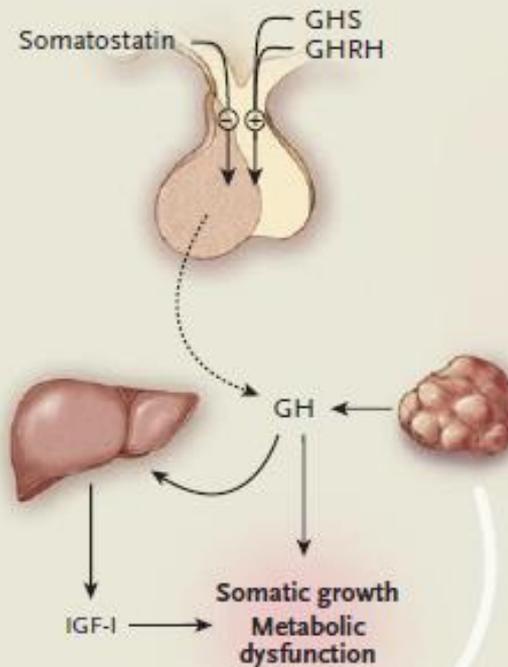
- Densely granulated GH cells
- Sparse granulated GH cells
- Mixed GH and PRL cells
- Mammotroph cells
- Acidophil stem cells
- Plurihormonal cells
- Silent somatotrophs

Pituitary carcinoma Extrapituitary tumor

Familial syndromes

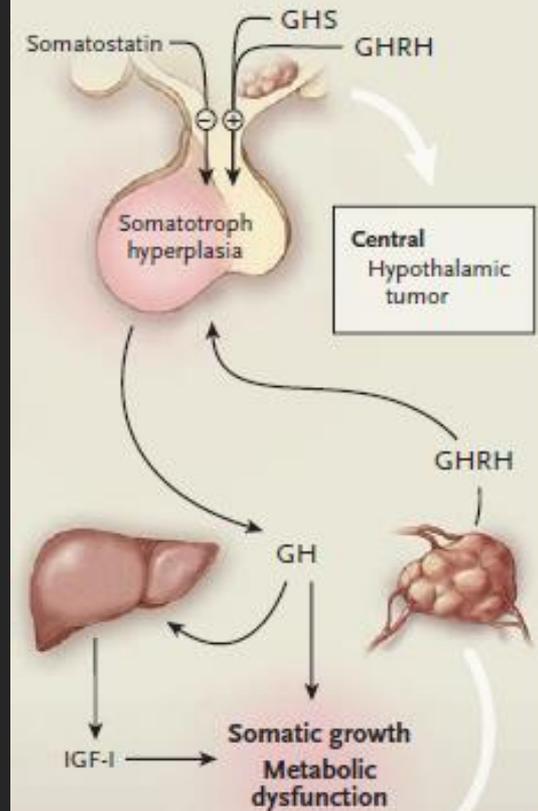
- Multiendocrine neoplasia type 1
- McCune-Albright syndrome
- Familial acromegaly
- Carney's syndrome

Extrapituitary GH excess



Pancreatic islet-cell tumor
Lymphoma
Iatrogenic

GHRH excess



Peripheral

- Bronchial carcinoid
- Pancreatic islet-cell tumor
- Small-cell lung cancer
- Adrenal adenoma
- Medullary thyroid carcinoma
- Pheochromocytoma

GENES -PATOGENESIS

Genes that contribute to the molecular pathogenesis of GH-secreting adenomas

Gene	Function	Mode of activation/ inactivation	Clinical context	Specificity for GH-secreting pituitary adenoma
<i>GNAS</i>	Oncogene	Activating, imprinting	Nonfamilial, syndromic or sporadic	Relatively specific
<i>CREB</i>	Transcription factor	Constitutive phosphorylation	Sporadic	Relatively specific
<i>AIP</i>	Tumor suppressor	Inactivating	Familial, syndromic	Relatively specific
<i>MEN1</i>	Tumor suppressor	Inactivating	Familial, syndromic	Not specific
<i>PRKAR1A</i>	Tumor suppressor	Inactivating	Familial, syndromic	Not specific
<i>H-RAS</i> (Harvey rat sarcoma virus oncogene)	Oncogene	Activating	Invasive or malignant	Not specific
<i>CCNB2</i>	Cyclin	Induced by HMGA	Sporadic	Not specific
<i>CCND1</i> (cyclin D1)	Oncogene	Overexpression	Sporadic	Not specific
<i>HMGA2</i>	Oncogene	Overexpression	Sporadic	Not specific
<i>FGFR4</i> (FGF receptor 4)	Oncogene	Alternative transcription	Sporadic	Not specific
<i>PTTG</i>	Securin	Overexpression	Sporadic	Not specific
<i>Rb</i>	Tumor suppressor	Epigenetic silencing	Sporadic	Not specific
<i>CDKN1B</i>	CDK inhibitor	Nonsense mutation	Sporadic	Not specific
<i>GADD45G</i>	Proliferation inhibitor	Epigenetic silencing	Sporadic	Not specific
<i>MEG3</i>	Proliferation inhibitor	Epigenetic silencing	Sporadic	Not specific

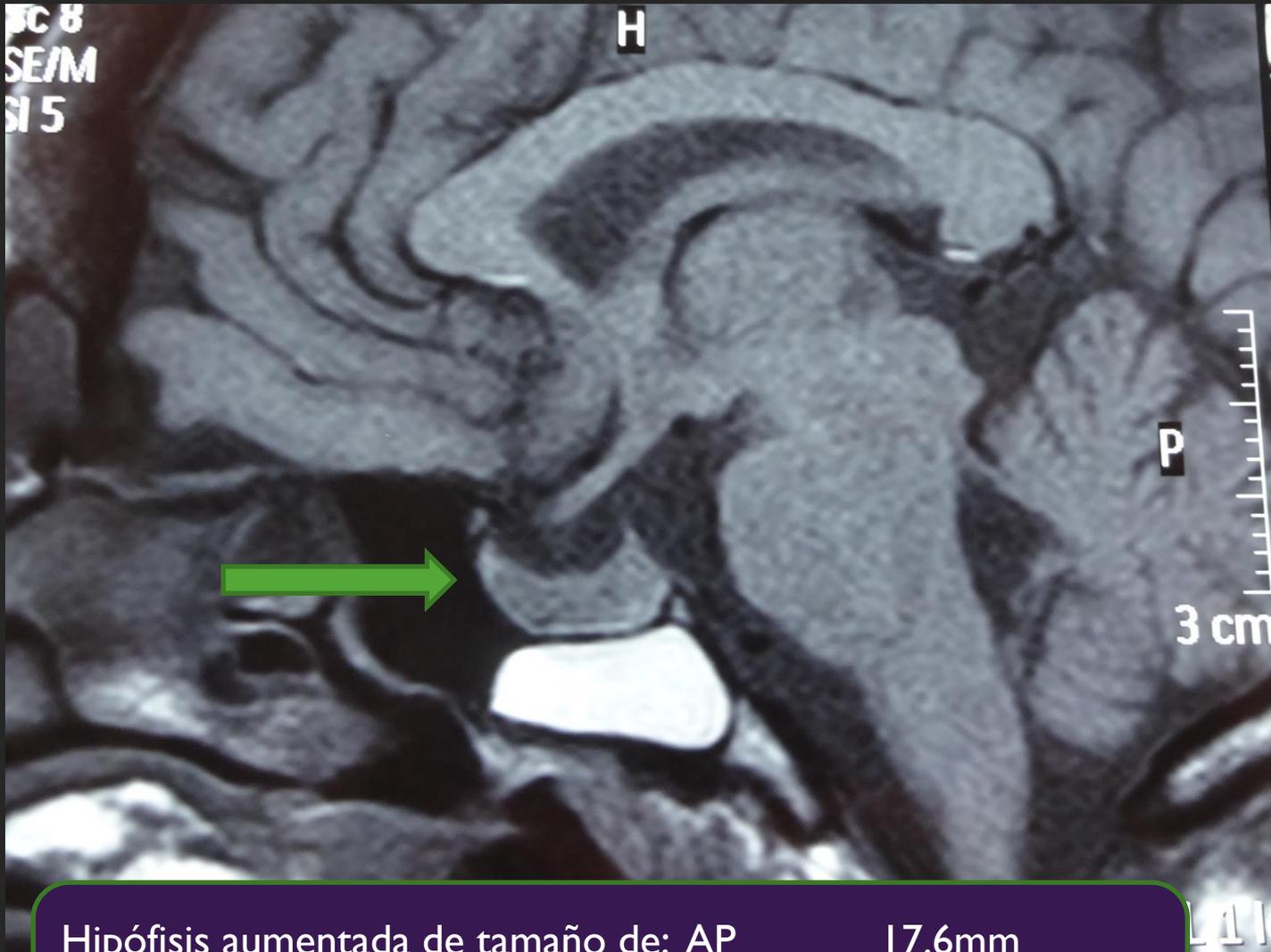
DETERMINAR LA CAUSA DE LA ACROMEGALIA

Etiología	%
Hipofisiaria	98
Tumor extrahipofisiario	<1
Secreción excesiva de GHRH	<1

Williams Textbook of Endocrinology 12th- 2011

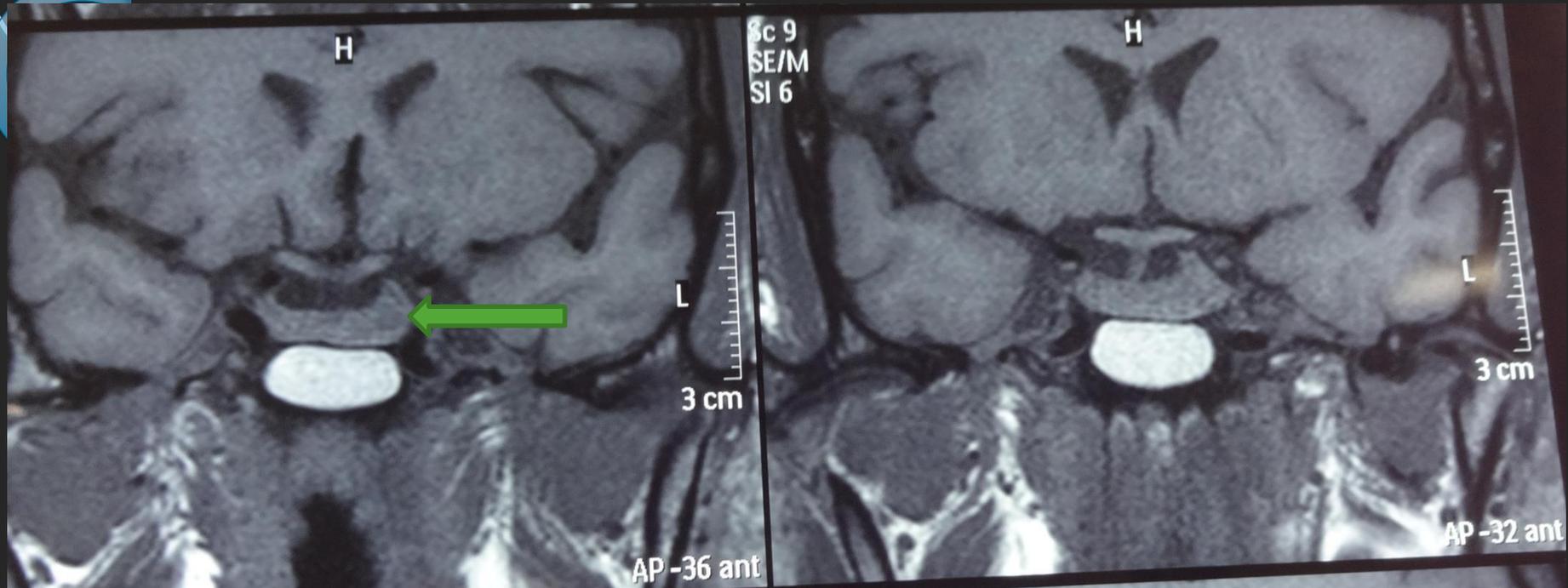
RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL

RMN DE PACIENTE



Hipófisis aumentada de tamaño de: AP 17.6mm
Transverso 21.3mm
Altura 6mm

RESONANCIA DE PACIENTE



AL MOMENTO

Crecimiento acral

Sincope

ACROMEGALIA

Mujer de
44 años

Disnea

Anemia severa

Artralgias

Cefalea

Pigmentación en piel ,
pólipo de piel

Hiperhidrosis

Galactorrea

Fibroadenoma de mama

HORMONAS

T4 L 0.8-1.9 ng/dl 1.12

FSH mIU/ml 4.96

Estradiol pg/ml 82.9

Prolactina (1.9-25ng/ml) 47

Cortisol (2.5-12.3) 8.92

- 
- Insuficiencia adrenal y hipotiroidismo central han sido descritos en 20% y 9% de los casos .
 - Hiperprolactinemia puede ser encontrada en 45 % de los pacientes

CAUSAS HIPERPROLACTINEMIA

- ❖ Tumor por si mismo
- ❖ 50% tumor somatotropo co-secretante de prolactina .
- ❖ Compresion del tallo hipofisario por el tumor que hace secretar a cell lactotropas

TRATAMIENTOS

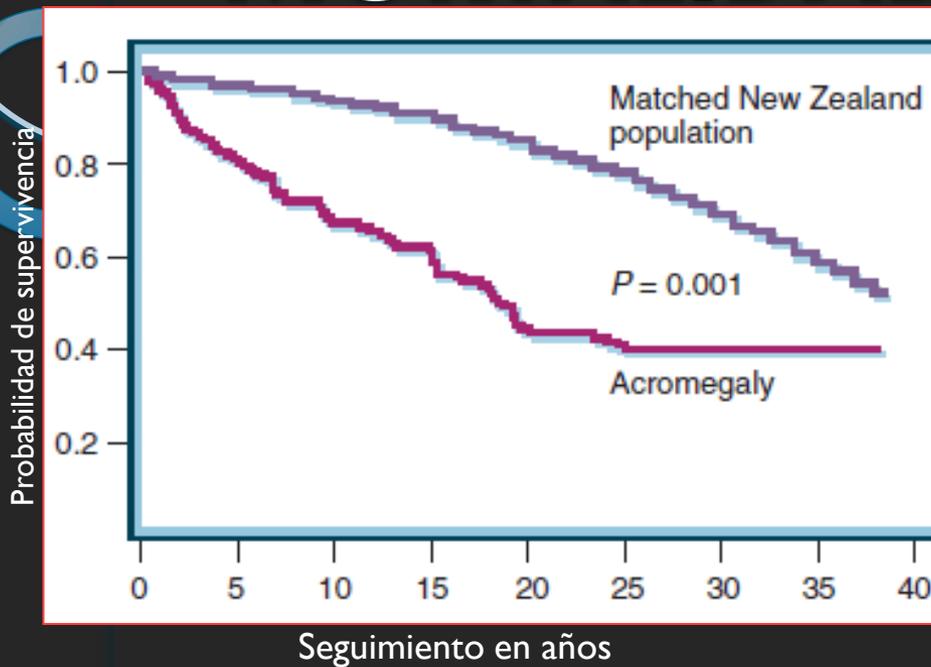
Características	Cirugía	Radioterapia	Análogo de somatostatina	Antagonistas de RGH	Agonistas de dopamina
Tipo	Resección transesfenoidal	Convencional o radiocirugía	Octreotide(50-400ug/8h)LAR(30mgIM/10-14 días)	Pegvisomant(10-40mg SC/d)	Cabergolina(1-4mg VO sem)
C. Bioquímico GH<2.5 ug/l IGF-I normal	Macro<50% y Micro>80%	35% 10 años <30%	~70% ~70%	Incrementa >90%	<15% <15%
Respuesta	Rápido	Lento(años)	Rápido	Rápido	Lento (sem)
Cumplimiento	Único	Bueno	Debe ser continuado		Bueno
Masa tumoral	Reducida o reseca	Ablación	Crecimiento detenido o reducción en 50%	Desconocido © No de elección en tumores grandes	Sin modificaciones
Desventajas					
Costo	Una sola vez	Una sola vez	Continuo	Continuo	Continuo
Hipopituitarismo	~10%	>50%	Ninguno	IGF-I muy bajo si es sobretratado	Ninguno
Otros	6%recidiva o persistencia; 3%diabetes insípida; 5% complicaciones locales	Lesión nerviosa local, segundo tumor cerebral; transtornos visuales y del SNC; ~2% riesgo vascular cerebral	20%Litiasis biliar, nauseas, diarrea; intolerancia a glucosa(raro)	Elevación de enzimas hepáticas (infrecuente)	~30%Nauseas sinusitis; requerimiento de altas dosis



MORTALIDAD DE ACROMEGALIA

- 2-2.5 veces de riesgo incrementado
- Punto de corte no claro aún GH random
<2.5 ng/ml radioinmunoensayo
<1 ng/dl modelo mas sensible-inmunoensayo

MORTALIDAD



(Data integrated from Holdaway IM, Rajasoorya RC, Wong J, et al. The natural history of treated functional pituitary adenomas. In: Webb S, ed. *Pituitary Tumors*. Bristol, UK: BioScientifica; 1998:31-42.)

Radio de mortalidad estandarizada
1.72

Enfermedad cardiovascular

Desordenes respiratorios 18%

Enfermedad cerebrovascular 14%

Diabetes 20%

Hipertensión 50%

AL MOMENTO

Crecimiento acral

Macroglosia

Irregularidades menstruales

Artralgias

Hiperhidrosis

**Mujer de
44 años**

Cefalea

Galactorrea

Sincope

Disnea

Anemia severa

Pigmentación en piel ,
pólipo de piel

Fibroadenoma de mama

Características clínicas de acromegalia

Efectos local del tumor

Agrandamiento de pituitaria
Defecto de campo visual
Parálisis de nervios craneales
Cefalea

Efecto somático

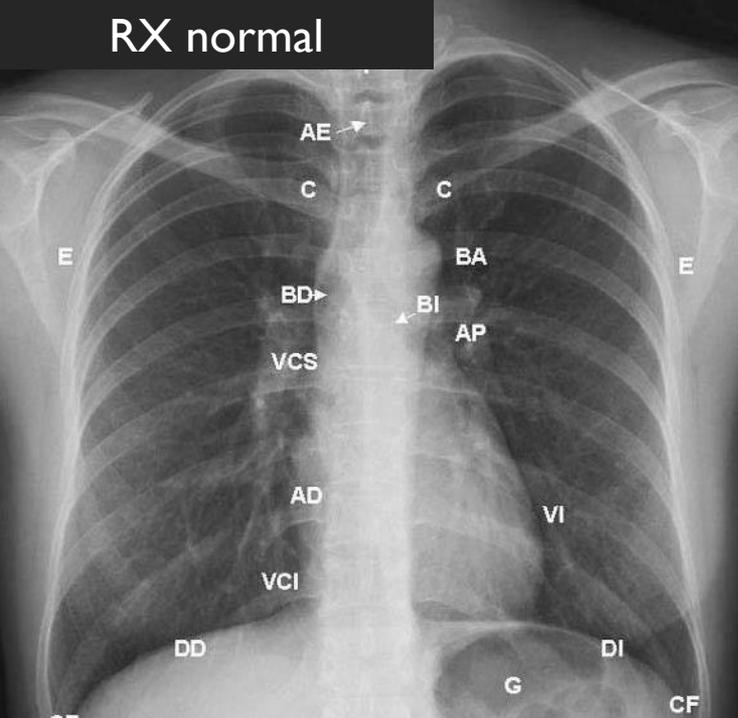
Agrandamiento acral
▪Dedos de manos y pies engrosados
Musculoesquelético
▪Gigantismo, Prognatismo
▪Malaoclusión mandibular
▪Artralgias y artritis, Sd. Tunel carpiano
▪Acroparestesias, Miopatía proximal
▪Hipertrofia de huesos frontales
Piel
▪Hiperhidrosis. Piel grasosa
Colon
▪Pólipos
Cardiovascular
▪HVI, Hipertrofia septal asimétrica
▪Cardiomiopatía, HTA
▪Falla cardíaca congestiva
Pulmonar
▪Disturbios del sueño
▪Apnea del sueño central y obstructiva
▪Narcolepsia
Visceromegalia
▪Lengua, Tiroides, Glandulas salivales
▪Higado, Bazo, Riñon, Próstata

Efectos endocrino-metabólicos

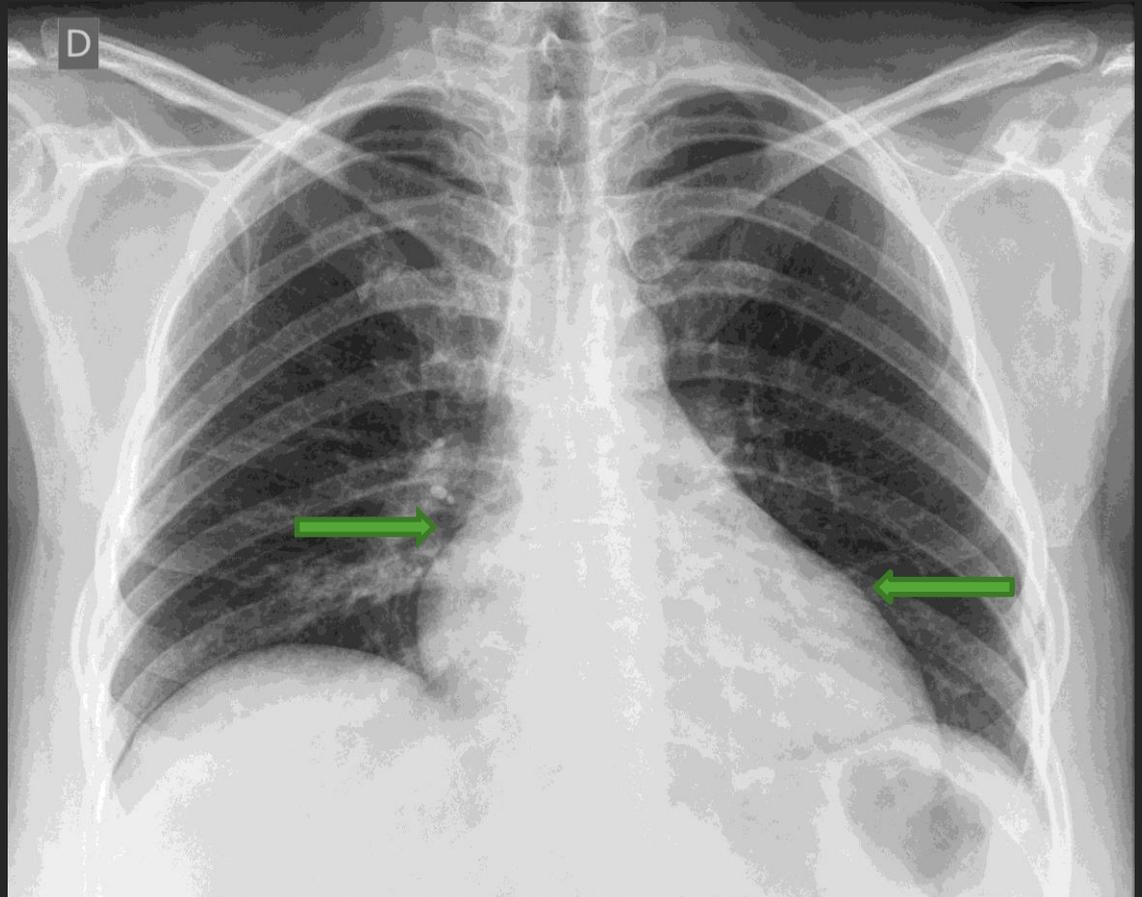
Reproducción
▪Anormalidad menstrual
▪Galactorrea
▪Disminución de la libido, impotencia, disminución de la globulina de unión a H. sexuales
MENI
▪Hiperparatiroidismo
▪Tumor de cell pancreatica
Carbohidratos
▪Intolerancia a glucosa
▪Resistencia a insulina e hiperinsulinemia
▪DM, Lípidos
▪Hipertrigliceridemia
Minerales
▪Hipercalciuria, incremento de D3
▪Hidroxirolina urinaria
Electrolitos
▪Renina baja
▪Aldosterona incrementada
Tiroides
▪Globulina de unión a tiroxina baja
▪Bocio

- 
- ECOGRAFIA PELVICA: normal
 - ENDOSCOPIA Y COLONOSCOPIA:
normal

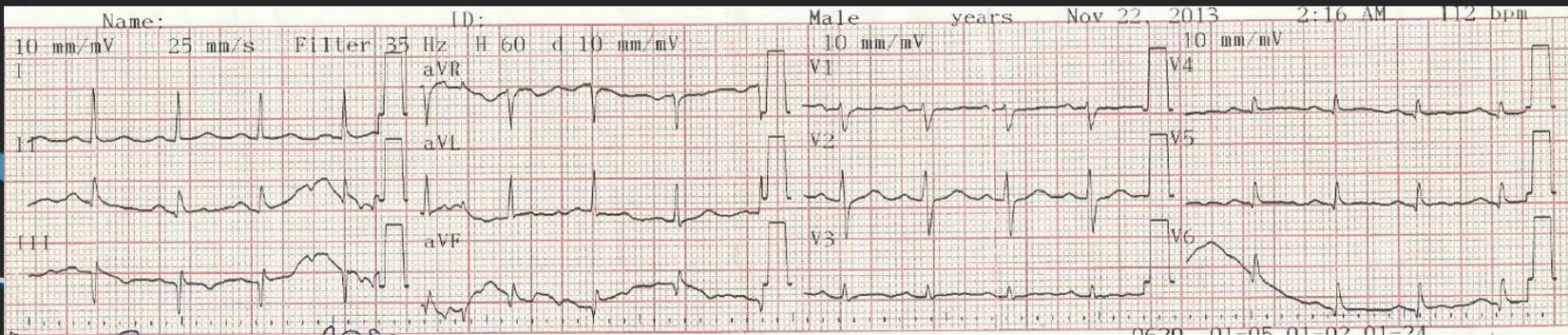
RX normal



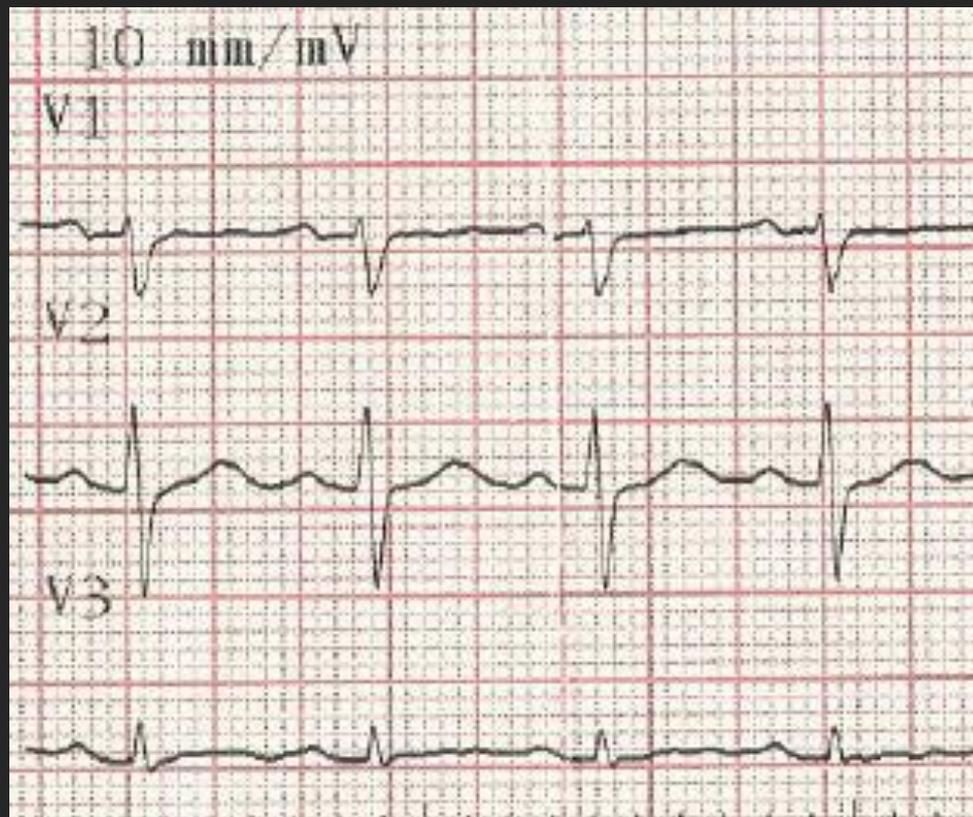
RX de paciente



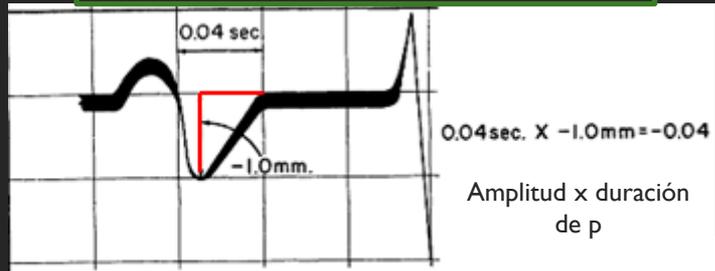
RX: Crecimiento auricular derecho, crecimiento ventricular izquierdo, cardiomegalia (ICT- 0.5 I)



Ritmo sinusal



Fuerza terminal de v1



CONSECUENCIAS DE LA ELEVACIÓN DE GH

Crecimiento somático

Desordenes neurológicos: Aneurisma cerebral, túnel del carpo

Condiciones respiratorias Apnea del sueño (70%)

Estudio de sueño (C)

Enfermedad cardiovascular Cardiomiopatía acromegálica: hipertrofia biventricular (característico)

Disfunción diastólica, Insuficiencia sistólica

Cardiomiopatía congestiva dilatada

Ecocardiografía (C)

Arritmia(40%) FA, taquicardia supraventricular , bloqueos de rama

Fatiga, disnea

Metabólico

Intolerancia a la glucosa 46%

DM2 56%

Hipertensión 40%

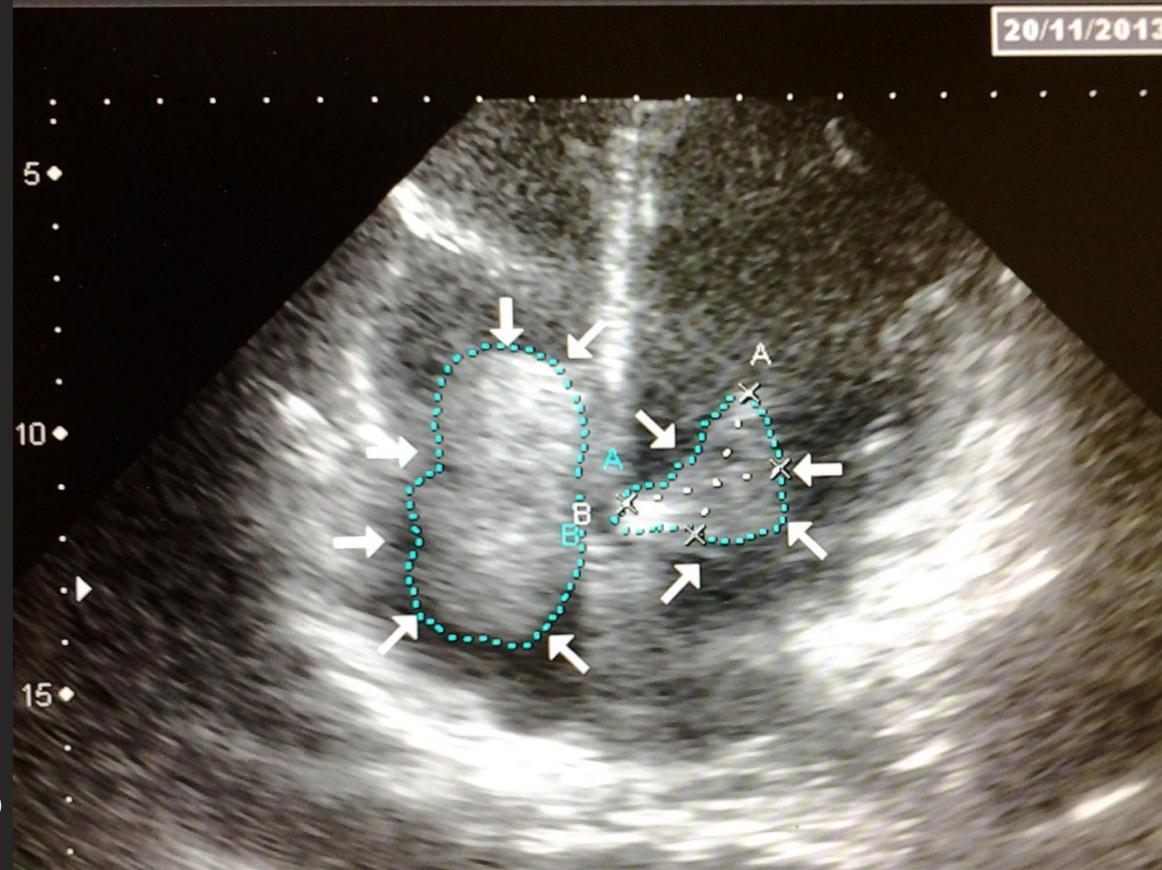
Neoplasias

Cáncer de colon

Colonoscopia (C)

ECOCARDIOGRAFIA

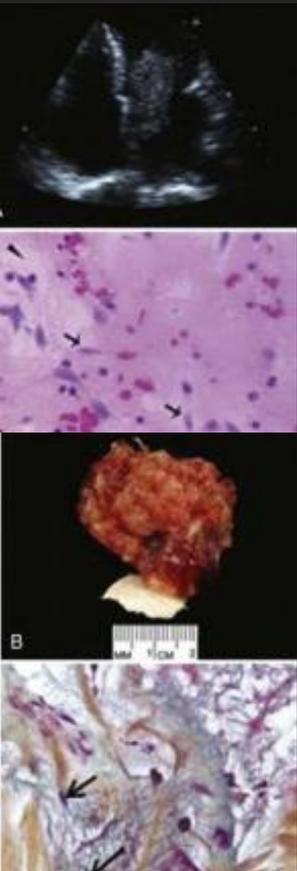
- **Mixoma AD de 35x60mm** que prolapsa a VI y regurgitación tricuspídea, pedículo adherido a septum
- **Mixoma AI de 30x28mm**, pedículo unido a septum, regurgitación mitral moderada.
- FE 60%, no hipoquinesias
- Dilatación leve de AI
- Disfunción diastólica tipo 2: patrón de pseudonormalización



- 
- **Mixoma AD de 35x60mm**
 - **Mixoma AI de 30x28 mm**

Mixomas cardiacos

- Constituyen cerca del 30-50% de tumores del corazón
- Incidencia 0.5/ millón
- Se presenta mas en adultos 30-50 años (65% mujeres)
- 4.5-10% son de etiología familiar(S. de Carney-7% de todos los mixomas cardiacos)



MIXOMAS CARDIACOS



83% A. Izquierda
12.7% A.Derecha
1.3 % Biatrrial

90% solitarios

SINTOMAS

Síntomas obstructivos

Interferencia de flujo coronario
Alteración de función valvular (disnea, ortopnea, tos, hemoptisis, angina)
Interferencia de la función miocárdica

Embolico: ACV - TIA

IMA

TEP

S.Neurológicos: vértigo, convulsión, coma, alteraciones psiquiátricas

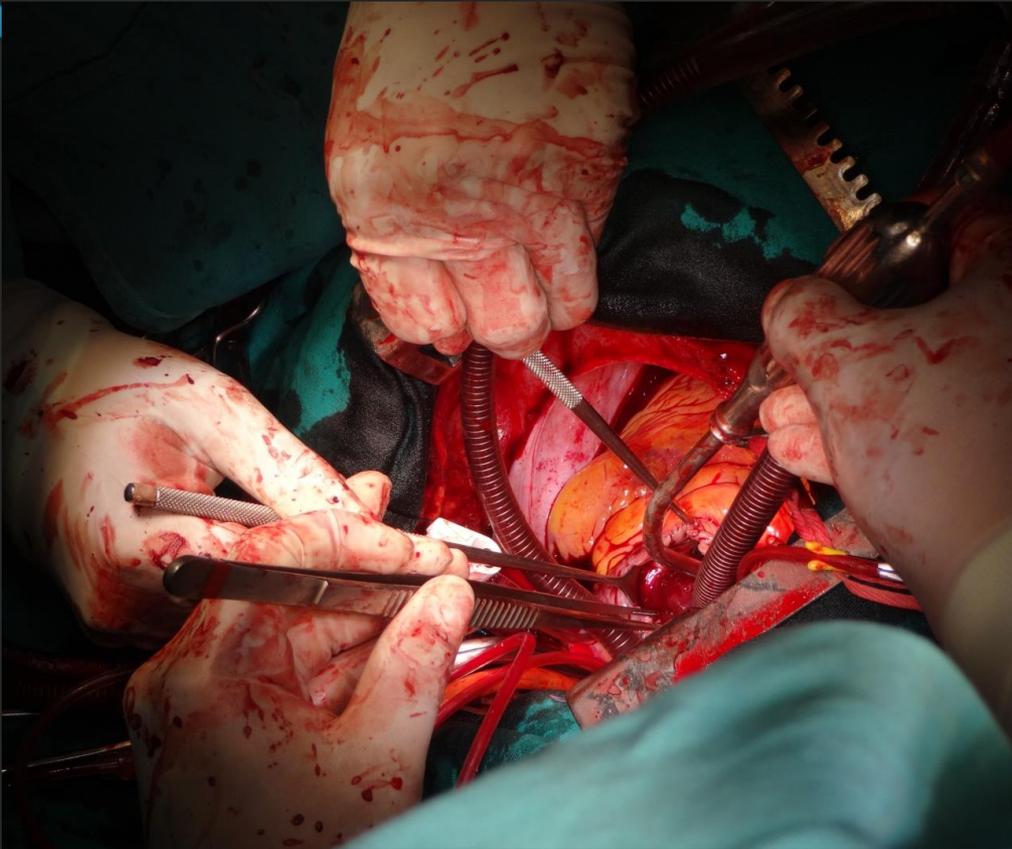
S.Sistémicos: fiebre, disminución de peso, fatiga, artralgias, mialgias, debilidad muscular

Kuon E, Kreplin M, Weiss W, et al: The challenge presented by right atrial myxoma. *Herz* 2004; 29:702

RECURRENCIA
Esporádicos : 3%
Familiares: 20%

En la paciente: Se decide cirugía urgente para retiro de los mixomas

HALLAZGOS OPERATORIOS



- Mixoma AD
12x8x6 cm
- Mixoma AI
8x5x4 cm
- Resección de
mixomas
biauricular y
septoplastia



INTRASOP

- Se retiran los mixomas satisfactoriamente
- Intercurrencia :
- Presenta hiperglicemia persistente con necesidad de bomba de insulina.

GLUCOSA

FECHA	HORA	GLUCOSA
19/11		80
20/11	00 hs	180
21/11	7 am	110
22/11	13 hs	166
24/11	6 pm	196
26/11 QX	11 hs	307
	12 hs	290

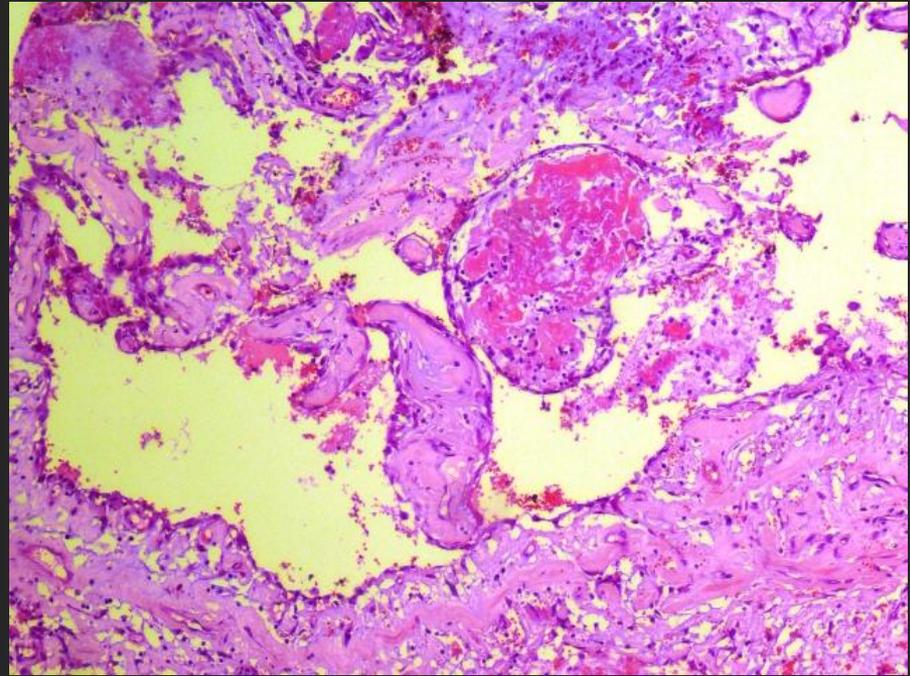
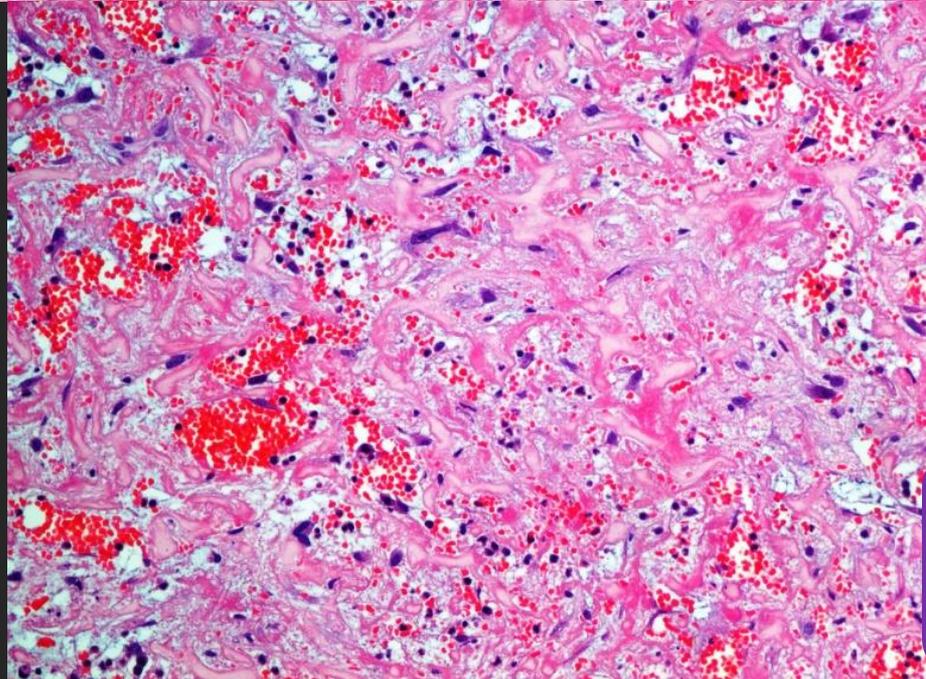
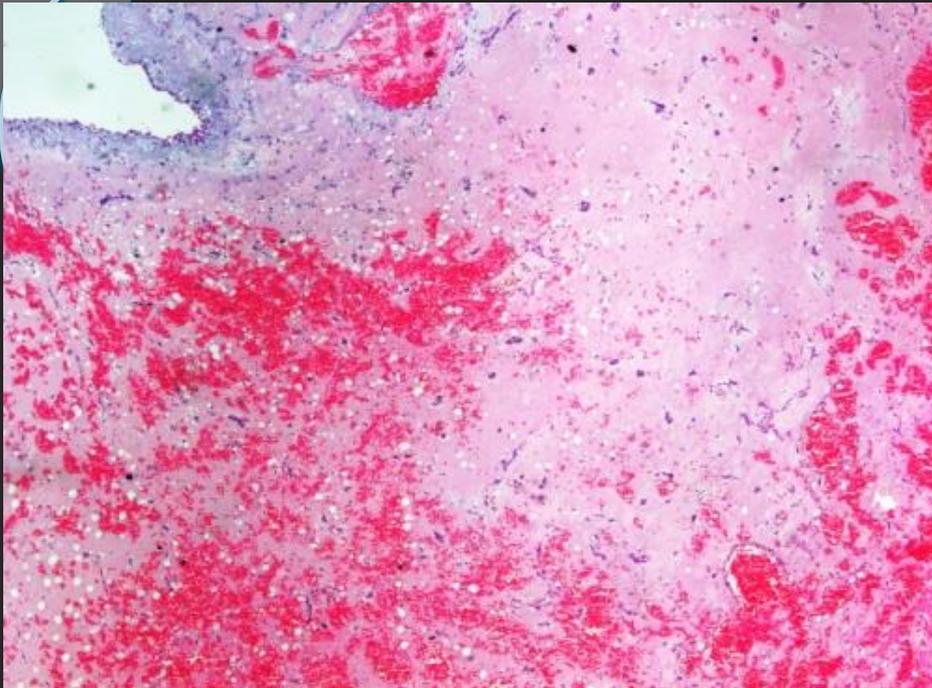
Bomba de insulina por 20 horas desde la cirugía

Controles posteriores entre 130-150 mg/dl

TEST DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA

BASAL	94 mg/dl
A 2 horas	82mg/dl

ANATOMIA PATOLOGICA

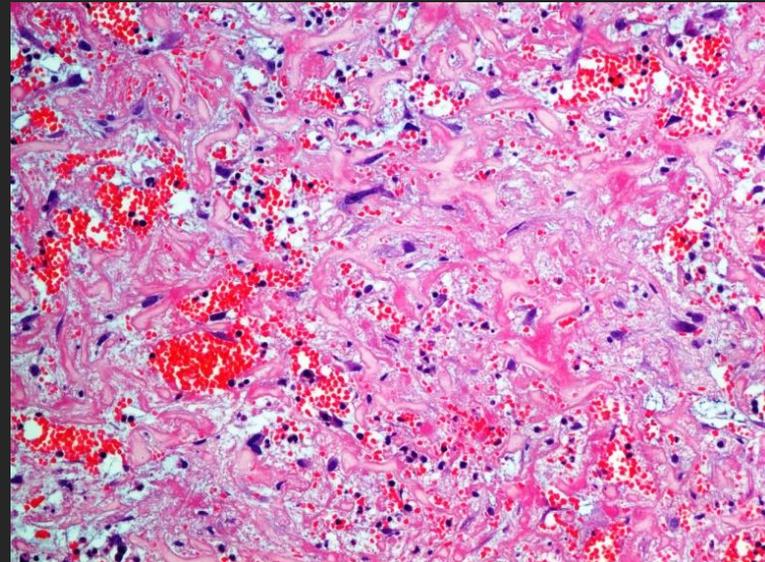


Mixoma auricular, como segunda posibilidad angiomixoma, se recomienda inmunohistoquímica

ESTUDIO ANATOMOPATOLOGICO



- Tumor con abundante estroma mixoide, cell fusiformes, esteladas con mínima atipia, leve infiltrado inflamatorio linfomononuclear, áreas de necrosis isquémica y llama la atención la prominente vascularidad que impresiona como tejido de granulación, endotelio prominente con cambios atípicos



Informe INEN

- HISTOQUIMICA
 - ❖ Alcian blue: positivo
 - ❖ PAS: positivo
- **INMUNOHISTOQUIMICA**
 - ❖ Pankeratina: positivo
 - ❖ Calretinina: positivo en cell esteladas
 - ❖ CD 34 : positivo en vasos
 - ❖ Indice proliferativo bajo: Ki67 bajo

Mixoma auricular

Presencia de abundante hemorragia y trombos organizados

No se evidencia criterios histológicos de malignidad

AL MOMENTO

ACROMEGALIA

Mujer de
44 años

Mixomas
auriculares

Artralgias

Cefalea

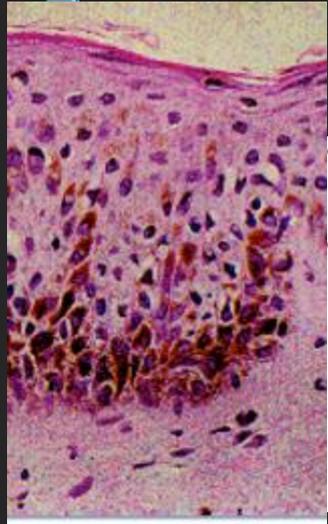
Pigmentación en piel ,
pólipo de piel

Hiperhidrosis

Galactorrea

Fibroadenoma de mama

Hiperpigmentación : lentiginosis



Hiperpigmentación de la capa basal de la piel asociado a hiperplasia melanocítica



Paciente



Fotografías autorizadas

Diagnóstico diferencial de Síndromes Familiares con Lentiginosis

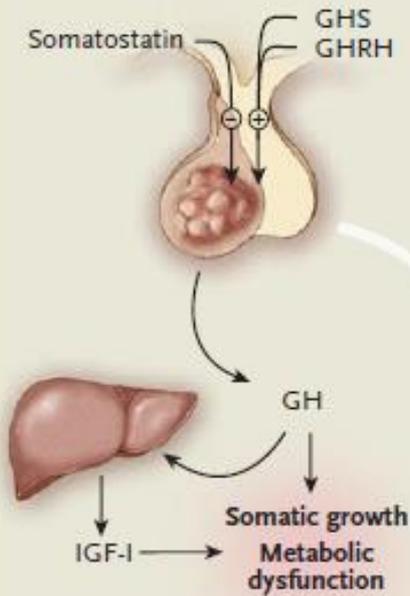
Enfermedad	Clínica	Herencia	Locus	Prevalencia
Sd. Peutz-Jeghers	Lentiginosis, pólipos TGI, neoplasia (TGI, páncreas, mama, ovario, útero)	AD	19p13.3	2.2/100 000
Complejo de Carney	Lentiginosis, PPNAD, mixoma cardíaco y de piel, acromegalia, tumor de mama y testicular	AD	17q22-24	~500 casos descritos
Lentiginosis	Lentiginosis (centrofacial, palmoplantar, tronco) retardo mental	AD	No conocido	No conocido
Sd. LEOPARD	Lentiginosis, anomalías de conducción cardíaca, aneurisma, estenosis pulmonar, disformia cefalo-facial, corta estatura, sordera neurosensorial, retardo mental, anomalías esqueléticas	AD	12q24.1 3p25	200 casos descritos
Sd. tumor Hamartoma PTEN	Macrocefalia, lipomatosis, pigmentación, retardo mental, malformación vascular	AD	10q23.31	>500 casos descritos

Fam Cancer. 2011 September ; 10(3): 481–490.

Journal of Internal Medicine 243: 573–579

Causas de acromegalia

Primary GH excess



Pituitary adenoma

- Densely granulated GH cells
- Sparse granulated GH cells
- Mixed GH and PRL cells
- Mammotroph cells
- Acidophil stem cells
- Plurihormonal cells
- Silent somatotrophs

Pituitary carcinoma

Extrapituitary tumor

Familial syndromes

- Multiendocrine neoplasia type 1
- McCune-Albright syndrome
- Familial acromegaly
- Carney's syndrome

Extrapituitary GH excess

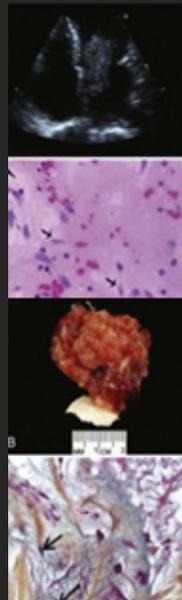
GHS

GHRH excess

GHS

Mixomas cardiacos

- Constituyen cerca del 30-50% de tumores del corazón
- Incidencia 0.5/ millón
- Se presenta mas en adultos 30-50 años (65% mujeres)
- 4.5-10% son de etiología familiar (S. de Carney-7% de todos los mixomas cardiacos)



Braunwald's Heart Disease, 9ed

- Pancreatic islet-cell tumor
- Small-cell lung cancer
- Adrenal adenoma
- Medullary thyroid carcinoma
- Pheochromocytoma

Concepto: Afecta múltiples órganos que segregan hormonas y producen múltiples síndromes hormonales

Paratiroides
Neoplasia enteropancreaticas
(insulina, gastrinoma, vipoma)
Tumor de hipofisis(prolactinoma ,
acromegalia)

Ca. Medular tiroides
Feocromocitoma
Neoplasia de paratiroides
Ganglioneurofibromatosis

Hemangioblastomas SNC
Carcinoma cell renal
Quistes viscerales
Feocromocitoma
Tumor de cell insular de
páncreas

MEN I

MEN 2

VHL
E. Von Hippel Lindau

Neoplasia Endocrina Multiple

NF-1
Neurofibromatosis I

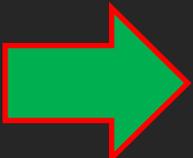
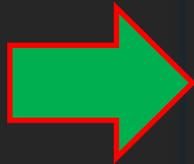
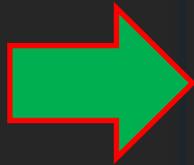
CNC
Complejo de Carney

MAA
S. MacCune Albright

Neurofibromas
Manchas café con
leche
Feocromocitoma
Hiperparatiroidismo
Tumor carcinoide de
duodeno
Tumor hipotalámico
o de N.óptico
Ca. Medular Tiroides

Manchas café con leche,
transtorno oseo, displasia
fibrosa polioestotica
Hiperplasia tiroides,
suprarrenal, acromegalia,
hiperprolactinemia,
hiperparatiroidismo

Mixomas(cardiacos, cutáneos, mamarios)
Pigmentación de piel
Acromegalia
Tumor testicular o de corteza suprarrenal
Schwannomas de n. periféricos



Historia de la neoplasia endocrina múltiple

1950

1950
medición
de
hormonas

1980

Desarrollo de
radioinmunoanálisis

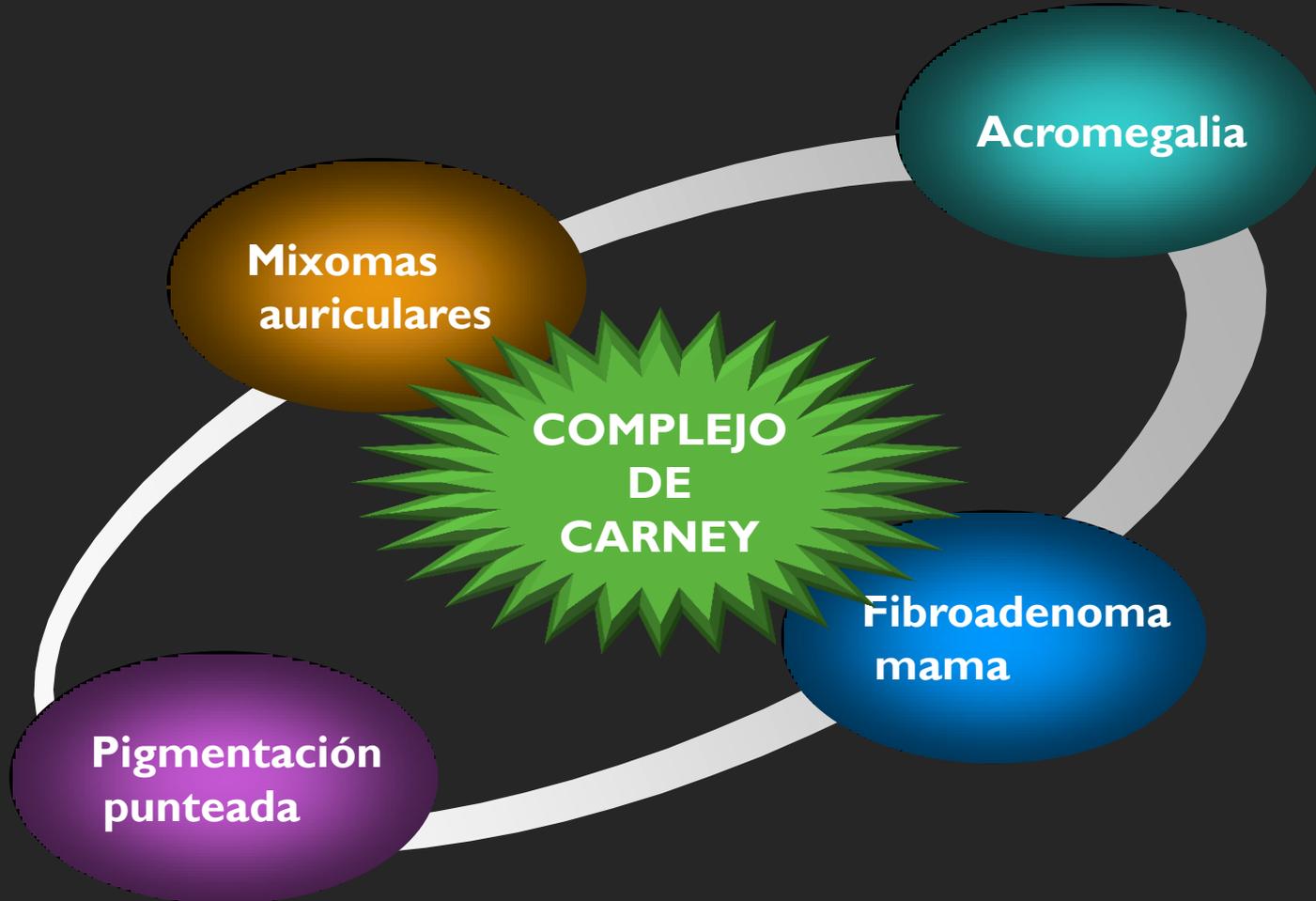
Dosaje de prolactina,
insulina,
catecolaminas

1993

1987-1993 se
clonan los
genes
causantes de
estas
enfermedades

2014

La paciente :



SINDROMES DE TUMORES PITUITARIOS FAMILIARES

Familial Pituitary Tumor Syndromes

Syndrome	Gene (locus)	Most Frequent Mutation(s)	Pituitary Features	Other Key Features
MEN1	MEN1 (11q13)	c.249-252delGTCT, an exon 2 predicted frameshift, in 4.5%	Pituitary adenoma in 30–40% (PRL 60%, NFA 15% GH, 10%, ACTH 5%, TSH rare)	Primary hyperparathyroidism, pancreatic tumors, foregut carcinoid tumors, adrenocortical tumors (usually nonfunctional), rarely pheochromocytomas, skin lesions (facial angiomas, collagenomas and lipomas)
MEN1-like (MEN4)	CDKN1B (12p13)	Only two reported cases	Pituitary adenoma	Primary hyperparathyroidism and single cases reported of renal angiomyolipoma, neuroendocrine cervical carcinoma
Carney complex	PRKAR1A (17q23-24)	c.491-492delTG in exon 5	Pituitary hyperplasia in most patients, adenoma in ~10% (GH and PRL)	Atrial myxomas, lentigines, Schwann-cell tumors, adrenal hyperplasia
Familial, isolated pituitary adenomas	AIP ^c (11q13.3)	Gln14X nonsense mutation ^e	Pituitary adenoma (majority GH, PRL or mixed GH and PRL)	NR



Gen de Complejo de Carney

- El gen 2p y 17q
- 17q codifica la subunidad reguladora de la proteína quinasa A (PRK1A) y muestra propiedades supresoras tumorales
- 2p mutación de la fosfodiesterasa PDE11A
- Penetrancia de 90-100%

Complejo de Carney



Dr. Aidan Carney

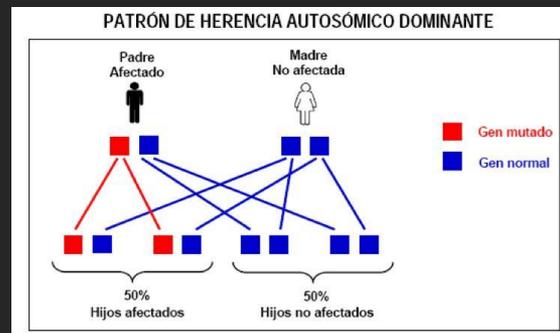
- Descrito en 1985 por Carney, como mixomas + pigmentación punteada + sobreactividad endocrina
- Su compromiso endocrino incluye:
 - ❖ Enfermedad adrenocortical nodular pigmentaria
 - ❖ Adenoma pituitario: GH – prolactina
 - ❖ Neoplasia testicular
 - ❖ Carcinoma o adenoma tiroideo
 - ❖ Quiste ovárico
 - ❖ Inusualmente: psamomatosis melanotica, adenoma ductal de mama, osteocondromixoma

Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, et al. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine* 1985; 64: 270–83.

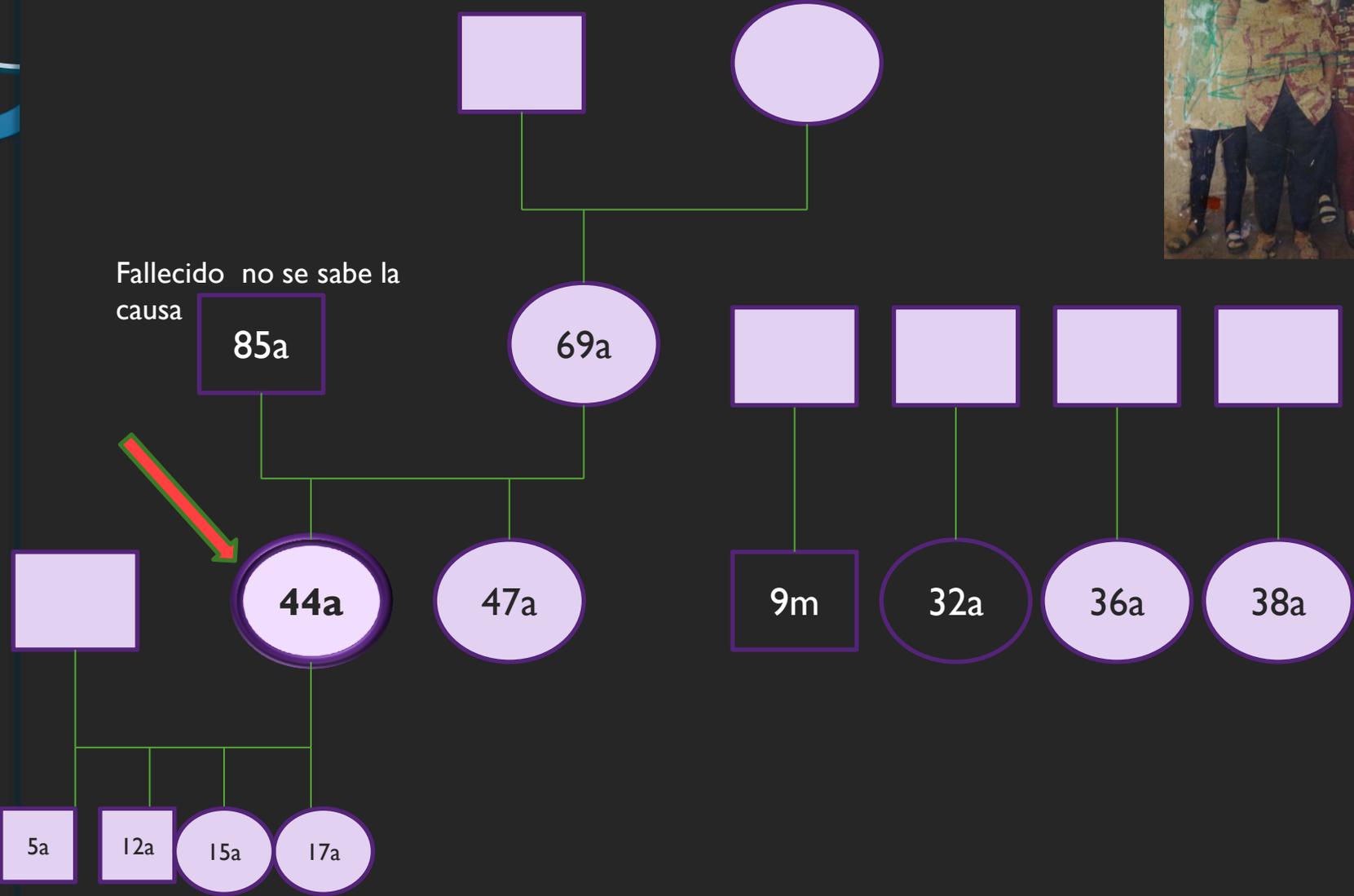
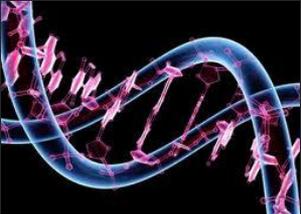
- De 338 casos reportados a nivel mundial
 - ❖ 70% tenían familias afectadas
 - ❖ 26% no tenía familiar afectado
 - ❖ 4% el origen genético no pudo ser determinado

Se han descrito 600 casos aproximadamente entre la clínica Mayo y el Hospital Cochin.

Tiene característica de ser autosómico dominante



PACIENTE



Manifestaciones clínicas del complejo de Carney en 338 pacientes

Manifestación	N°	%	Observación
Pigmentación punteada de piel	262	77	Tienden a desaparecer en la 4ta década
Mixoma cardiaco	178	53	Aparece en la infancia
Mixoma de piel	110	33	Aparece en la infancia(parpado,CAE)
Displasia adrenocortical nodular pigmentaria primaria(PPNAD)	88	26	Bimodal: 2-3 años y 20-30 años La manifestación endocrina mas frecuente del complejo de Carney. DX con supresión con dexametasona, y definitivo es histológico
Tumor de cell de Sertoli	42	33	50%V. Dentro de los primeros 10 años de vida Puede producir hormonas y dar ginecomastia
Acromegalia	33	10	Entre 30 y 40 años, una evidente acromegalia es infrecuente.
Schwanoma Psamomatoso melanotica	33	10	En cualquier parte del SNP mas en TGIY cadena simpática paraespinal
Nódulo tiroideo o cáncer	11	5	
Adenoma Ductal de mama	6	3	1/5 de mujeres con C.Carney. Otros en orofaringe, tracto genital femenino, desarrollo de quistes ováricos

Causas de muerte en 51 pacientes con Complejo de Carney

Característica	Nº pacientes	%
Cardiovasculares	29	57
Mixoma cardiaco	13	25
Embolia por el mixoma	6	12
Complicaciones de cirugía cardiaca	5	10
Cardiomiopatía	2	4
Arritmia cardiaca	3	6
Schwannoma psamomatosos melanótico	7	14
Metástasis	6	12
Intracraneal	1	1
Complicaciones post-sop	6	12
Adrenalectomia bilateral	2	4
Hernia	1	2
Emergencia abdominal	2	4
Ooforectomia bilateral	1	2
Carcinoma o tumor metastásico	7	14
Páncreas	2	4
Otro tumor abdominal	3	6
Mama	1	2
Tumor de cell de Sertoli	1	2
Otra, no conocida	2	4

Criterios diagnósticos del complejo de Carney

CRITERIOS

1. Pigmentación de piel punteada con distribución típica (labios, conjuntiva y canto interno y externo, mucosa vaginal y peneana)
2. Mixoma (cutáneo y mucosa) (b)
3. Mixoma cardíaco (b)
4. Mixomatosis de mama (b) o hallazgos de imágenes en RMN con supresión grasa sugestiva de este diagnóstico ©
5. Enfermedad adrenocortical nodular pigmentaria primaria (PPNAD) (b) o test positivo de respuesta en corticoide urinario a administración de dexametasona durante test de Liddle.
6. Acromegalia por adenoma productor de GH (b)
7. Tumor de cell Sertoli calcificante primario de cell largas (b) o características en la eco-testicular de calcificaciones.
8. Carcinoma tiroideo (b) o múltiple, nódulos hipoecogénicos en eco-tiroidea, en paciente joven
9. Schwannoma psamomatoso melanótico (b)
10. Nevus azul, nevus azul epitelioides (múltiple) (b)
11. Adenoma ductal de mama (múltiple) (b)
12. Osteocondromixoma (b)

CRITERIOS SUPLEMENTARIOS

1. Familiar de primer grado afectado
2. Gen PRKAR-1A mutación

Diagnóstico:

**2 de las 12 manifestaciones ó
1 mas un criterio suplementario**

b con confirmación histológica

Características sugestivas pero no diagnósticas de Complejo de Carney

CARACTERISTICAS

1. Efelides intensas (sin pigmentación oscura punteada o distribución típica)
2. Nevus azul, tipo usual (si es múltiple)
3. Punteado café con leche o otras marcas de nacimiento
4. Elevación de IFG-I, anormalidad en TTG, o respuesta paradójica de GH a test TRH en ausencia de acromegalia clínica
5. Cardiomiopatía
6. Sinus pinoidal
7. Historia de síndrome de Cushing, acromegalia, o muerte súbita en un familiar
8. Múltiples impregnaciones en piel y otras lesiones; lipomas
9. Pólipos colónicos (usualmente en asociación con acromegalia)
10. Hiperprolactinemia (usualmente leve y casi siempre en asociación con acromegalia clínica o subclínica).
11. Nódulo tiroideo solitario benigno en paciente joven, nódulos tiroideos múltiples en pacientes mayores (en ecografía)
12. Historia familiar de carcinoma, en particular de tiroides, colon, páncreas, ovario; otros tumores benignos o malignos

Tratamiento

- Mixoma cardíaco: cirugía cardíaca.
- Mixoma cutáneo: exéresis.
- Síndrome de Cushing: adrenalectomía bilateral.
- Adenoma hipofisario: cirugía transesfenoidal.
- Tumores tiroideos: cirugía, si se sospecha malignidad.
- LCCSCT: orquiectomía, especialmente en edad puberal y con ginecomastia.
- Schwannoma psamomatoso melanocítico: cirugía sobre lesión primaria y/o metastásica.



Seguimiento

- Seguimiento anual de:
 - ❖ Ecocardiografía
 - ❖ Medición de cortisol urinario(con prueba de dexametasona 1 mg)
 - ❖ IGF-I

Ecografía testicular en hombres

Ecografía de tiroides

Ecografía pélvica

Pacientes pediátricos deberían tener ecografía dentro de los primeros 6 meses de vida

El test para mutación de PRKARIA no se recomienda al momento para pacientes con Complejo de Carney



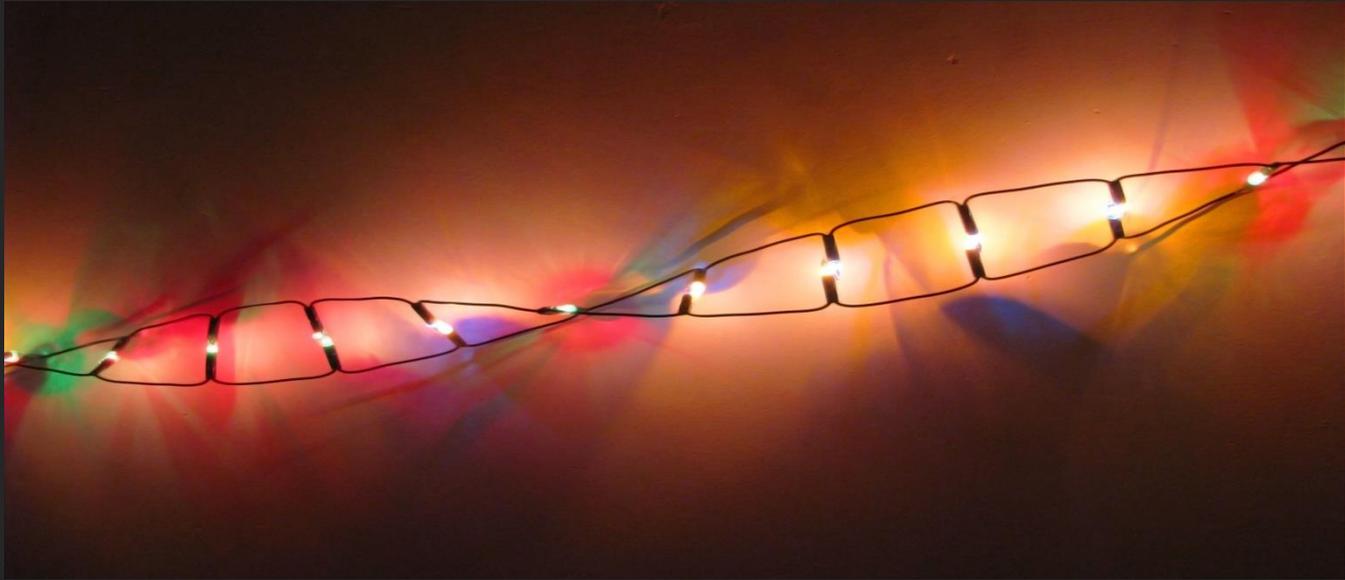
Evolución de la paciente

- Fue operada de los mixomas auriculares
- Fue dada de alta, al momento en seguimiento.



CONCLUSION

- La paciente presenta un complejo de Carney por el compromiso cardiaco (mixoma biauricular), endocrino (acromegalia), y pigmentación punteada de piel.



Sometimes it is strange how events turn out

by J. Aidan Carney, M.D., Ph.D., F.R.C.P.I., F.R.C.P.

Gracias.....