

Complexo de Carney: uma revisão narrativa

Miguel Fernando Vieira Jorge

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Mestrado Integrado)

Orientador: Prof. Doutor Manuel Carlos Loureiro de Lemos

junho de 2025

Declaração de Integridade

Eu, Miguel Fernando Vieira Jorge, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 41876 do curso de Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 02/06/2025

Dedicatória

À minha madrinha, cuja vivência com a doença me inspirou na escolha deste tema, mas, acima de tudo, pela sua força e resiliência na forma de encarar e viver a vida.

À minha mãe, por confiar sempre nas minhas capacidades, por acreditar em mim. Pelo constante respeito e apoio nas decisões que tenho tomado, e pelo incentivo a nunca desistir dos meus objetivos.

À minha avó, que tanto ambicionou ver-me formado academicamente e que teve um papel fundamental na minha criação e no que sou hoje, enquanto pessoa.

Ao meu avô, que já não se encontra entre nós, mas que espero de alguma forma esteja a ver-me concluir esta etapa.

À Íris, por iluminar os meus dias, mesmo à distância.

Ao Romeu, pelas alegrias que me proporcionou durante o meu crescimento, pelas experiências gastronómicas inéditas e pelos passeios e lugares novos que nunca tinha visitado.

Ao meu tio-avô, Joaquim, que sempre me transmitiu desde muito cedo a sua sabedoria, os seus conselhos, sempre sensatos, só compreendi verdadeiramente quando cresci.

Ao Tomás e ao Armando, que surgiram na minha vida recentemente, mas que em pouco tempo se tornaram pessoas importantes para mim.

À Inês, pela alegria contagiante, pelas viagens de autocarro, pelas férias partilhadas, pelos momentos passados enquanto crescíamos em conjunto.

À Sara, Alice, Eduardo, Joana, Mariana, Luísa, Melissa e Inês. Ao quinteto e ao hexágono.

Ao Jorge.

À Covilhã, cidade que me viu crescer nestes seis anos, e que conquistou o meu coração.

A toda a minha família, aos meus amigos, dedico a minha dissertação, e deixo o meu sincero obrigado.

Agradecimentos

Gostaria de começar por agradecer ao Professor Doutor Manuel Carlos Loureiro de Lemos pela ajuda, disponibilidade e orientação que prestou na realização desta dissertação, pelo interesse que demonstrou pelo tema e pela paciência em me proporcionar respostas às dúvidas que surgiram no decorrer deste percurso.

À minha mãe, o meu maior pilar, pelo amor incondicional. Pelos inúmeros sacrifícios feitos, pelos momentos em que colocou as suas próprias necessidades em segundo plano para me apoiar, durante a minha trajetória académica. Por me dar a força necessária para perseguir os meus sonhos, mesmo quando os desafios pareciam ser intransponíveis.

À Sara, companheira incansável de estágio, amiga e confidente ao longo destes anos. Pela amizade, partilha de desafios e conquistas, pelas boleias, desabafos, incentivos e momentos de riso que tornaram tudo mais leve. Que esta amizade, construída entre aulas, estudos, serenatas e cafés no hospital, perdure muito além da universidade.

À Alice, pela amizade, empatia e generosidade, sempre presente nos momentos em que necessitei ser ouvido. Pela aventura partilhada no intercâmbio da República Checa, onde vivemos um mês inesquecível que guardarei para sempre e pelos convites para disfrutarmos momentos culturais, que enriqueceram muito a minha vivência na Covilhã.

Ao Eduardo, pela amizade e companheirismo, por me integrar na sua família académica como seu último afilhado. Desejo que consiga alcançar a especialidade que tanto deseja.

À Mariana, pela amizade que nasceu na pandemia e me trouxe leveza ao confinamento. Pelos trabalhos de grupo e workshops, pela ajuda sobretudo nos momentos difíceis, pelas sessões de estudo, conversas, desabafos e momentos divertidos que partilhamos.

À Joana, pelo otimismo contagiante, boa-disposição constante, pelos desabafos e pelas boleias dadas ao longo do curso.

À Inês, pela amizade, pelas idas ao cinema e passeios que me permitiram conhecer melhor a sua terra, Fundão.

Levo comigo muito mais do que conhecimento. Levo pessoas, memórias, momentos. A todos os que fizeram parte deste capítulo, a minha eterna gratidão.

Resumo

O Complexo de Carney (CNC), inicialmente denominado “complexo de mixomas, manchas cutâneas pigmentadas e hiperatividade endócrina”, é uma síndrome endócrina múltipla rara, caracterizada por uma ampla gama de manifestações clínicas, endócrinas e não endócrinas, cujo diagnóstico continua a ser um desafio. Esta monografia visa oferecer uma análise abrangente do conhecimento atual sobre o CNC, abordando as suas características clínicas distintivas, a base genética subjacente, os critérios diagnósticos, o diagnóstico diferencial com outras síndromes hereditárias, as opções terapêuticas existentes, e os avanços mais recentes na investigação de novas abordagens terapêuticas.

A revisão dá especial ênfase às manifestações cutâneas, como a lentiginose e os mixomas cutâneos, frequentemente responsáveis pelo reconhecimento precoce da síndrome, bem como às manifestações cardíacas, nomeadamente os mixomas cardíacos, com impacto significativo na morbidade e mortalidade. É destacada a importância das mutações no gene *PRKAR1A* na patogénese da síndrome e o seu papel no desenvolvimento de neoplasias, benignas e malignas, que contribuem para a redução da esperança média de vida destes pacientes. Sublinha-se ainda a relevância do rastreio clínico, do acompanhamento multidisciplinar e do aconselhamento genético com rastreio familiar.

Apesar dos progressos desde a descrição inicial do CNC, há cerca de 40 anos, incluindo a identificação do gene *PRKAR1A*, persistem desafios e questões em aberto. A abordagem terapêutica continua a ser predominantemente cirúrgica, dada a ausência de terapias sistémicas dirigidas às alterações moleculares. Esta revisão analisa ainda o panorama atual da investigação em terapias inovadoras, destacando estudos recentes que exploram o potencial de fármacos como a 8-Cl-adenosina e o celecoxib, bem como a compreensão emergente das sinalopatias da via G α s-PKA como um contexto mais amplo para o CNC. A complexidade desta via é vista como um desafio, mas também como uma oportunidade para o desenvolvimento de terapias direcionadas, que atuem a diferentes níveis da cascata de sinalização, em particular, na proteína cinase A (PKA) e nas suas subunidades.

Palavras-chave

Endocrinologia;Complexo de Carney;PRKAR1A;PKA;genética;haploinsuficiência

Complexo de Carney: uma revisão narrativa

Abstract

Carney Complex (CNC), originally described as the “complex of myxomas, pigmented skin pigmentation, and endocrine overactivity”, is a rare multiple endocrine syndrome marked by a wide range of endocrine and non-endocrine manifestations, which continue to make diagnosis challenging. This monograph offers a comprehensive overview of current knowledge on CNC, covering its key clinical features, genetic basis, diagnostic criteria, differential diagnosis from other hereditary syndromes, available treatments, and recent advances in research into new therapeutic strategies.

Special attention is given to cutaneous signs such as lentiginosis and cutaneous myxomas, which often lead to early diagnosis, as well as to cardiac involvement—especially cardiac myxomas—that significantly affect morbidity and mortality. The central role of *PRKAR1A* gene mutations in the disease’s pathogenesis is discussed, along with their contribution to the development of both benign and malignant tumours that impact life expectancy. The importance of clinical screening, multidisciplinary follow-up, and genetic counselling—including family screening—is also emphasised.

Although significant progress has been made since CNC was first described nearly 40 years ago—particularly with the discovery of *PRKAR1A*—many questions and challenges remain. Current treatment is still largely surgical, as there are no effective systemic therapies targeting the underlying molecular alterations. This review also looks at the state of the art in innovative treatments, highlighting recent studies on the potential of drugs such as 8-Cl-adenosine and celecoxib, and examining the broader context of Gαs–PKA signalling pathway disorders (signalopathies) in which CNC is included. While this signalling pathway is complex, it presents both a challenge and a promising target for future therapy development, especially approaches that act at different levels of the protein kinase A (PKA) signalling cascade and its subunits.

Keywords

Endocrinology;Carney Complex;PRKAR1A;PKA;genetics;haploinsufficiency

Índice

Dedicatória	v
Agradecimentos	vii
Resumo	ix
Palavras-chave	ix
Abstract	xi
Keywords	xi
Índice	xiii
Lista de Figuras	xv
Lista de Tabelas	xvii
Lista de Acrónimos	xix
1 Introdução	1
1.1 Enquadramento teórico	1
1.2 Objetivos	3
2 Métodos	3
3 Contextualização histórica	4
4 Epidemiologia	5
5 Etiologia	6
5.1 CNC e o gene <i>PRKAR1A</i>	6
5.2 Via cAMP/PKA	7
5.3 Haploinsuficiência do gene <i>PRKAR1A</i>	8
5.4 Patofisiologia do CNC	10
5.4 Modelos murinos e o seu contributo para a compreensão na tumorigénese do CNC	12
5.5 <i>Hotspots</i> mutacionais	14
5.6 Correlações genótipo-fenótipo	14
5.7 Outros genes associados ao CNC	16
5.8 Aconselhamento genético	17
5.8.1 Modo de transmissão	17
5.8.2 Risco de transmissão para os membros da família	17
5.8.3 Testes genéticos moleculares	20
5.8.4 Testes genéticos pré-natais e pré-implantação	21
6 Manifestações clínicas	21
6.1 Manifestações não endócrinas	23

Complexo de Carney: uma revisão narrativa

6.1.1	Manifestações cutâneas	23
6.1.1.1	Lentiginose	23
6.1.1.2	Nevos azuis	24
6.1.1.3	Mixomas cutâneos	24
6.1.2	Manifestações cardíacas	25
6.1.3	Manifestações do sistema nervoso	27
6.1.4	Manifestações mamárias	28
6.1.5	Manifestações ósseas	28
6.1.6	Manifestações pancreáticas e outras lesões associadas ao CNC	29
6.1.6.1	Manifestações pancreáticas	29
6.1.6.2	Outras lesões e predisposição para malignidades	29
6.2	Manifestações endócrinas	30
6.2.1	Manifestações adrenais	30
6.2.2	Manifestações pituitárias	32
6.2.3	Manifestações tireóideas	34
6.2.4	Manifestações gonadais	35
6.2.4.1	Manifestações testiculares	35
6.2.4.2	Manifestações ovárias	37
7	Diagnóstico	38
8	Diagnóstico diferencial	40
9	Tratamento	42
9.1	Recomendações sobre abordagem pós diagnóstico, vigilância e seguimento	43
9.2	Deteção e vigilância de familiares em risco	47
9.3	Tratamento médico e cirúrgico das manifestações clínicas	48
10	Prognóstico e complicações	49
11	Conclusão	50
12	Referências bibliográficas	58
13	Anexos	77
13.1	Anexo I: Permissão de reprodução da Tabela 1 e da Figura 2	77
13.2	Anexo II: Permissão de reprodução da tradução da Tabela 4 e da Tabela 5	81
13.3	Anexo III: Permissão de reprodução da tradução da Tabela 3	85

Lista de Figuras

Figura 1 – Ativação fisiológica e ativação patológica da via cAMP/PKA devido a mutações inativadoras no gene <i>PRKAR1A</i> e nas PDEs.....	11
---	----

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Frequência das manifestações clínicas mais comuns do CNC, de acordo com três séries.....	22
Tabela 2 – Critérios diagnósticos para CNC.....	39
Tabela 3 – Achados sugestivos ou possivelmente associados ao CNC, mas não diagnósticos da doença.....	40
Tabela 4 – Condições a serem consideradas no diagnóstico diferencial de CNC por manifestação tecidual.....	41

Lista de Acrónimos

8-Cl-ADO	<i>8-chloro-adenosine</i> (8-cloro-adenosina)
aBSC	<i>adult bone stromal cells</i> (células estromais ósseas adultas)
ACTH	<i>Adrenocorticotrophic hormone</i> (Hormona adrenocorticotrófica)
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AGC	<i>Protein Kinase A, G, and C family</i> (Família de proteína cinases do tipo A, G e C)
AINE	Anti-inflamatórios não esteroides
AMP	<i>Adenosine monophosphate</i> (Adenosina monofosfato)
ARC	<i>Adenosine and D-Arginine-rich Conjugates</i> (Derivados de adenosina e peptídeos ricos em D-arginina)
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AIP-FIPA	<i>AIP familial isolated pituitary adenoma</i> (Adenomas hipofisários isolados familiares com mutação no gene AIP)
ATA	<i>American Thyroid Association</i>
ATP	<i>Adenosine triphosphate</i> (Adenosina trifosfato)
BWS	<i>Beckwith-Wiedemann syndrome</i> (Síndrome de Beckman-Wiedemann)
Cα	Subunidade catalítica α da proteína cinase A
Cβ	Subunidade catalítica β da proteína cinase A
CAAF	Citologia Aspirativa com Agulha Fina
CGH	<i>Comparative genomic hybridization</i> (Hibridação genómica comparativa)
cGMP	<i>Cyclic guanosine monophosphate</i> (Monofosfato de guanosina cíclico)
CTNNB1	Gene da beta-catenina
Cγ	Subunidade catalítica γ da proteína cinase A
cAMP	<i>Cyclic adenosine monophosphate</i> (Adenosina Monofosfato Cíclico)
CNC	<i>Carney Complex</i> (Complexo de Carney)
CNC1	Gene PRKAR1A, que se localiza no locus 17q22-24
CNC2	Gene localizado no locus 2p16
COX-2	<i>Cyclooxygenase-2</i> (Ciclooxigenase-2)
CRE	<i>cAMP response element</i> (Elemento de resposta ao cAMP)
CREB	<i>cAMP-response element binding protein</i> (Proteínas de ligação ao elemento de resposta ao cAMP)
CLU	Cortisol Livre Urinário
CVS	<i>Chorionic villus sampling</i> (Biópsia de vilosidades coriônicas)
EBN	<i>Epithelioid Blue Nevus</i> (Nevo Azul Epitelióide)
FDLL	<i>Fibrosis dysplasia-like lesions</i> (Lesões ósseas semelhantes à displasia fibrosa)
FD/MAS	<i>Fibrous Dysplasia/McCune-Albright syndrome</i> (Displasia Fibrosa/Síndrome de McCune-Albright)
FSH-β	<i>β-subunit of follicle-stimulating hormone</i> (subunidade β da hormona folículo-estimulante)
FTC	<i>Follicular thyroid carcinoma</i> (Carcinoma folicular da tiroide)
Gαs	<i>Gs alpha subunit</i> (subunidade alfa da proteína Gs)
GH	<i>Growth Hormone</i> (Hormona do crescimento)
Gi,	<i>Inhibitory G-protein</i> (subtipo inibitório de proteína G)

GNAS	Gene que codifica a subunidade Gas da proteína G
Gs	<i>Stimulatory G-protein</i> (proteína G estimuladora)
HetKO	<i>Heterozygous knockout</i> (knockout heterozigóticos)
IGF-I	<i>Insulin-like Growth Factor I</i> (Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1)
IFS	<i>Isolated Familial Somatotropinoma</i> (Somatotropinomas familiares isolados)
kb	Kilobases
KO	<i>Knockout</i>
LAMB	<i>Lentigines, Atrial myxoma, Mucocutaneous myxomas, Blue nevi</i> (Lentiginas, Mixoma Atrial, Mixoma Mucocutâneo e Nevos Azuis)
LCCSCT	<i>Large cell calcifying Sertoli cell tumours</i> (Tumores de Células de Sertoli Grandes Calcificadas)
LH-β	<i>β-subunit of luteinizing hormone</i> (subunidade β da hormona luteinizante)
LOH	<i>Loss of heterozygosity</i> (Perda de heterozigotia)
LZTR1	Gene relacionado à Schwannomatose
Mb	Megabases
MEN1	<i>Multiple endocrine neoplasia type 1</i> (Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1)
mARN	<i>Messenger ribonucleic acid</i> (Ácido ribonucleico mensageiro)
mTOR	<i>Mammalian target of rapamycin</i> (alvo da rapamicina em mamíferos)
NAME	<i>Nevi, Atrial myxoma, Myxoid neurofibromata and Ephelides</i> (Nevos, Mixomas atriais, Neurofibroma mixóide e Efélides)
NCT	<i>National Clinical Trial</i>
NF1	<i>Neurofibromatosis type 1</i> (Neurofibromatose Tipo 1)
NF2	<i>Neurofibromatosis type 2</i> (Neurofibromatose Tipo 2)
NGS	<i>Next-Generation Sequencing</i> (Sequênciação de nova geração)
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
NMD	<i>Nonsense-mediated mRNA decay</i> (decaimento de mARN mediado por codões nonsense)
NSML	<i>Noonan syndrome with multiple lentigines</i> (Síndrome de Noonan com Múltiplas Lentiginoses)
OMX	<i>Osteochondromyxomas</i> (Osteocondromixoma)
pb	Pares de bases
PDE11A	<i>Phosphodiesterase 11A gene</i> (Gene da fosfodiesterase 11A)
PDE8B	<i>Phosphodiesterase 8B gene</i> (Gene da fosfodiesterase 8B)
PDEs	<i>Phosphodiesterases</i> (Fosfodiesterases)
PGE2	<i>Prostaglandin E2</i> (Prostaglandina E2)
PHTS	<i>PTEN hamartoma tumor syndrome</i> (Síndrome de Tumores Hamartomatosos PTEN)
PJS	<i>Peutz-Jeghers Syndrome</i> (Síndrome de Peutz-Jeghers)
PKA	Protein Kinase A (Proteína Cinase A)
PKI	<i>Protein Kinase Inhibitor</i> (Inibidor da proteína quinase)
PKI(5-24)	Peptídeo inibidor sintético correspondente aos resíduos 5 a 24 do inibidor natural de proteína cinase A
PKIA	Gene que codifica a proteína PKIα
PKIB	Gene que codifica a proteína PKIβ
PKIG	Gene que codifica a proteína PKIγ
PMS	<i>Psammomatous Melanotic Schwannomas</i> (Schwanomas melanóticos psamomatosos)

PRKACA	<i>Gene encoding Protein Kinase A Catalytic Subunit α</i> (Gene que codifica a subunidade catalítica α da proteína cinase A)
PRKACB	<i>Gene encoding Protein Kinase A Catalytic Subunit β</i> (Gene que codifica a subunidade catalítica β da proteína cinase A)
PRKACG	<i>Gene encoding Protein Kinase A Catalytic Subunit γ</i> (Gene que codifica a subunidade catalítica γ da proteína cinase A)
PRKAR1A	<i>Gene encoding Protein Kinase A cAMP-Dependent Type I Regulatory Subunit α</i> (Gene que codifica a subunidade reguladora do tipo Ia da proteína cinase A dependente de cAMP)
PRKAR1B	<i>Gene encoding Protein Kinase A cAMP-Dependent Type I Regulatory Subunit β</i> (Gene que codifica a subunidade reguladora do tipo Ib da proteína cinase A dependente de cAMP)
PRKAR2A	<i>Gene encoding Protein Kinase A cAMP-Dependent Type II Regulatory Subunit α</i> (Gene que codifica a subunidade reguladora do tipo IIa da proteína cinase A dependente de cAMP)
PRKAR2B	<i>Gene encoding Protein Kinase A cAMP-Dependent Type II Regulatory Subunit β</i> (Gene que codifica a subunidade reguladora do tipo II β da proteína cinase A dependente de cAMP)
PROTACs	<i>PROteolysis Targeting Chimeras</i> (Quimeras direcionadas à proteólise)
PTC	<i>Papillary thyroid carcinoma</i> (Carcinoma papilar da tireoide)
PTEN	<i>Gene of Phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten</i> (Gene da fosfatase homóloga à tensina do cromossoma 10)
PTGO	Prova de Tolerância à Glicose Oral
PPNAD	<i>Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease</i> (Doença Adrenocortical Nodular Pigmentada Primária)
PPNAD₂	<i>Primary pigmented nodular adrenocortical disease 2</i> (Doença Adrenocortical Nodular Pigmentada Primária tipo 2)
RI	Protein kinase A regulatory subunits type I (Subunidades reguladoras do tipo I da Proteína Cinase A)
RII	Protein kinase A regulatory subunits type II (Subunidades reguladoras do tipo II da Proteína Cinase A)
RIα	<i>Protein kinase A regulatory subunit type Ia isoform</i> (Subunidade reguladora do tipo Ia da Proteína Cinase A)
RIβ	<i>Protein kinase A regulatory subunit type Ib isoform</i> (Subunidade reguladora do tipo Ib da Proteína Cinase A)
RIIα	<i>Protein kinase A regulatory subunit type IIa isoform</i> (Subunidade reguladora do tipo IIa da Proteína Cinase A)
RIIβ	<i>Protein kinase A regulatory subunit type IIβ isoform</i> (Subunidade reguladora do tipo II β da Proteína Cinase A)
RM	Ressonância Magnética
Rp-8-Br-cAMPS	Análogo sintético antagonista de cAMP
SC	Síndrome de Cushing
SH	<i>Somatotrophin hyperplasia</i> (Hiperplasia somatotrófica)
SMARCB1	Gene relacionado à Schwannomatose
TC	Tomografia Computorizada
TRH	<i>Thyrotropin-Releasing Hormone</i> (Hormona libertadora da tirotropina)
TSH	<i>Thyroid-stimulating hormone</i> (Hormona estimulante da tireoide)
TSH-β	<i>β-subunit of thyroid-stimulating hormone</i> (subunidade β da hormona estimulante da tireoide)
UPS	<i>Ubiquitin-Proteasome System</i> (Sistema ubiquitina-proteassoma)

1. Introdução

1.1 Enquadramento teórico

O Complexo de Carney (CNC) consiste numa síndrome rara de múltiplas neoplasias, que pode ser herdada geneticamente de forma autossômica dominante ou surgir de forma esporádica devido a mutações genéticas *de novo*, que apresenta um amplo espectro de manifestações clínicas (1). É importante destacar que o CNC não deve ser confundido com a tríade de Carney, uma condição distinta, caracterizada pela presença de três elementos: leiomiossarcoma gástrico, condroma pulmonar e paraganglioma extra-adrenal (2).

Em 1985, um ano após descrever a doença adrenocortical nodular pigmentada primária (PPNAD) em quatro jovens pacientes com a síndrome de Cushing (SC) (3), James Aidan Carney, patologista da *Mayo Clinic*, identificou pela primeira vez o CNC, denominando-o "complexo de mixomas, manchas cutâneas pigmentadas e hiperatividade endócrina" (4).

Estima-se que cerca de 70% dos casos de CNC são de etiologia familiar, enquanto que os restantes 30% resultam de mutações genéticas *de novo* (5). As principais alterações genéticas identificadas ocorrem no gene que codifica a subunidade reguladora do tipo 1 α da proteína cinase A, dependente de adenosina monofosfato cíclico (*PRKAR1A*), localizado no cromossoma 17q22-24 (6). Como a própria definição indica, o gene *PRKAR1A* codifica uma das subunidades que constituem a proteína cinase A (PKA) dependente de adenosina monofosfato cíclico (cAMP), a subunidade reguladora do tipo 1 α (RI α), que está envolvida na fisiopatologia do CNC. Mutações inativadoras do gene *PRKAR1A* estão presentes em mais de 60% dos pacientes (7). Noutros casos, foi identificado um segundo locus genético afetado no cromossoma 2p16, embora o gene responsável ainda não tenha sido determinado (8,9). Para além do gene *PRKAR1A*, outros genes têm vindo a ser associados ao CNC: os genes das subunidades catalíticas α e β da PKA (*PRKACA* e *PRKACB*, respetivamente) e os genes que codificam as fosfodiesterases 11A e 8B (*PDE11A* e *PDE8B*, respetivamente) (10). Deste modo, constata-se uma heterogeneidade genética no CNC (11).

Entre as suas manifestações mais comuns incluem-se: lentiginose cutânea e mucosa, frequentemente na face e na mucosa genital, mixomas cardíacos, cutâneos e mamários, PPNAD, adenomas da hipófise produtores da hormona do crescimento (GH) ou prolactina, tumores da tiróide, neoplasias testiculares, como tumores de células de Sertoli calcificantes variante de grandes células (LSSCST), lesões ováricas, schwannomas melanóticos psamomatosos (PMS), adenomas dos ductos mamários e

Complexo de Carney: uma revisão narrativa

osteochondromixomas (OMX) (5). De entre todas estas manifestações, as lesões cutâneas são as mais frequentes, seguidas pelos mixomas cardíacos e PPNAD (5,12). Os mixomas cardíacos são a principal causa de mortalidade entre os pacientes, pois podem resultar em complicações cardioembólicas potencialmente fatais (5).

O CNC apresenta-se clinicamente de forma variável, podendo algumas lesões estar presentes no paciente desde o nascimento. No entanto, a maioria dos casos é diagnosticada por volta dos 20 anos de idade, a fase em que as manifestações se tornam mais evidentes (2). A prevalência exata da doença permanece desconhecida, sendo difícil de estabelecer com precisão, podendo existir casos ainda por diagnosticar, tendo em conta a multiplicidade das manifestações que a síndrome apresenta e a ampla variedade de fenótipos nos pacientes (10).

Esta síndrome pode ser diagnosticada utilizando os critérios atualmente estabelecidos. O diagnóstico confirma-se quando estão presentes pelo menos dois critérios major, devidamente validados através de exames histológicos, bioquímicos ou imagiológicos. Alternativamente, o diagnóstico pode ser estabelecido na presença de um único critério major, desde que acompanhado de um critério suplementar, como a deteção de uma mutação germinativa no gene *PRKAR1A* ou um histórico familiar de primeiro grau com CNC (5).

O CNC apresenta semelhanças com outras síndromes genéticas, incluindo as síndromes de Displasia Fibrosa/McCune-Albright (FD/MAS) e de Peutz-Jeghers (PJS). No entanto, distingue-se pela sua associação única de neoplasias endócrinas, lesões pigmentadas e mixomas (1).

No que concerne ao tratamento desta síndrome, não existe ainda um tratamento médico sistémico específico direcionado a corrigir as alterações genéticas ou as que ocorrem na sinalização da via da PKA dependente de cAMP. Cada caso deve ser debatido de forma multidisciplinar e cada manifestação deve ser tratada de forma individual. Na maioria dos casos, o tratamento é cirúrgico e é usado essencialmente para tratar mixomas cardíacos, PPNAD, carcinomas da tiroide, PMS e, frequentemente, acromegalia. Para outras manifestações clínicas, a remoção cirúrgica pode ser considerada. No entanto, na ausência de sintomas ou queixas do paciente, é comum optar-se pela abstenção terapêutica, bem como por uma monitorização regular dos sinais e sintomas que possa apresentar (10).

1.2 Objetivos

Devido à raridade e complexidade do CNC, este trabalho tem como objetivo proporcionar uma visão abrangente da doença, explorando os seus diferentes aspetos. Para tal, serão abordados: a contextualização histórica, a epidemiologia, a etiologia, as manifestações clínicas (tanto endócrinas como não endócrinas), o diagnóstico e os critérios que o definem, os diagnósticos diferenciais com outras síndromes hereditárias, as opções de tratamento, que são essencialmente cirúrgicas, e as estratégias de vigilância adotadas. Estas últimas incluem medidas que são semelhantes entre si e que se aplicam a diferentes contextos, como o acompanhamento de manifestações adicionais após o diagnóstico de CNC ou o rastreio precoce em recém-nascidos com maior risco de desenvolver a doença. Por fim, procede-se à averiguação de estudos já realizados na tentativa de encontrar terapêuticas inovadoras que atuem sobre a etiologia da doença e a tumorigénese no contexto do CNC. Serão também exploradas possíveis áreas da via Gas-PKA, onde futuras investigações poderão incidir. Concretamente, o objetivo incide em fornecer informações atualizadas sobre a síndrome, que para muitos é desconhecida, e apresentá-las de forma clara, compreensível, e esclarecedora.

2. Métodos

Na elaboração desta revisão de literatura, foi realizada uma pesquisa bibliográfica através do motor de busca da *PubMed* (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), utilizando como termos de pesquisa “Carney Complex”. Aquando da pesquisa, não houve restrição de datas, tendo sido restringida a pesquisa com o filtro de tipo de artigo “review”. Posteriormente, selecionaram-se os artigos com base na maior relevância para o tema a abordar. Ao longo da pesquisa foi dada maior relevância aos artigos escritos em língua inglesa e utilizados artigos citados noutros artigos que tivessem relevância para a temática.

Além disso, de forma a investigar se estão a decorrer estudos direcionados a terapias inovadoras para o CNC, foi feita uma pesquisa com as palavras-chave “Carney complex” nas plataformas *ClinicalTrials.gov* dos EUA e *EU Clinical Trials Register* da Europa. Dos cinco resultados da plataforma *ClinicalTrials.gov*, três correspondiam a estudos já concluídos, e dois em fase de recrutamento. Desses dois, apenas um referia nos seus objetivos a possível descoberta de alvos terapêuticos contra neoplasias neuroendócrinas. A pesquisa em *EU Clinical Trials Register* não revelou nenhum resultado.

3. Contextualização histórica

Um ano após ter descrito a PPNAD em quatro jovens pacientes com a SC (3), o CNC foi descrito pela primeira vez por *James Aidan Carney*, patologista da *Mayo Clinic*, em 1985, como “o complexo de mixomas, das manchas cutâneas pigmentadas e hiperatividade endócrina”. No estudo original (4), *Carney*, ao estudar uma população de 40 indivíduos, dos quais 10 apresentavam uma distribuição familiar, observou a coexistência de várias condições raras cuja ocorrência simultânea era improvável, sugerindo a existência de uma nova síndrome. Um dos aspetos que reforçava essa hipótese era a apresentação dos pacientes em idades jovens e a natureza incomum das áreas afetadas, que tendiam a ser multicêntricas, como no caso do coração e da pele, e bilaterais em órgãos pares, como as glândulas suprarrenais, mamas e testículos (4). Um ano mais tarde, em 1986, perante a identificação de vários casos em indivíduos da mesma família, *Carney* evidenciou uma associação hereditária entre essas patologias e apresentou dados que sugeriam um padrão de herança autossômica dominante para a síndrome (13), que, entretanto, passou a ser denominada de CNC por *Bain* (14).

Anteriormente à designação “CNC”, outras designações já tinham sido atribuídas a esta, nomeadamente, a síndrome dos nevus, mixomas atriais, neurofibroma mixoide e efélides (NAME), descrita por *Atherton et al.* em 1980 (15), e a síndrome dos lentigos, mixoma atrial, mixoma mucocutâneo e nevus azuis (LAMB), relatada por *Rhodes et al.* em 1983 (16). Em 1960, foi descrito também um caso de mixomas auriculares bilaterais fatais, acompanhados de “numerosas sardas de tonalidade castanho-escura a preta na pele”, cujo diagnóstico era consistente com CNC (17). Além disso, há evidências de que *Harvey Cushing* tenha tratado o primeiro paciente conhecido com CNC há mais de 70 anos antes da sua descrição inicial (18). Muitos dos doentes anteriormente diagnosticados pelos acrónimos NAME ou LAMB devem agora ser reclassificados como portadores do CNC (1).

Em 1996, estudos de análise de ligação genética conduzidos por *Stratakis et al.* identificaram um locus possivelmente associado ao CNC no cromossoma 2p16 (9). No entanto, posteriormente foi demonstrado que a síndrome apresentava heterogeneidade genética (11), uma vez que em 1998, foi identificado um segundo locus potencial, localizado no cromossoma 17q2 (19).

Neste mesmo ano de 1998, foram estabelecidos critérios de diagnóstico preliminares (20) para os primeiros estudos clínicos e genéticos de *Stratakis et al.* (9) e foi realizada a *1st International Meeting on Carney Complex and Related Disorders*, que abordou temas como as síndromes genéticas raras, que incluem o CNC, a PJS e a síndrome de

LEOPARD (21). Após três anos, em 2001, os critérios foram revistos, passando a incluir procedimentos de rastreio por imagem, bem como testes bioquímicos e moleculares (5). Desde então, não sofreram mais modificações (2).

No ano 2000, dois grupos de investigação comprovaram que mutações germinativas no gene que codifica a R1a da PKA, o gene *PRKAR1A*, localizado no locus 17q22-24, eram responsáveis por vários fenótipos associados ao CNC, estabelecendo-se pela primeira vez uma ligação entre o gene *PRKAR1A* e o CNC (6,22).

Mais recentemente, foram também relatadas mutações noutros genes em pacientes com CNC, que codificam as subunidades catalíticas α ou β da PKA (C α e C β , respetivamente), bem como as fosfodiesterases 11A e 8B (10).

4. Epidemiologia

O CNC é uma doença rara (4), com uma prevalência desconhecida e difícil de estabelecer com precisão (23). A maioria dos casos relatados foram reportados pela NIH-*Mayo Clinic* (EUA) e o *Cochin Center* (Paris, França). Desde a sua primeira descrição em 1985, estima-se que existam cerca de 750 casos documentados em várias regiões do mundo (América do Norte e do Sul, Europa, Ásia, com destaque para Japão, China e Índia, Austrália e Nova Zelândia) e entre diferentes grupos étnicos que incluem indivíduos caucasianos, afro-americanos e asiáticos (1,5). No entanto, o número de casos pode estar subestimado devido à dificuldade de diagnóstico, ao seu cariz desafiante e ao limitado conhecimento e familiaridade da condição entre os profissionais de saúde (24). Acresce ainda o facto de pacientes diagnosticados no passado com mixomas auriculares recorrentes ou lentiginosas, que possivelmente se incluíam nas síndromes NAME e LAMB, poderem ser reclassificados como sendo portadores do CNC (25).

O CNC manifesta-se predominantemente em mulheres. Na maior série de pacientes com genotipagem realizada, apresentada pela NIH-*Mayo Clinic* e pelo *Cochin Center* em 2009 com 353 pacientes, 63% são mulheres e 37% são homens (26). No que diz respeito à hereditariedade, cerca de 70% dos indivíduos diagnosticados têm histórico familiar da doença. Nos outros 30% dos casos, a condição surge devido a uma mutação *de novo* (2,5).

O número máximo de gerações afetadas numa única família, até ao momento conhecido, é de cinco gerações (19). Da mesma forma, o número máximo de manifestações clínicas relatadas num único paciente é cinco (2).

5. Etiologia

5.1 CNC e o gene *PRKAR1A*

O CNC consiste numa doença heterogénea, tanto a nível clínico como molecular (27). No final do século passado, a investigação genética em famílias com CNC revelou dois loci diferentes relacionados com a doença: o locus 17q22-24 (19), e o locus 2p16 (8,9), sendo que, inicialmente, os potenciais genes causadores da doença em cada locus foram denominados por *CNC1* e *CNC2*, respetivamente (10).

O gene *PRKAR1A*, também conhecido como *CNC1*, e que se localiza em 17q22-24, é considerado atualmente o principal gene causador de CNC. Mutações germinativas heterozigóticas inativadoras no gene *PRKAR1A* foram descobertas pela equipa do Dr. *Constantine Stratakis* no NIH e foi estabelecida, pela primeira vez, a relação entre o gene *PRKAR1A* e o CNC (6). O gene foi também posteriormente reportado por Casey *et al.* na Universidade de Cornell (22). O gene *PRKAR1A* tem 21 kilobases (kb) de comprimento, e contém 11 exões, sendo que o exão 1 é não codificante e raramente sofre mutações. Os exões 2, 3, 5 e 7 são os mais frequentemente mutados. O gene *PRKAR1A* é responsável pela codificação da subunidade RI α da PKA, uma proteína composta por 384 aminoácidos (10,22,28).

A PKA é uma serina-treonina cinase dependente de cAMP ubíqua, que desempenha um papel crucial na regulação de diversos processos celulares, como a transcrição genética, o metabolismo, a progressão do ciclo celular e a apoptose (29). Na sua forma inativa, a PKA dependente de cAMP é um heterotetrâmero constituído por dois homodímeros reguladores e dois homodímeros catalíticos, sendo que cada homodímero é composto por duas subunidades da PKA. Os genes que codificam cada uma das subunidades foram estudados (30). São conhecidas quatro isoformas para ambas as subunidades reguladoras (RI α , RI β , RII α e RII β), codificadas, respetivamente, pelos genes *PRKAR1A*, *PRKAR1B*, *PRKAR2A*, *PRKAR2B*, e subunidades catalíticas (C α , C β e C γ) da PKA, codificadas pelos genes *PRKACA*, *PRKACB* e *PRKACG* (31).

Mais de 130 diferentes mutações do gene *PRKAR1A* foram relatadas em doentes com CNC, em mais de 400 famílias de múltiplas origens étnicas, distribuídas pelos 10 exões codificantes e pelas sequências intrónicas adjacentes, que incluem substituições *nonsense* ou *missense*, de base única e pequenas (≤ 15 pares de bases (pb)), pequenas inserções ou deleções que causam *frameshift*, rearranjos, e, raramente, por deleções relativamente grandes (1). Na maior série de 353 pacientes, foram identificadas 80 mutações diferentes no gene *PRKAR1A* em 258 pacientes (cerca de 73%), sendo que 80% das mutações eram exónicas, enquanto que 20% eram intrónicas (26).

As mutações inativadoras heterozigóticas no gene *PRKAR1A*, que ocorrem em aproximadamente 70% dos pacientes, são responsáveis pela doença, sendo o grupo de pacientes com mutações neste gene em particular classificado como tendo CNC tipo 1. Cerca de 30% resultam de mutações *de novo*, enquanto os restantes 70% têm familiares que também apresentam a condição (26,32). 30% das famílias afetadas por CNC não têm ligação com defeitos no gene *PRKAR1A*, pelo que a maioria desses casos está associada a um possível gene localizado no locus 2p16 (*CNC2*). No entanto, este gene ainda não foi identificado e a sua existência continua a ser debatida até à data. Os pacientes que apresentam alguma alteração no locus 2p16 classificam-se como tendo CNC tipo 2 (7,8,26).

5.2 Via cAMP/PKA

Para compreender as alterações moleculares associadas ao CNC, que resultam de mutações em genes que codificam os principais intervenientes da via de sinalização da cAMP e da amplificação do seu sinal, é fundamental relembrar o funcionamento desta via (Figura 1A) (6). A cAMP é uma molécula presente em todas as células do corpo humano e atua como segundo mensageiro intracelular, transmitindo sinais extracelulares para o interior da célula e desencadeando uma variedade de respostas celulares essenciais para a regulação de muitas funções biológicas através desta via de sinalização ubíqua (30).

A via começa quando moléculas sinalizadoras extracelulares ou “primeiros mensageiros” ligam-se ao recetor de membrana associado à proteína G. Quando a ligação ocorre, esta gera uma mudança conformacional no recetor que, por sua vez, provoca a ativação da proteína G. Consequentemente, esta ativa enzimas que catalisam a síntese de moléculas sinalizadoras intracelulares ou “segundos mensageiros”. Uma dessas enzimas é a adenilato-ciclase, que é responsável pela síntese de cAMP a partir da adenosina-trifosfato (ATP). Caso a proteína G seja do tipo Gs, a adenilato-ciclase será estimulada (30). Além disso, a proteína G é formada por três subunidades: alfa (α), beta (β) e gama (γ) (33). Quando a proteína G é ativada, a subunidade α dissocia-se do complexo $\beta\gamma$ e, nesta via, a subunidade α da proteína G ativa a adenilato-ciclase. Com a ativação desta enzima, ocorre a amplificação do sinal através da produção de milhares de moléculas de cAMP. A cAMP induz uma cascata de fosforilação que causa uma série de alterações no metabolismo celular, que diferem de acordo com o tipo de célula envolvida, e que se pode traduzir em modificações em proteínas e na transcrição genética. Para eliminar o sinal

induzido pela cAMP, as fosfodiesterases são ativadas e convertem a cAMP em adenosina monofosfato (AMP) (30).

Com o aumento dos níveis de cAMP, ocorre a dissociação entre a componente reguladora e catalítica da molécula de PKA, uma vez que as moléculas de cAMP estabelecem ligações com as subunidades reguladoras, mais precisamente, duas moléculas de cAMP ligam-se a cada uma das subunidades reguladoras, causando essa dissociação. Pequenas alterações nos níveis citosólicos de cAMP podem resultar em mudanças significativas na quantidade de subunidades catalíticas dissociadas. As subunidades catalíticas livres e enzimaticamente ativas são capazes de fosforilar diversas proteínas-alvo citoplasmáticas e nucleares a jusante que participam na regulação de processos celulares, como a transcrição, metabolismo, progressão do ciclo celular e apoptose. Um exemplo destes mecanismos é a fosforilação intranuclear das proteínas de ligação ao elemento de resposta à cAMP (CREB), que pode induzir o processo de transcrição. A função mais conhecida atribuída às subunidades reguladoras é a inibição da atividade cinase das subunidades catalíticas (30,33).

Cada subunidade reguladora possui dois locais de ligação de cAMP separados. A ligação da cAMP a ambos os locais de ligação de uma subunidade reguladora leva à libertação da subunidade catalítica associada, revelando seu sítio catalítico e ativando sua ação cinase (30,33).

As subunidades catalíticas ativas deslocam-se para o núcleo da célula e fosforilam as proteínas CREB na serina-133. Estas proteínas são fatores de transcrição encontrados exclusivamente neste organelo celular. Como o nome sugere, as proteínas CREB, proteínas de ligação ao elemento de resposta à cAMP, quando fosforiladas, ligam-se aos genes-alvo que contém o elemento de resposta à cAMP (CRE). Este CRE é uma sequência de ácido desoxirribonucleico (DNA) presente em todos os genes regulados pela cAMP. A ligação entre o CREB e os genes envolve um coativador, CBP/300, que liga o CREB à maquinaria de transcrição basal e permite estimular a transcrição do DNA (30,33).

5.3 Haploinsuficiência do gene *PRKAR1A*

A subunidade RI α , componente celular crítica da via cAMP/PKA, é a única subunidade da PKA a apresentar mutações causadoras da doença em humanos no gene *PRKAR1A*. Estas mutações resultam num fenómeno chamado haploinsuficiência do gene *PRKAR1A* (28,30).

A haploinsuficiência caracteriza-se pela expressão insuficiente de um fator funcional, como resultado de uma mutação de perda de função em um dos dois alelos que o

Complexo de Carney: uma revisão narrativa

codificam (34). Para compreender melhor este fenômeno, é necessário responder à seguinte questão: De que formas pode um gene tornar-se não funcional? Isso pode ocorrer através da eliminação da sequência de DNA, da alteração da sequência de DNA de modo a impedir a sua transcrição para ácido ribonucleico mensageiro (mARN), ou ainda pela modificação do mARN, impedindo a sua tradução numa proteína funcional. As mutações de perda de função na maioria dos genes em heterozigotos não têm efeito. Nestes casos, se apenas um dos alelos for mutado e o outro permanecer funcional, a alteração não terá impacto. Para estes genes, o efeito só será notado se ambas as cópias do gene forem inativadas por mutações de perda de função, impedindo a produção de proteína funcional, o que pode levar ao desenvolvimento de doenças recessivas graves. No entanto, para alguns genes, quando ocorre uma única mutação de perda de função e há uma redução de 50% da carga genética, o produto do gene remanescente é insuficiente e não é capaz de manter a função normal do gene. Nestes casos, uma pessoa heterozigótica não seria saudável e apresentaria uma condição fenotipicamente anómala, que seria dominante (35).

Deste modo, outra questão urge ser respondida: que mutações causam perda de função? Geralmente, as mutações truncantes eliminam todas as funções do gene. Estas incluem: deleções integrais ou parciais de um gene, mutações *nonsense*, *frameshift* e mutações que afetem o *splicing* do mARN (35). Estas mutações tendem a originar codões de terminação prematuros. As mutações *nonsense* são mutações pontuais no DNA em que há uma alteração de uma das bases do triplete de nucleotídeos a que pertence, que passam a codificar um codão de terminação ao invés de codificar o aminoácido correspondente ao codão não mutado. As mutações *frameshift* consistem na inserção ou deleção de um número de nucleotídeos não divisíveis por 3, que fazem com que a sequência de leitura habitual do DNA seja alterada e, conseqüentemente, os aminoácidos codificados, facilitando a introdução de um codão de terminação na sequência. Mutações que sejam causadoras de erros no *splicing* (interferindo na remoção de intrões e união dos exões) ou no local de início da tradução também podem introduzir codões de terminação prematuros (34,35).

No caso do gene *PRKAR1A*, a grande maioria das mutações (83%), que incluem mutações *nonsense*, pequenas inserções e deleções *frameshift*, *splicing* e deleções extensas, conduz à formação de um codão de terminação prematuro e, conseqüentemente, à produção de mARNs mutantes curtos, que são eliminados pelo decaimento de mARN mediado por codões *nonsense* (NMD) (10,28). O restante das mutações (17%) (mutações *missense*) resulta na expressão de uma proteína alterada, que pode estar associada a fenótipos mais graves (10,36).

De entre os mecanismos de controlo que detetam alterações que levam à síntese de RNA ou proteínas aberrantes, o NMD é provavelmente o mais estudado. É um mecanismo de vigilância do mARN que atua como um detetor de codões de terminação prematura. Quando se deteta um mARN que contenha um destes codões, este é processado por uma maquinaria que o degrada muito rapidamente, de forma a evitar a sua tradução numa proteína truncada (37). O NMD tem também como alvo o material transcrito a partir de alelos irreversivelmente alterados, gerando um fenótipo de perda de função. Deste modo, o NMD tem uma ação protetora ao proteger contra a eventual atividade negativa de proteínas truncadas e benéfica em portadores heterozigóticos de mutações que geram codões de terminação prematura, se a expressão do alelo saudável for suficiente para manter uma função quase normal do gene afetado. No entanto, a perda de função desencadeada pelo NMD pode também causar doença devido à haploinsuficiência, que é o que acontece no CNC (34).

5.4 Patofisiologia do CNC

A haploinsuficiência germinativa do gene *PRKAR1A* causa o CNC ao provocar uma deficiência das subunidades RI α das proteínas PKA, que regulam praticamente toda a sinalização de cAMP em todas as células. A perda da sua função resulta na ativação desregulada das subunidades catalíticas, que leva a um aumento da proporção intracelular entre as subunidades catalíticas e reguladoras (Figura 1B). Esta maior disponibilidade de subunidades catalíticas livres, que fosforila alvos a jusante da via, conduz, assim, a um aumento excessivo da sinalização intracelular nos tecidos afetados (6,38–41). Uma vez que a via Gas-PKA é fundamental para muitos processos mediados por hormonas, e que, atuando através dos segundos mensageiros cAMP, a PKA medeia respostas sistémicas às hormonas da hipófise, glândula adrenal, tiróide e hipotálamo, bem como respostas mais locais em tecidos como o pâncreas e gónadas, a sua ativação desregulada — resultante da perda de função do gene *PRKAR1A* — conduz a um aumento da sinalização hormonal endócrina (33,40,42). Para além disso, a haploinsuficiência de *PRKAR1A* leva a uma *upregulation* dos outros componentes do tetrâmero da PKA, de forma dependente do tecido: as subunidades reguladoras RI β , RII α e RII β . Estas subunidades podem não ser capazes de controlar tão eficazmente a subunidade catalítica à qual estão ligadas como a RI α , especialmente na presença de níveis elevados de cAMP. Os mecanismos descritos são consistentes com dados provenientes de modelos animais com *downregulation* ou haploinsuficiência do gene *PRKAR1A* (38,43–45).

Além disso, uma vez que as fosfodiesterases (PDEs) desempenham um papel inibitório na via de sinalização cAMP/PKA, ao promover a degradação do cAMP em AMP

Complexo de Carney: uma revisão narrativa

biologicamente inativo, as mutações que levam à perda de função nos genes *PDE8B* e *PDE11A* resultam num aumento da atividade da via de sinalização mediada por cAMP (29,46–48) (Figura 1C).

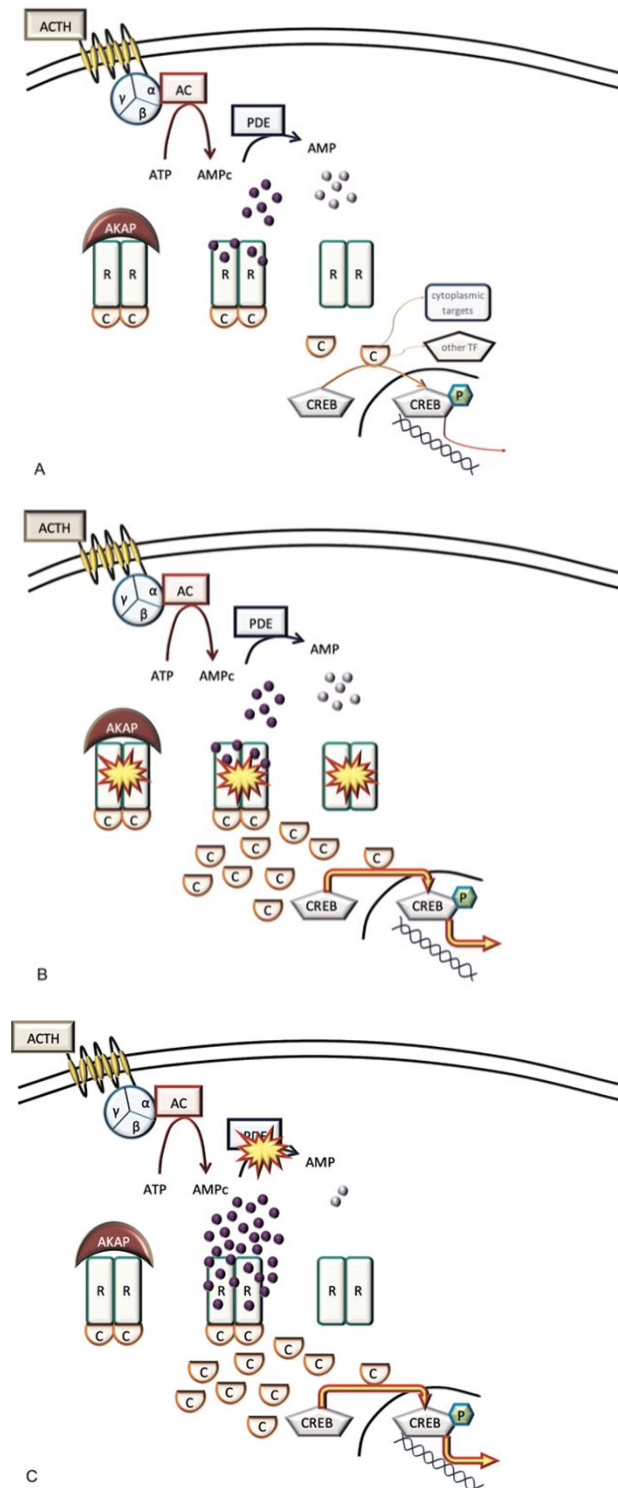


Figura 1 – Ativação fisiológica e ativação patológica da via cAMP/PKA devido a mutações inativadoras no gene *PRKAR1A* e nas PDEs. (A) Ativação fisiológica da via cAMP/PKA. (B) Aumento da dissociação das subunidade catalíticas da PKA devido a mutações inativadoras no gene *PRKAR1A*. (C) Níveis aumentados de cAMP devido à degradação comprometida em AMP, resultante de mutações inativadoras nos genes que

codificam as fosfodiesterases. Abreviaturas: α – subunidade alfa da proteína G; AC – *adenylyl cyclase* (adenilato-ciclase); ACTH – *Adrenocorticotropic hormone* (Hormona adrenocorticotrófica); AKAP - *A Kinase Anchoring Protein* (proteína de ancoragem da cinase A); AMPc – adenosina monofosfato cíclico; β – subunidade beta da proteína G; C – *catalytic subunit of PKA* (subunidade catalítica da proteína cinase A); cAMP/PKA – proteína cinase A dependente de adenosina monofosfato cíclico; CREB - *cAMP Response Element Binding Protein* (Proteína de ligação ao elemento de resposta à adenosina monofosfato cíclico); PDE - *Phosphodiesterase* (Fosfodiesterase); R - *regulatory subunit of PKA* (subunidade reguladora da proteína cinase A); γ – subunidade gama da proteína G. Reproduzido com permissão (10) (Anexo I).

5.5 Modelos murinos e o seu contributo para a compreensão da tumorigénese do CNC

A hiperatividade da PKA contribui para o desenvolvimento tumoral, embora os mecanismos envolvidos ainda não estejam completamente esclarecidos. Estudos revelaram que a atividade aumentada da PKA pode desencadear vias que favorecem a proliferação celular, como a sobre-expressão das ciclinas tipo D, ou a ativação da via mTOR (38,39,49–51). De facto, os resultados apresentados revelaram que a PKA desempenha um papel inesperado na progressão do ciclo celular, modulando os níveis da ciclina D1 e da proteína p27kip1 através de um mecanismo previamente desconhecido e inexplorado na regulação da fase G₀/G₁, destacando uma relação inédita entre a PKA e as ciclinas do tipo D, com possíveis implicações na biologia celular normal e tumoral (49).

O gene *PRKAR1A* é considerado um gene supressor tumoral, dado que os tumores de pacientes com CNC frequentemente apresentam tanto a mutação germinativa como a perda de heterozigotia (LOH) no locus 17q22-24 deste gene (28). De acordo com a hipótese dos “dois hits” de Knudson, a inativação e perda de função dos genes supressores tumorais resulta de dois eventos mutacionais independentes: o primeiro mutacional (*first hit*) ocorre na linha germinativa, enquanto o segundo evento de inativação na cópia normal correspondente (*second hit*) ocorre na linha somática (52). No contexto do CNC, este modelo que explica a tumorigénese hereditária revela-se consistente com o que se verifica nesta síndrome: a mutação germinativa no gene *PRKAR1A* (*first hit*) provoca a haploinsuficiência do gene, a qual, quando combinada com LOH no locus 17q22-24 (*second hit*), pode conduzir ao desenvolvimento de tumores em pacientes com CNC (2,53). No entanto, já foram descritos tumores que não apresentaram LOH, ou seja, que não registaram a inativação do alelo *wild-type* remanescente. Este facto sugere que a perda da heterozigotia pode ser apenas um dos fatores que contribuem para a tumorigénese no CNC, implicando que outros defeitos genéticos em genes supressores tumorais ou proto-oncogenes, ainda não identificados na maioria dos casos, possam atuar de forma sinérgica com a haploinsuficiência do gene

PRKAR1A, promovendo a tumorigênese no CNC (2,54). Em título de exemplo, foram detectadas mutações somáticas ativadoras no gene da beta-catenina (*CTNNB1*) em tumores adrenocorticais de pacientes com CNC, portadores de uma mutação no gene *PRKAR1A* (2,55).

Estes achados foram corroborados por experiências realizadas em murganhos *knock-out* (KO) *Prkar1a* +/-, que representam o modelo animal genotípico do CNC (2). Os modelos em murganhos ajudaram a esclarecer o papel da haploinsuficiência do gene *PRKAR1A* na formação de tumores em tecidos que respondem ao cAMP (28). O primeiro modelo murino KO do gene *Prkar1a* foi descrito em 2002 por *Amieux et al* (56). Os murganhos com perda completa do gene *Prkar1a* mostraram-se inviáveis, uma vez que todos os embriões mutantes homozigóticos com este genótipo morreram *in utero* por defeitos na morfogênese cardíaca (não conseguiram desenvolver um tubo cardíaco funcional, resultando em morte embrionária precoce e letalidade fetal constante) (56). Este facto sugere que as outras subunidades reguladoras da PKA não foram capazes de compensar a função do *Prkar1a* (10). Em 2003, desenvolveu-se murganhos KO heterozigotos (HetKO) transgênicos através da inserção de um transgene antisense para o exão 2 do gene *Prkar1a*, resultando numa redução da atividade da subunidade RI α . Este modelo apresentou várias manifestações típicas do CNC, incluindo tumores que respondem ao cAMP, como hiperplasia adrenocortical com SC, hiperplasia folicular da tiroide, schwannomas não pigmentados e outros tumores mesenquimais, como as lesões ósseas, mas não desenvolveram algumas das lesões características do CNC, como mixomas cardíacos e cutâneos, ou adenomas hipofisários (44,45). No entanto, comparativamente aos tumores humanos que ocorrem no CNC, a sinalização de cAMP nas células dos murganhos HetKO foi apenas moderadamente aumentada, o que pode explicar a menor suscetibilidade da hipófise, coração e pele dos murganhos à formação de tumores (45).

Num outro modelo murino diferente, no qual ocorreu uma redução mais acentuada da expressão do gene *PRKAR1A*, a sinalização de cAMP revelou-se mais elevada, com um fenótipo mais grave, que inclui hipercorticosteronemia, câncer da tiroide e um tempo de vida mais curto (43,44). Eventualmente, alcançou-se o desenvolvimento de adenomas hipofisários e lesões cardíacas semelhantes a mixomas humanos em murganhos através da indução da ablação completa específica por tecido de *Prkar1a* na hipófise e no coração (57,58).

Um modelo murino mais recente estudou o efeito da haploinsuficiência do gene *PRKAR1A* na formação neoplásica no contexto de alterações genéticas em outros genes supressores tumorais conhecidos e papilomas cutâneos induzidos quimicamente. Murganhos duplamente heterozigotos para *Prkar1a*+/-*Trp53*+/- e para

Prkar1a^{+/-}*Rb1*^{+/-} desenvolveram mais sarcomas e apresentaram um crescimento maior e tumores hipofisários e da tiróide mais volumosos em comparação com murganhos heterozigotos simples para *Prkar1a*. Da mesma forma, murganhos HetKO *Prkar1a*^{+/-} desenvolveram mais papilomas do que murganhos do tipo *wild-type* após indução química (59). Assim, a haploinsuficiência do gene *Prkar1a* amplificou o fenótipo previamente descrito nos modelos de murganhos correspondentes, sem, no entanto, causar novos tumores em outros tecidos responsivos ao cAMP ou em outros tecidos. No mesmo estudo, a via de sinalização Wnt e anormalidades no ciclo celular foram identificadas como as principais vias ativadas pela sinalização anormal de cAMP, confirmando dados recentes de estudos em humanos que identificaram mutações somáticas na β -catenina (*CTNNB1*) em tumores haploinsuficientes para *PRKAR1A* (55,60).

Esses estudos mostraram que a haploinsuficiência do gene *PRKAR1A* pode ser um sinal tumorigênico relativamente fraco, a menos que esteja associada a outros defeitos em genes supressores tumorais, ativação da via Wnt e desregulação do ciclo celular, principalmente através do aumento da expressão da ciclina D1 e do fator de transcrição E2F1 (59).

5.6 Hotspots mutacionais

No gene *PRKAR1A*, existem três *hotspots* mutacionais claramente identificados, onde a maioria das mutações associadas ao CNC encontram-se concentradas: c.82C > T (p.Gln28Ter) no exão 2, c.491_492delTG (p.Val164Aspfs) no exão 5 e c.709-2_709-7 delATTTTT no intrão 7 (6,26,61).

5.7 Correlações genótipo-fenótipo

O CNC, sendo uma síndrome caracterizada pela sua heterogeneidade genética e variedade fenotípica, reforça a importância do estudo genético nos pacientes, que permite estabelecer correlações genótipo-fenótipo. Têm sido feitos esforços para relacionar fenótipos específicos com os respectivos genótipos (30). Estudos multicêntricos permitiram identificar que determinados grupos de pacientes com CNC exibem manifestações clínicas da síndrome associadas a mutações específicas (7,62).

Num estudo que analisou 353 pacientes e 80 fenótipos diferentes, demonstrou-se que os pacientes portadores de uma mutação no gene *PRKAR1A* têm maior probabilidade de desenvolver lesões cutâneas pigmentadas, mixomas, PMS e tumores da tireoide e

gónadas, sendo que tendem a apresentar mixomas cardíacos, tumores da tiroide e LCCSCT mais precocemente do que em indivíduos sem a mutação em *PRKAR1A* (26).

As mutações exónicas foram mais frequentemente associadas a acromegalia, lentiginose, mixomas, e PMS, enquanto as mutações intrónicas apresentam-se fenotipicamente de forma menos grave. No que diz respeito às variantes genéticas de *PRKAR1A* que correspondem aos *hotspots* mutacionais, que estão associadas a um fenótipo peculiar, sabe-se que: a mutação c.491_492delTG (p.Val164Aspfs) está mais associada à presença de mixomas cardíacos, lentiginose e tumores tiroideus relativamente a todas as outras variantes genéticas do gene *PRKAR1A* (26); as mutações c.709-2_709-7delATTTTT e c.1A>G (p.Met1Val), que afeta o codão de iniciação da proteína, surgem com mais frequência em pacientes com PPNAD isolado e ambas originam um codão de terminação e ativação do mecanismo de NMD (5,61,63).

A maioria das mutações identificadas no *PRKAR1A* são do tipo *nonsense* e resultam na ausência de deteção de uma proteína mutante devido ao mecanismo de NMD, pelo que não se espera a existência de correlações genótipo-fenótipo. Por outro lado, as mutações do gene *PRKAR1A* que não estão relacionadas com o mecanismo NMD, como as poucas mutações do tipo *missense* que levam à expressão de uma proteína mutante, associam-se a uma maior e mais grave expressão fenotípica de todas as manifestações do CNC, o que sugere que o NMD pode ter uma função protetora ao atenuar os efeitos prejudiciais dos produtos mutantes (1,30). Também foram identificadas deleções extensas no gene *PRKAR1A* (328 pb a 3 megabases (Mb)), associadas a um fenótipo mais grave e atípico, possivelmente resultante de um estado de haploinsuficiência de genes adicionais (62).

No que concerne ao gene *CNC2*, associado a 2p16, verificou-se uma amplificação de uma região de 10 Mb no locus 2p16-23 em pacientes com critérios clínicos para CNC, mas sem mutação do gene *PRKAR1A*. Foram observadas alterações somáticas da região 2p16 em tumores de pacientes com CNC, que correspondem normalmente a ampliações genéticas, sendo que a perda de heterozigotia específica do tumor não tem sido uma característica consistente nestes casos. Estes dados podem sugerir que o gene *CNC2* seja um oncogene com potencial para codificar uma subunidade catalítica da PKA (8). Por outro lado, apesar de os pacientes classificados com CNC tipo 2 apresentarem um fenótipo mais leve, serem diagnosticados mais tarde na vida, e tratarem-se de casos esporádicos, na realidade, os fenótipos dos pacientes com CNC tipo 1 e CNC tipo 2 não são significativamente diferentes entre si, pelo que coloca-se também a hipótese de que os genes envolvidos em ambos os casos possam partilhar a mesma via molecular (7,8,26).

5.8 Outros genes associados ao CNC

Para além do gene *PRKAR1A*, outros genes têm vindo a ser associados ao CNC: os genes das subunidades α e β catalíticas da PKA (*PRKACA* e *PRKACB*, respetivamente), cujas mutações resultam num ganho de função dessas mesmas subunidades, o gene que codifica a fosfodiesterase 11, *PDE11A*, e o gene *PDE8B* (64–68).

Relativamente ao gene *PRKACA*, que codifica a subunidade catalítica α ($C\alpha$) da PKA, foi detetada a sua sobre-expressão em vários fenótipos clínicos de doença adrenal que afetam a síntese de cortisol e que podem ser a causa da SC ACTH (hormona adrenocorticotrófica) independente, para além da PPNAD, classicamente associada ao CNC. A duplicação germinal do *PRKACA* está relacionada com hiperplasia adrenal bilateral, manifestando-se de diversas formas, enquanto as mutações somáticas neste gene levam ao desenvolvimento de adenomas suprarrenais unilaterais que produzem cortisol (64,69–71). Em doentes com PPNAD isolada, foram identificados ganhos germinativos (duplicação) no número de cópias da região genómica 19p, incluindo o gene *PRKACA*, em cinco doentes com hiperplasia adrenal bilateral, incluindo hiperplasia adrenal micronodular isolada. Por outro lado, a mutação somática c.617A>C (p.Leu206Arg) no mesmo gene foi encontrada em doentes com adenomas suprarrenais produtores de cortisol. Em estudos *in vitro*, demonstrou-se que esta mutação em específico leva a uma ativação da $C\alpha$, que compromete a inibição reguladora que normalmente as subunidades reguladoras da PKA exercem sobre ambas as subunidades catalíticas e que, em doentes com um ganho no número de cópias do cromossoma 19, foi confirmado um aumento dos níveis proteicos das subunidades catalíticas da PKA (69).

No que diz respeito ao gene *PRKACB*, que codifica a subunidade catalítica β da PKA ($C\beta$), que é a segunda subunidade catalítica mais relevante da proteína, foi identificada, em 2014, a sua sobre-expressão numa mulher de 19 anos com CNC, cujas manifestações eram acromegalia, lentiginose e mixomas, que não apresentava sinais de SC, e que não tinha mutações nos genes *PRKAR1A* e *PRKACA*. A análise genómica revelou uma triplicação germinativa de 1,6 Mb no cromossoma 1p31.1, na qual o gene *PRKACB* está incluído (65).

A fosfodiesterase 11 é uma enzima que tem a função dupla de catalisar a hidrólise da cAMP e da guanosina monofosfato cíclico (cGMP) e que está presente em vários órgãos, mas que apresenta apenas uma variante ao nível da glândula suprarrenal expressa no córtex adrenal, a variante *splice A4* (*PDE11A*). A diminuição da expressão do gene *PDE11A*, localizado no cromossoma 2q31, provoca um aumento dos níveis de cAMP, das proteínas que são por ele fosforiladas e de toda a via de sinalização que a cAMP ativa. Este fenómeno ocorre quando há mutações inativadoras no *PDE11A*, resultando na

formação de uma proteína truncada (66,72–77). Mutações germinativas heterozigóticas inativadoras no gene *PDE11A* foram descritas em quatros doentes (de três famílias) com PPNAD (76). Para além disso, variantes genéticas do *PDE11A* com alterações na sequência do gene, mais precisamente variantes deletérias do *PDE11A*, também foram descritas em doentes com CNC que coexistem com uma mutação no gene *PRKAR1A*, havendo, nestes casos, uma maior predisposição para uma associação entre tumores adrenais (PPNAD) e tumores testiculares (LCCSTT) por os doentes terem apresentado estas manifestações com uma maior frequência (66). Quanto ao gene *PDE8B*, que codifica outra fosfodiesterase, foi identificada uma mutação germinativa heterozigótica inativadora numa doente jovem diagnosticada com SC grave aos 2 anos de idade (78).

5.9 Aconselhamento genético

O aconselhamento genético consiste em disponibilizar informações a indivíduos e famílias sobre a natureza das doenças genéticas, os seus mecanismos de transmissão e as respetivas implicações, com o objetivo de apoiar decisões médicas e pessoais informadas. Sem a pretensão de esgotar todas as questões pessoais, culturais ou éticas que possam surgir, nem de substituir a orientação de um especialista em genética, as informações apresentadas focam-se na avaliação do risco genético e no papel da história familiar e dos testes genéticos, de forma a esclarecer o estado genético dos familiares no contexto do CNC (32).

5.9.1 Modo de transmissão

Como já foi referido, o CNC é herdado de forma autossómica dominante (13).

5.9.2 Risco de transmissão para os membros da família

No que respeita ao risco genético para os familiares de um probando, ou caso-índice — o primeiro indivíduo identificado numa família com uma determinada doença genética ou condição hereditária, que pode ou não ser aquele que recorre ao aconselhamento genético — este varia de acordo com o grau de parentesco em relação ao probando (32).

Sabe-se que cerca de 70% dos indivíduos diagnosticados com CNC têm um dos progenitores afetados, enquanto aproximadamente 30% dos casos resultam de uma variante patogénica de novo no gene *PRKAR1A* - isto é, uma alteração genética que surge pela primeira vez num membro da família, sem antecedentes familiares conhecidos da

doença (5). Relativamente aos progenitores de um caso índice, recomenda-se a realização de testes genéticos sempre que se confirme um diagnóstico molecular de CNC nesse indivíduo e se trate de um caso simplex - um indivíduo que é o único membro da família diagnosticado com a doença. Estes testes têm como objetivo confirmar o estado genético dos pais e permitir um aconselhamento genético fiável sobre o risco de recorrência (32).

Se a variante patogénica identificada no caso índice não for detetada em nenhum dos progenitores e se a análise de identidade parental confirmar a maternidade e paternidade biológicas, devem ser consideradas duas hipóteses: a presença de uma variante patogénica *de novo* ou a transmissão da variante por um progenitor com mosaïcismo gonadal (ou misto, somático e gonadal) (32). Importa salientar que o mosaïcismo corresponde à presença de duas ou mais linhas celulares geneticamente distintas num indivíduo que se desenvolveu a partir de um único zigoto (79). Existem três principais tipos de mosaïcismo: o somático, que resulta de uma mutação pós-zigótica nas células somáticas (excluindo as células germinativas) e pode ocorrer em qualquer estágio de desenvolvimento ou em tecidos adultos; o germinativo, que se limita às células germinativas ou aos seus precursores, podendo ser transmitido à descendência, mas não sendo encontrado nos restantes tecidos; e o mosaïcismo misto, que afeta simultaneamente células somáticas e germinativas (79,80). Nestes casos, a análise do DNA leucocitário dos progenitores pode não detetar todas as formas de mosaïcismo somático e não identifica variantes patogénicas que se encontrem exclusivamente nas células germinativas. Por fim, importa considerar que a história familiar de indivíduos diagnosticados com CNC pode parecer ausente, quer pela dificuldade no reconhecimento da doença noutros familiares, quer pela morte precoce de um progenitor afetado antes do aparecimento de sintomas. Assim, uma história familiar aparentemente ausente só pode ser confirmada após uma avaliação clínica cuidada dos pais e/ou através de testes genéticos moleculares, de forma a determinar se algum dos progenitores é portador heterozigótico da variante patogénica identificada no caso índice (32).

No que diz respeito aos irmãos de um caso índice, o risco de virem a ser afetados pela doença depende do estado genético dos progenitores, sendo possível considerar três cenários distintos. No primeiro, quando um dos pais se encontra clinicamente afetado e/ou se sabe ser portador heterozigótico de uma variante patogénica no gene *PRKAR1A*, o risco de recorrência nos irmãos é de 50%. No segundo cenário, quando é identificada no caso índice uma variante patogénica no gene *PRKAR1A*, que não é detetável no DNA leucocitário de nenhum dos progenitores, o risco estimado de recorrência entre os irmãos é de aproximadamente de 1%, devido à possibilidade teórica de mosaïcismo gonadal em um dos pais (32,81). Por último, no terceiro cenário, quando ambos os

progenitores são clinicamente não afetados e o seu estado genético permanece desconhecido, o risco de recorrência é considerado baixo, embora superior ao da população geral, atendendo à eventualidade de uma penetrância reduzida num progenitor heterozigótico ou à possibilidade teórica de mosaicismo gonadal parental (32).

Do mesmo modo, o risco para outros membros da família que não sejam de primeiro grau depende do estado genético dos progenitores do caso índice. Existe um risco acrescido para esses familiares, caso um dos progenitores esteja afetado e/ou identificado como portador heterozigótico de uma variante patogénica no gene *PRKAR1A*. Assim, é essencial esclarecer o estado genético de familiares aparentemente assintomáticos, independentemente da idade (mas sobretudo em familiares mais jovens), que estejam em risco devido à presença de um indivíduo com CNC na família. Para tal, devem ser feitos testes genéticos moleculares para identificar a variante patogénica do gene *PRKAR1A*, com o objetivo de identificar, o mais precocemente possível, aqueles que poderiam beneficiar da implementação de vigilância e tratamento. Se os familiares forem de primeiro grau (indivíduos com 50% de risco) e o teste genético molecular para a variante patogénica do gene *PRKAR1A* não fornecer informações conclusivas, estes devem ser submetidos a vigilância (32).

Relativamente à descendência de um caso índice, cada filho de um indivíduo com CNC apresenta uma probabilidade de 50% de herdar a variante patogénica no gene *PRKAR1A*. No caso de indivíduos do sexo masculino com diagnóstico de CNC que pretendam ter filhos, importa referir que a fertilidade pode estar comprometida (32). A transmissão da doença através de uma mãe afetada é cerca de cinco vezes mais frequente do que através de um pai afetado, sendo esta discrepância provavelmente explicada pelo facto de os homens com CNC poderem desenvolver LCCSCT (82). Estes tumores provocam substituição e obstrução dos túbulos seminíferos, macroorquidismo, oligoastenospermia e alterações na produção hormonal ou no processo de aromatização, o que pode dificultar a fertilidade (32). Adicionalmente, estudos em modelos animais sugerem que a haploinsuficiência no locus do gene *PRKAR1A* está associada à infertilidade masculina, independentemente da presença de LCCSCT (83). Por outro lado, ao contrário do que acontece nos homens, o CNC não está especificamente associado à infertilidade feminina, sendo descritas várias gestações e partos bem-sucedidos em mulheres afetadas pelo CNC (84).

No âmbito do planeamento familiar, a altura ideal para determinar o risco genético de transmissão de uma variante patogénica do gene *PRKAR1A* e discutir a disponibilidade de realizar testes genéticos pré-natais ou pré-implantação é antes da gravidez. É

apropriado oferecer aconselhamento genético tanto a jovens adultos afetados como àqueles em risco, abordando os potenciais riscos para a descendência e as opções reprodutivas disponíveis (32).

5.9.3 Testes genéticos moleculares

A sequenciação do gene *PRKAR1A* está indicada em todos os doentes que apresentem os critérios diagnósticos de CNC, mesmo na ausência de história familiar da doença. Este teste genético deve ser igualmente proposto aos familiares de primeiro grau, como pais, irmãos e filhos (10). Quando é identificada uma variante patogénica no gene *PRKAR1A* num familiar com diagnóstico clínico confirmado por um teste genético molecular, esse mesmo teste pode ser utilizado de forma fiável para determinar o estatuto genético dos restantes familiares em risco (32). A taxa de deteção de variantes patogénicas no gene *PRKAR1A*, através da sequenciação convencional, é atualmente de cerca de 60%. Assim, um resultado negativo não exclui o diagnóstico de CNC em indivíduos que apresentem manifestações clínicas compatíveis. Nestas situações, poderá ser recomendada uma análise adicional para a deteção de variações no número de cópias, recorrendo a técnicas como hibridização genómica comparativa (CGH) e/ou testes específicos para deleções do gene *PRKAR1A*, de forma a excluir alterações estruturais neste gene. O diagnóstico genético pode também ser complementado através de sequenciação de nova geração (NGS) (2).

Quando é identificada uma variante patogénica no gene *PRKAR1A*, é recomendado o rastreio genético dos familiares de primeiro grau (pais, irmãos e filhos) por meio de uma sequenciação específica. A análise genética deve ser proposta e discutida o mais precocemente possível, idealmente nos primeiros dois anos de vida, de forma a permitir um planeamento adequado do seguimento clínico, uma vez que as manifestações do CNC podem surgir antes dos três anos de idade (2,10). Nos indivíduos em que se confirme a presença de mutação, deve ser iniciado o mesmo protocolo de vigilância e abordagem terapêutica aplicado aos doentes com diagnóstico de CNC. Nestes casos, o primeiro ecocardiograma deverá ser realizado no momento da realização do teste genético molecular (2).

Nos doentes em que não se detetem alterações no gene *PRKAR1A*, poderá ser considerada a análise de rastreio de outros genes ou loci candidatos, nomeadamente os genes *PRKACA*, *PRKACB*, bem como os genes das fosfodiesterases (*PDE8B* e *PDE11A*), especialmente em situações de PPNAD isolada (2,10).

5.9.4 Testes genéticos pré-natais e pré-implantação

Após a identificação de uma variante patogénica no gene *PRKAR1A* num membro afetado da família, torna-se possível recorrer a testes genéticos pré-natais e pré-implantação (32). O diagnóstico genético pré-natal pode ser realizado por meio da amostragem de vilosidades coriônicas (CVS), entre as 10 e as 12 semanas de gestação, ou através de amniocentese, entre as 15 e as 18 semanas (2). A deteção de um tumor cardíaco fetal, através de ecografia, num feto considerado em risco, pode ser indicativa de um diagnóstico de CNC. No entanto, a ausência de alterações sugestivas na ecografia pré-natal não exclui a presença da doença (32). Para indivíduos portadores de mutações no gene *PRKAR1A*, existe ainda a possibilidade de diagnóstico genético pré-implantação, que, quando associado a técnicas de fertilização *in vitro*, permite identificar e selecionar embriões não afetados para implantação (2).

6. Manifestações clínicas

As manifestações clínicas do CNC apresentam uma variabilidade significativa entre os pacientes, e até mesmo entre os membros da mesma família. Podem estar presentes desde o nascimento em recém-nascidos, especialmente lesões cutâneas (2). Na infância, os tumores mais frequentes são os mixomas cardíacos e cutâneos, assim como a PPNAD, que tende a surgir após os 5 anos (mas manifesta-se mais frequentemente entre a segunda e terceira década de vida), enquanto os LCCSCT e os nódulos na tiroide surgem mais tarde, geralmente na puberdade (2,27). A idade média de diagnóstico do CNC é 20 anos, sendo o período entre a adolescência e o início da idade adulta em que os sinais e sintomas se tornam mais evidentes. Em muitos casos, pode demorar décadas até o CNC ser corretamente identificado (2,25). A acromegalia, por exemplo, torna-se clinicamente evidente entre a terceira e a quarta décadas de vida, sendo que o gigantismo é raro. Já os mixomas cardíacos podem ocorrer em qualquer idade (85).

A doença tem uma elevada penetrância, com 70-80% dos portadores a desenvolverem sinais indicativos da síndrome até aos 40 anos. Em casos de mutações esporádicas, os sintomas tendem a ser mais ténues e a manifestarem-se mais tarde, em estágios tardios da vida (2).

A esperança média de vida dos pacientes com CNC é de aproximadamente 50 a 55 anos, sendo que esta estimativa pode estar enviesada pela mortalidade precoce em alguns pacientes. Com uma monitorização e vigilância médica adequada, os pacientes podem ter uma longevidade normal, semelhante ao resto da população (5,27,32). Este intervalo deve-se principalmente ao facto de muitos indivíduos com a síndrome falecerem por

Complexo de Carney: uma revisão narrativa

morte súbita precoce devido a complicações cardiovasculares. O principal fator que contribui para a mortalidade destes pacientes são as complicações associadas aos mixomas cardíacos, como embolias, cardiomiopatia, arritmias e intervenções cirúrgicas (1). Outros fatores, menos frequentes, incluem metástases ou PMS intracraniano, carcinomas da tireóide, e tumores metastáticos do pâncreas e testículos (5,10).

Dentro das manifestações clínicas, algumas são significativamente mais específicas que outras. Por exemplo, no contexto do CNC, a PPNAD é uma manifestação mais específica do que os nódulos da tiroide ou os nevos azuis (10).

As frequências das principais manifestações clínicas observadas no CNC (absolutas e relativas) estão resumidas na Tabela 1, tendo em conta a análise de três séries distintas de doentes com CNC: a série retrospectiva original descrita por *Carney et al.* em 1985 (4), a maior série retrospectiva até à data, composta por doentes dos quais foram feitas genotipagem realizada no NIH ou no Hospital *Cochin* e publicada por *Bertherat et al.* em 2009 (26), e, por fim, a única série prospetiva sobre CNC realizada a nível nacional na França e publicada recentemente por *Espiard et al.*, em 2020 (12).

Tabela 1: Frequência das manifestações clínicas mais comuns do CNC, de acordo com três séries: a primeira série descrita por *Carney et al.* em 1985 (4), a maior série retrospectiva publicada por *Bertherat et al.* em 2009 (26) e a série prospetiva publicada por *Espiard et al.* em 2020 (12). Reproduzido com permissão de (10) (Anexo I).

	Carney et al. n = 40	Bertherat et al. n = 353	Espiard et al. n = 70
Pigmented cutaneous lesions	26 (65.0)	—	—
Lentigines	—	248 (70.3)	39 (55.7)
Blue naevi	—	177 (50.1)	12 (17.1)
Cardiac myxoma	29 (72.5)	112 (31.7)	16 (22.9)
PPNAD	18 (45.0)	212 (60.1)	48 (68.6)
Cutaneous myxoma	18 (45.0)	69 (19.5)	14 (20.0)
Thyroid tumours	3 (7.5)	88 (24.9)	8 (11.4)
Acromegaly	4 (10.0)	42 (11.9)	13 (18.6)
Psammomatous melanotic schwannoma	—	28 (7.9)	7 (10.0)
Osteochondromyxoma	—	—	4 (5.7)
Breast lesions	10 (41.7)	42 (19.0)	21 (42.0)
Ovarian lesions	2 (8.3)	31 (14.0)	—
LCCSCT	9 (56.3)	54 (40.9)	7 (35.0)

Abreviaturas: CNC – *Carney Complex* (Complexo de Carney); LCCSCT - *Large cell calcifying Sertoli cell tumours* (Tumores de Células de Sertoli Grandes Calcificadas)); PPNAD - *Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease* (Doença Adrenocortical Nodular Pigmentada Primária).

As manifestações clínicas do CNC dividem-se em 2 grandes grupos: as não endócrinas e as endócrinas.

6.1 Manifestações não endócrinas

6.1.1 Manifestações cutâneas

As manifestações cutâneas são as manifestações mais precoces e comuns do CNC, estão presentes em cerca de 80% dos doentes (28,86,87). As lesões mais frequentes verificam-se em três dos principais critérios de diagnóstico – lentiginas, mixomas cutâneos e mucosos, nevos azuis e nevos azuis epitelioides (EBN) (5). Mais raramente são observadas manchas café com leite, efélides, áreas despigmentadas irregulares, múltiplos nevos compostos, nevos azuis atípicos e nevos de Spitz, que, por norma, não surgem como manifestações isoladas (5,26,87–90).

Como já mencionado anteriormente, por surgirem precocemente e serem facilmente reconhecidas, as lesões cutâneas são de extrema importância para o diagnóstico de CNC, permitindo a identificação antecipada de outras condições que possam colocar em risco a vida dos portadores da doença (28,87,89,91). Cerca de 80% dos pacientes com mixomas cardíacos, que podem ser potencialmente fatais, devido às complicações associadas, apresentam mixomas cutâneos em fases mais precoces da vida. Assim, é crucial realizar biópsias em lesões suspeitas (87).

6.1.1.1 Lentiginose

A manifestação cutânea mais comum nos doentes com CNC é a lentiginose, observada em cerca de 50% a 80% dos pacientes. As lentiginas são lesões melanocíticas hamartomatosas que se apresentam como pequenas máculas, tipicamente planas e com menos de 5 mm de diâmetro, de contornos mal definidos e de cor variando entre o acastanhado e o negro. Têm uma distribuição característica em torno dos orifícios corporais, como nas zonas perioral (bordos dos lábios), periocular (pálpebras, carúncula ou prega semilunar conjuntival), nas orelhas e na área genital, sendo que as lentiginas mucosas são frequentemente encontradas com localizações vaginais, orais ou conjuntivais (12,26,88,92). Estas lesões podem estar presentes desde o nascimento, mas surgem frequentemente durante a infância ou no período pré-puberal, adquirindo a sua intensidade e distribuição típica apenas na puberdade (28,86,93). Em pessoas de ascendência africana, as lentiginas podem ser ligeiramente elevadas, assemelhando-se a nevos. A quantidade de manchas pigmentadas varia desde apenas algumas lesões a áreas com pigmentação mais densa, e podem aparecer praticamente em qualquer parte do corpo, inclusive em áreas onde as lesões podem confluír. Embora possam, à primeira vista, parecer lentiginas solares, distinguem-se por se desenvolverem principalmente em

áreas não expostas ao sol, como a região genital, e por não sofrerem alterações com a exposição solar (88). Além disso, ao contrário das lentiginas relacionadas com a idade, as lentiginas associadas ao CNC tendem a desvanecer com o tempo, sobretudo a partir da quarta década de vida (87). Do ponto de vista histológico, a hiperpigmentação nas lesões do CNC resulta da hiperplasia e hipertrofia dos melanócitos, ao contrário das lentiginas solares, nas quais o aumento da pigmentação se deve à maior produção de melanina (88).

6.1.1.2 Nevos azuis

Logo a seguir à lentiginose, os nevos azuis consistem na segunda manifestação cutânea mais frequente em doentes com CNC (92). Estes nevos são observados em cerca de 40% dos pacientes e apresentam-se como pequenas lesões circulares, com aproximadamente 5 mm de diâmetro, de forma ovóide, em cúpula ou em estrela, e com coloração variando entre o azul e o preto (94,95). A sua distribuição pelo corpo é variável, podendo surgir na face, tronco e membros, sendo raros nas mãos e pés. Uns subtipos de nevos azuis frequentemente associado ao CNC são os EBN, lesões raras na população geral. Estes nevos distinguem-se pela intensa pigmentação e pela presença de áreas proliferativas mal circunscritas, associadas a fibrose dérmica (87,95). Embora os EBN não sejam patognomónicos do CNC, a sua presença deve alertar os clínicos para a possibilidade de diagnóstico desta doença (88). Atualmente conhecidos como “Melanocitomas Pigmentados Epitelióides”, estes nevos pertencem a uma classe de tumores melanocíticos pouco frequentes, considerados de malignidade intermédia, que frequentemente apresentam metástases nos gânglios linfáticos, mas raramente se disseminam para órgãos distantes (2).

6.1.1.3 Mixomas cutâneos

O mixoma cutâneo é a terceira manifestação cutânea mais comum no CNC, sendo registado em cerca de 20% a 55% dos pacientes e costuma surgir de forma múltipla. No entanto, essa percentagem pode não refletir a verdadeira incidência das lesões, uma vez que nem todas as lesões cutâneas foram submetidas a biópsia em todos os pacientes (4,12,26,92). O diagnóstico clínico pode ser desafiador, pois os mixomas são frequentemente confundidos com fibromas moles ou outras formações benignas, tornando geralmente necessária a confirmação histológica (2).

Embora os mixomas possam surgir em qualquer parte do corpo, as áreas mais frequentemente afetadas incluem as pálpebras (o local mais comum), orelhas, mamilos

e canais auditivos externos, podendo também aparecer na face e no tronco (54,91,96). Locais menos comuns de desenvolvimento de mixomas incluem as mamas (frequentemente de forma bilateral), a orofaringe (língua, palato duro e faringe), o trato genital feminino (útero, colo do útero e vagina) e a região pélvica (5). Curiosamente, as mãos e os pés são poupados e a ocorrência de nódulos angiomixóides são raros (97).

As lesões variam entre assintomáticas a pequenas formações sésseis (raramente excedendo 1 cm de diâmetro), com uma aparência opalescente ou como pápulas de cor rosa escuro. Em alguns casos, podem apresentar grandes lesões pedunculadas com forma semelhante a dedos. Os mixomas podem localizar-se na derme ou na camada subcutânea (85,92,96).

Os mixomas cutâneos tendem a surgir tipicamente antes da idade adulta, com diagnóstico em média aos 18 anos, e têm uma elevada tendência para a recorrência, podendo reaparecer em pacientes mais velhos. Embora tenham um impacto clínico mínimo no curso do CNC, a sua identificação é crucial, pois representam o critério dermatológico mais específico para o diagnóstico desta condição (28,87,92). O reconhecimento precoce dessas lesões pode ser fundamental para a detecção precoce do CNC, ajudando a prevenir complicações graves, como mixomas cardíacos potencialmente fatais e disfunções endócrinas associadas à doença (98). Um estudo demonstrou que aproximadamente 80% dos pacientes com mixomas cardíacos apresentam mixomas cutâneos numa fase mais precoce da vida, o que demonstrou que os mixomas cutâneos são manifestações preditivas de mixomas cardíacos (96).

6.1.2 Manifestações cardíacas

O mixoma cardíaco é a manifestação cardíaca mais frequente e a lesão não cutânea mais comum no contexto do CNC (28,93). Este tipo de tumor é encontrado em cerca de 20% a 40% dos pacientes com CNC, sendo que por volta de 10% de todos os mixomas cardíacos ocorrem no contexto do CNC (12,26,99). Além disso, estes tumores constituem a principal causa de morte entre os pacientes afetados, seja pela evolução dos próprios tumores, de complicações cirúrgicas durante a sua remoção ou de acidentes vasculares cerebrais embólicos (5). No único estudo prospetivo realizado em doentes com CNC, verificou-se que os mixomas cardíacos causaram complicações em 68,8% dos casos, incluindo acidentes vasculares cerebrais (AVC) em 7 dos 16 pacientes portadores (12). Os mixomas também são responsáveis pela elevada taxa de morte súbita relatada em pacientes com CNC, especialmente devido à oclusão completa valvular cardíaca (5).

Complexo de Carney: uma revisão narrativa

Os mixomas cardíacos são neoplasias benignas que podem variar significativamente em tamanho, desde poucos milímetros até vários centímetros (8 cm), e por vezes apresentam calcificações parciais (2,86). Caracteriza-se pelas suas células mesenquimatosas estreladas num estroma mixoide (26).

Há diferenças significativas entre os mixomas cardíacos no CNC e seus equivalentes esporádicos quanto à sua epidemiologia, distribuição e comportamento biológico. Ao contrário dos mixomas cardíacos esporádicos, que geralmente são únicos, se desenvolvem quase exclusivamente na região do septo interauricular esquerdo, na fossa oval, são mais comuns em mulheres mais velhas (tipicamente na sexta ou sétima década), a maioria deles é curada por ressecção cirúrgica e têm baixa tendência para recidivar, os mixomas cardíacos associados ao CNC surgem mais cedo, podendo manifestar-se já na infância (28,100,101). No entanto, quanto às características histológicas, são estritamente idênticas em ambas as condições. Histologicamente, os tumores têm aparência gelatinosa ou hemorrágica e originam-se a partir de uma população de células mesenquimatosas subendocárdicas multipotentes precursoras (10,102). A idade média de diagnóstico é de 20 anos (86). Estes mixomas têm um comportamento mais agressivo, caracterizado por multifocalidade, crescimento rápido e elevada taxa de recorrência. Podem aparecer em qualquer câmara do coração e ocorrem com igual frequência em ambos os sexos, sem predileção (5). É importante salientar que a deteção de um mixoma cardíaco aparentemente esporádico deve alertar qualquer médico, uma vez que os mixomas associados ao CNC representam cerca de 7-10 % desses tumores raros (2,99,101).

As manifestações clínicas mais comuns dos mixomas cardíacos incluem sintomas ou sinais decorrentes da obstrução intracardíaca do fluxo sanguíneo, bem como eventos embólicos cerebrovasculares potencialmente graves, que podem atingir a circulação sistémica, como AVC e/ou insuficiência cardíaca. Esses eventos são a principal causa de morbidade e mortalidade entre os pacientes com CNC, sendo responsáveis por mais de 50% das mortes nesta população (5,28,93). Sintomas constitucionais, como emagrecimento e febres recorrentes tipicamente acompanham os mixomas cardíacos (2).

O diagnóstico de mixomas cardíacos é realizado principalmente através de ecocardiografia, podendo também ser complementado por ecografia transesofágica (que aparecem como massas isoecoicas nas câmaras cardíacas relativamente à parede do coração), tomografia computadorizada (TC) cardíaca ou ressonância magnética (RM) cardíaca (onde aparecem como lesões hiperintensas nas imagens ponderadas por T2) (86). A deteção precoce e a realização de rastreios regulares com ecocardiografia são

fundamentais para a identificação destes tumores (28,103,104). A TC ou RM cardíaca podem ser particularmente úteis na detecção de mixomas em corações pós-operatórios, onde a anatomia pode estar alterada, bem como em casos em que o diagnóstico é mais incerto e duvidoso (105).

Os mixomas cardíacos devem ser removidos cirurgicamente (106). No entanto, devido à elevada taxa de recorrência, a via cirúrgica, apesar de ser o tratamento recomendado, pode ser problemática. Mesmo com uma excisão aparentemente adequada, há frequentemente necessidade de reintervenção (em cerca de 50% dos doentes), o que aumenta o risco de complicações associadas à cirurgia (5,107–109).

O desenvolvimento de mixomas cardíacos no contexto do CNC pode estar relacionado a um aumento na secreção de GH. O tratamento do excesso de GH em pacientes com CNC revelou potencial para diminuir a probabilidade de recorrência dos mixomas cardíacos (110). Além disso, num estudo genético recente, durante a análise molecular do tecido cardíaco de mixomas esporádicos, foram identificadas mutações somáticas no gene *PRKAR1A*, em 64% de 61 mixomas cardíacos isolados, sem qualquer alteração germinativa (111).

6.1.3 Manifestações do sistema nervoso

Os PMS são tumores raros da bainha nervosa, originados nas células de Schwann do sistema nervoso. Geralmente benignos, apresentam-se com uma idade média de 32 anos (26,112). No entanto, em cerca de 10% dos casos, podem evoluir para formas malignas recorrentes e metastáticas, com metástases comuns no pulmão, fígado e/ou cérebro (113). Aproximadamente 50% dos pacientes com PMS têm também CNC, o que representa os cerca de 5 a 10% de todos os doentes com CNC (12,26,113). O CNC é uma das poucas condições genéticas, além da neurofibromatose e da schwannomatose familiar isolada, que inclui o desenvolvimento de schwannomas (114). Já foi descrito um caso de schwannoma melanótico não psamomatoso do nervo trigémio como manifestação inicial de CNC (115).

Os PMS distinguem-se pela intensa pigmentação de melanina, calcificação frequente e pela sua tendência para serem multicêntricos (114,116). Devido à sua morfologia com células fusiformes, podem ser confundidos com melanomas malignos, embora clinicamente apresentem características típicas de schwannomas (28). Estes tumores podem surgir em qualquer parte do sistema nervoso central ou periférico, sendo mais comuns no trato gastrointestinal (esófago, estômago, fígado e reto), na cadeia simpática

paravertebral e na parede torácica (86). Nos adultos, os sintomas mais frequentes são a dor e radiculopatia (112).

A detecção dos PMS é realizada através de TC e RM (113). Pacientes sintomáticos devem ser submetidos a uma RM que abranja o cérebro, a coluna, o tórax, o abdómen, a pélvis e/ou o retroperitoneu. Devido à sua localização ao redor e na própria coluna vertebral e ao risco associado de malignidade, estes tumores representam uma causa significativa de morbidade e mortalidade em indivíduos com CNC. A localização dos tumores nas raízes nervosas ao longo da coluna torna-os particularmente difíceis de tratar, e as metástases frequentemente são inoperáveis (27). Atualmente, nenhum tratamento médico foi eficaz para tumores metastáticos, existindo apenas a via cirúrgica, que muitas vezes é inviável, pelo potencial invasivo do tumor e a sua difícil remoção. (112).

6.1.4 Manifestações mamárias

Os tumores benignos da mama são frequentes nas pacientes do CNC, com uma frequência estimada entre 20 a 40% (4,12,26). sendo os mais típicos mixomas da mama ou do mamilo, fibroadenomas mixóides (que correspondem a anomalias do mesênquima) e adenomas ductais (que são anomalias do epitélio) (117).

As lesões mamárias mixóides incluem mixomatose lobular, nodular e fibroadenomas mixóides. Em todas elas, há uma alteração do estroma lobular, que pode partir de uma mudança não aparente macroscopicamente em um ou alguns lóbulos (mixomatose lobular), envolver totalmente um grupo de lóbulos (mixomatose nodular) e estender-se até à formação de uma massa clinicamente palpável, que, macroscopicamente e microscopicamente, é indistinguível de um fibroadenoma com alteração mixóide do seu estroma (fibroadenoma mixóide) (117,118).

6.1.5 Manifestações ósseas

Os OMX são tumores mixóides raros do osso, que foram descritos em poucos casos (ocorrem em 1 a 5 % dos pacientes com CNC) e apresentam geralmente comportamento benigno, sendo que ocasionalmente podem causar erosão óssea, invasão local e estender-se para os tecidos moles (12,119). Estes tumores surgem precocemente na vida, classicamente antes dos 2 anos de idade, quando o surgimento de tumores ósseos esporádicos é raro (5). Clinicamente, apresentam-se como massas indolores, e localizam-se preferencialmente na diáfise dos ossos longos e em pequenos ossos planos, como nos seios nasais (10).

Radiologicamente, estas lesões podem apresentar-se como áreas osteolíticas associadas a uma formação periosteal agressiva de novo tecido ósseo ou como zonas ósseas expansivas que combinam regiões escleróticas e radiolúcidas. Uma característica distintiva destas lesões é o “sinal em anel”, um achado que pode ser identificado em exames de imagem como radiografias simples, TC e RM, sendo este padrão altamente sugestivo do CNC (120).

Quando possível, a ressecção cirúrgica é geralmente curativa, mas pode ocorrer invasão local ou recorrência após cirurgia, sendo que a remoção incompleta tende a resultar em recidiva local (10).

6.1.6 Manifestações pancreáticas e outras lesões associadas ao CNC

Embora não sejam critérios diagnósticos isolados, diversas manifestações adicionais foram observadas em pacientes com CNC, e constituem critérios sugestivos (mas não suficientes) para o diagnóstico de CNC, incluindo lesões pancreáticas e outros tumores em diferentes órgãos (10).

6.1.6.1 Manifestações pancreáticas

Cerca de 2,5% dos pacientes com CNC desenvolvem tumores pancreáticos, incluindo adenocarcinoma, carcinoma de células acinares e neoplasia mucinosa papilar intraductal do pâncreas (5,121). Um estudo recente sugere uma possível associação entre CNC e neoplasias pancreáticas de vários tipos histológicos, levantando a hipótese de uma predisposição aumentada nesses pacientes. A maioria dos doentes diagnosticados com tumores pancreáticos apresentava mutações inativadoras no gene *PRKAR1A*, e esses tumores parecem ocorrer com maior frequência e em idade mais precoce em comparação com a população geral (média de 35 anos em doentes com CNC *versus* 72 anos na população geral). Essas neoplasias podem representar uma causa significativa de mortalidade no CNC (121).

6.1.6.2 Outras lesões e predisposição para malignidades

Além dos tumores pancreáticos, o CNC pode estar associado a outras neoplasias, ainda que menos frequentes. Essas outras lesões descritas são o adenoma e o carcinoma hepatocelular, aneurismas cerebrais fusiformes mixomatosos, o tumor misto da

parótida, tumor mixóide uterino, quistos broncogénicos, carcinomas do cólon e do estômago, histiocitomas fibrosos retroperitoneais, carcinomas fibrolamelares do fígado e quistos hepáticos e renais (5,26,122–126).

6.2 Manifestações endócrinas

6.2.1 Manifestações adrenais

A PPNAD é a manifestação endócrina mais frequente associada ao CNC, sendo identificada em cerca de 45% a 70% dos casos (4,12,26). A PPNAD é uma causa rara da SC, predominantemente observada em doentes com CNC. Em mais de metade dos pacientes com CNC, a PPNAD causa SC ACTH-independente, que pode ser evidente, cíclica ou atípica (que é comum na PPNAD) e subclínica (12).

A denominação da doença deriva da aparência macroscópica do córtex adrenal, sendo caracterizada por glândulas suprarrenais de tamanho normal ou aumentado, com nódulos adrenocorticais pigmentados bilaterais que medem menos de 1 cm de diâmetro, rodeados por tecido adrenocortical atrofico (3,127). Embora não estejam encapsulados, os nódulos são bem delimitados em relação ao restante do córtex, e a maioria parece originar-se profundamente no córtex, quase ao nível da medula (2). A PPNAD está associada à produção excessiva de cortisol de forma independente da ACTH, resultando em hipercortisolismo. Geralmente, a doença é bilateral, com envolvimento primário de ambas as glândulas suprarrenais, e trata-se de um tumor benigno, de crescimento lento e produtor de hormonas (1,127,128). A lipofuscina, uma substância pigmentada castanha, está presente em muitas células tumorais e é responsável pela cor característica das lesões da PPNAD (2). As células tumorais apresentam coloração positiva para marcadores neuroendócrinos (como a sinaptofisina), ao contrário das células corticais normais, que não mostram essa coloração (129). A atrofia cortical internodular é característica, o que faz com que o peso total da glândula adrenal se mantenha mais ou menos o mesmo que em condições normais (4).

A progressão da PPNAD para formas malignas é extremamente rara, com apenas dois casos de carcinoma adrenocortical relatados na literatura em pacientes com CNC e mutações no gene *PRKAR1A*. Estes casos apresentaram co-secreção de androgénios e cortisol, evoluindo para uma doença agressiva que metastizou rapidamente ou teve recorrência local (128,130,131). Além disso, mutações somáticas no *PRKAR1A* também foram identificadas em tumores adrenocorticais produtores de cortisol, incluindo adenomas e carcinomas adrenocorticais (132).

Complexo de Carney: uma revisão narrativa

A presença de PPNAD foi encontrada através de evidências histológicas em quase todos os doentes com CNC que foram submetidos a autópsia, sendo que apenas 60 a 70% dos pacientes com CNC desenvolveram em vida SC, mostrando a existência de pacientes com PPNAD assintomático, com glândulas suprarrenais sem sinais de hipercortisolismo (4,127). Isso sugere que a doença pode manifestar-se em diferentes graus de expressão clínica, o que pode mascarar a sua verdadeira prevalência (93).

A distribuição etária da condição é bimodal, apresentando diagnósticos na infância, embora em uma minoria de indivíduos, geralmente nos primeiros dois a três anos de vida. A maior parte dos casos é diagnosticada na segunda ou terceira década de vida (5,23).

A PPNAD é a única manifestação do CNC que apresenta uma predileção de género, ocorrendo mais frequentemente e de forma mais precoce em mulheres, com uma idade média de diagnóstico de 30 anos, em comparação com 46 anos nos homens. Esta diferença de género torna-se evidente após a puberdade (26). Nos doentes portadores de mutações no gene *PRKAR1A*, a SC associada à PPNAD é observada em 70% das mulheres afetadas antes dos 45 anos. No caso dos homens, apenas 45% apresentam a SC, refletindo assim a sua maior frequência nas mulheres em geral (32).

Os sinais clínicos da PPNAD são semelhantes aos observados em pacientes com SC de outras etiologias, sendo que nesta condição o hipercortisolismo geralmente se inicia de forma insidiosa (1,2). Em crianças, a manifestação do hipercortisolismo ocorre inicialmente através do ganho de peso e da paragem do crescimento. Nos adultos, o hipercortisolismo prolongado culmina na SC, que se caracteriza por obesidade central, "face de lua", hirsutismo, estrias, hipertensão, distribuição de gordura em "corcunda de búfalo", fraqueza, equimoses fáceis e perturbações psicológicas (2).

Mais de 80% dos pacientes com CNC e PPNAD apresentam mutações germinativas inativadoras no gene *PRKAR1A* (6,26,77). Além disso, outros fatores genéticos modificadores podem influenciar o desenvolvimento da PPNAD em indivíduos com CNC, como os defeitos no gene que codifica a fosfodiesterase 11A (*PDE11A*), que também está envolvida na via da PKA. Numa análise de 150 pacientes com CNC e mutações no *PRKAR1A*, aqueles que apresentavam PPNAD e/ou LCCSCT eram mais frequentemente portadores de variantes no gene *PDE11A* (66). Embora a PPNAD tenha sido descrita como uma manifestação isolada em alguns casos, os pacientes diagnosticados com PPNAD isolada antes dos 8 anos raramente possuem mutações no gene *PRKAR1A* (27).

A PPNAD continua a representar um desafio diagnóstico através de estudos de imagem, uma vez que as glândulas suprarrenais são pequenas por si só e nos doentes com CNC elas costumam ter dimensões e peso normais, com nódulos de dimensões diminutas.

Como resultado, a TC revela alterações apenas em um terço dos casos (86,93). Nos pacientes com PPNAD, a imagem obtida através da TC das glândulas suprarrenais pode mostrar micronódulos bilaterais e anomalias adrenais com contornos subtis, que são pequenos, arredondados, bem delimitados e hipodensos comparativamente ao restante parênquima adrenal, sendo a imagem característica a de *beads on a string*. Estes micronódulos são mais facilmente visualizados em imagens de alta definição, quando os cortes entre as imagens de TC têm espessura de 3 mm ou menos, antes e após a administração intravenosa de contraste, podendo ser ignorados se a espessura do corte for de 5 mm ou mais (levando a resultados radiológicos que classificam erroneamente a ou as glândulas suprarrenais como normais) (4,86,133). Macroscopicamente, é possível observar micronódulos pigmentados produtores de cortisol no córtex de ambas as suprarrenais. A confirmação do diagnóstico é feita por exame histológico (93,128,134).

O diagnóstico é realizado através dos exames habituais: cortisol livre urinário (CLU) de 24h, que mede a cortisolúria, o cortisol plasmático (que avalia os níveis de cortisol diurno) ou salivar à meia-noite, através do teste noturno de 1 mg de dexametasona. Estes exames permitem detetar hipercortisolemia em pacientes com CNC (135). Na SC associada à PPNAD, observa-se um achado bastante específico, no segundo dia do teste de dexametasona em dose elevada, que consiste num aumento paradoxal do CLU (superior a 50%), cuja resposta à dexametasona é atribuída à estimulação paradoxal da libertação de cortisol pelo tecido da PPNAD, provocada provavelmente por um aumento na expressão dos recetores dos glicocorticoides e pelos efeitos mediadores dos recetores de glicocorticoides nas subunidades catalíticas da PKA. Este teste é particularmente útil em doentes sem SC evidente, com SC subclínico ou quando ainda não se estabeleceu o diagnóstico de CNC num doente com hipercortisolismo adrenal sem tumor visível imagiologicamente (136–138). No entanto, *Espiard et al.* (12) reportaram recentemente uma baixa sensibilidade (39%) do teste num estudo prospetivo com 70 doentes com CNC.

A adrenalectomia bilateral é o tratamento clássico para pacientes com PPNAD e SC (139). Pode ser temporariamente usado o tratamento médico com fármacos anticortisólicos, como cetoconazol, metirapona ou mitotano, mas nenhum demonstrou eficácia a longo prazo (140,141).

6.2.2 Manifestações pituitárias

As neoplasias pituitárias no CNC normalmente envolvem as células produtoras da GH e podem causar acromegalia (92).

Mais de 75% dos doentes com CNC apresentam elevação assintomática nos níveis da concentração sérica da GH, do fator do crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-I), além de alterações como um teste de tolerância oral à glicose anormal e/ou resposta paradoxal à estimulação com a hormona libertadora da tirotropina (TRH), mesmo sem evidência de adenoma pituitário nos exames de imagem (112,142,143). Quando presentes, os adenomas pituitários podem ser únicos ou multifocais. Os prolactinomas são raros, mas sabe-se que os pacientes com CNC podem apresentar secreção simultânea de GH e prolactina, com até 64% dos casos a demonstrar hiperprolactinemia (142,144). Os adenomas produtores de GH frequentemente apresentam imunocoloração para prolactina, e para outras hormonas, incluindo a subunidade glicoproteica- α , subunidade beta da hormona estimuladora da tiroide (TSH- β), subunidade beta da hormona luteinizante (LH- β) e, ocasionalmente, a subunidade beta da hormona foliculoestimulante (FSH- β) (27). Menos de um quinto dos doentes desenvolvem tumores hipersecretores, hiperprolactinemia ou acromegalia. Esta última condição tem uma evolução clínica lenta e progressiva, manifestando-se geralmente apenas após a terceira década de vida. Em contraste, a acromegalia associada a macroadenomas é detetável em exames de imagem e apresenta-se clinicamente ativa (86,93,145).

A hiperplasia somatomamotrófica (SH), que frequentemente rodeia os adenomas, pode ser considerada um possível precursor do adenoma produtor de GH e/ou prolactina, e explicar o longo período necessário para o desenvolvimento da acromegalia clínica em indivíduos com CNC (32). Essa hiperplasia foi observada nos tecidos hipofisários de doentes com CNC, sugerindo a existência de uma zona de transição entre o adenoma e o tecido hiperplásico que o envolve. Acredita-se que as mutações no gene *PRKAR1A* possam estar associadas à hiperplasia celular, desencadeando alterações genéticas cumulativas a nível somático e originar adenomas em alguns doentes (86,93).

A acromegalia clinicamente evidente é uma manifestação pouco frequente do CNC, sendo observada em aproximadamente 10% a 19% dos pacientes adultos no momento de apresentação (4,12,26). O gigantismo, que resulta da secreção excessiva de GH antes da puberdade, é uma condição ainda mais rara (32). Em casos de acromegalia causada por adenoma pituitário produtor de GH, a abordagem preferencial é a adenomectomia seletiva por remoção transfenoidal. Para pacientes com múltiplos adenomas secretores de GH e hiperplasia associada, pode ser necessário realizar uma hipofisectomia parcial ou completa para alcançar a remissão bioquímica. Nos casos em que há excesso de GH, mas sem adenoma pituitário bem definido, considera-se o tratamento médico com análogos da somatostatina ou antagonistas de GH (146).

6.2.3 Manifestações tiroideias

A patologia da tiroide é comum nos doentes com CNC, sendo as alterações da tiroide mais frequentes nestes doentes do que na população geral. Existe uma elevada probabilidade de deteção de alterações ecográficas, que variam desde hiperplasia folicular ou alterações císticas até neoplasias malignas. Quando estas ocorrem, geralmente é sob a forma de carcinoma do tipo folicular (FTC) ou papilar (PTC), desenvolvendo-se a partir de lesões pré-existentes, o que sublinha a importância de avaliações regulares para monitorização da glândula tiroideia e deteção atempada destas alterações (147). Entre os tipos de tumores da tiroide mais frequentemente associados ao CNC encontram-se a hiperplasia folicular e nodular, o adenoma folicular, as alterações císticas, o PTC e o FTC (86). Os tumores da tiroide ocorrem em cerca de 10 a 25% dos pacientes, com uma idade média do diagnóstico a variar entre os 40 e os 70 anos (4,12,26).

Os nódulos tiroideus são relativamente comuns em doentes com CNC. Aproximadamente 75 % dos doentes com CNC apresentam doença cística ou multinodular detetada por ecografia, sendo os adenomas foliculares benignos e não tóxicos o achado mais comum nas biópsias (147). Estes nódulos costumam surgir durante os primeiros dez anos de vida, embora se mantenham maioritariamente não funcionantes, sem causar sintomas de disfunção tiroideia (28). Diferente do que se observa em tumores da glândula suprarrenal e da hipófise nos doentes com CNC, os nódulos tiroideus não parecem predispor a hiperfunção (147).

Apesar da presença frequente de nódulos tiroideus, a maioria dos doentes com CNC permanece clinicamente e bioquimicamente eutiroide (147,148). No entanto, em cerca de 2,5 % dos casos, pode surgir PTC e FTC, particularmente após um longo histórico de múltiplos adenomas da tiroide (26). O PTC, em particular, pode ser múltiplo e, por vezes, bastante agressivo, o que reforça a necessidade de vigilância contínua para a deteção precoce e tratamento das lesões malignas (149).

Carney et al. (149) analisaram um grupo de 26 doentes com CNC que apresentavam alterações tiroideias. No total, foram identificados sete casos de carcinoma folicular, três dos quais com desfecho fatal, três casos de carcinoma papilar, sete de adenoma folicular e cinco de hiperplasia nodular. Além disso, fugindo à norma que dita que as lesões tiroideias no contexto do CNC não costumam alterar de forma significativa a função tiroideia, quatro destes doentes apresentavam hipertiroidismo — dois associados a adenomas tóxicos e outros dois com hiperplasia folicular que simulava clinicamente a doença de Graves (149). Anteriormente a este estudo, já se tinha observado em modelos

murinos com inativação específica do gene *Prkar1a* na tiroide o desenvolvimento de hipertiroidismo (148).

As neoplasias malignas da tiroide estão associadas ao CNC, uma vez que o crescimento e a proliferação da glândula tiroide dependem, em grande parte, da hormona estimuladora da tiroide (TSH), da cAMP e da via de sinalização da PKA. A ativação da PKA, causada pela perda da sua subunidade reguladora devido a mutações no gene *PRKAR1A*, pode levar ao desenvolvimento de carcinomas como o FTC (150).

A perda de heterozigotia do gene *PRKAR1A* no locus 17q22-24 também foi identificada em casos esporádicos de cancro da tiroide, o que reforça a teoria de que a perda da função do *PRKAR1A* pode estar associada ao desenvolvimento de tumores no tecido tiroideu (151). Por este motivo, os doentes com CNC devem ser submetidos a uma vigilância clínica e ecográfica contínua, com biópsias de nódulos suspeitos, para garantir a deteção precoce e o tratamento cirúrgico eficaz de possíveis carcinomas da tiroide (27).

No que respeita à abordagem dos tumores tiroideus em doentes com CNC, recomenda-se a aplicação dos critérios definidos pela *American Thyroid Association* (ATA) e pelo sistema de classificação imagiológica do *American College of Radiology* (TI-RADS). Estes protocolos orientam a seleção dos nódulos que devem ser submetidos a citologia por aspiração com agulha fina (CAAF), bem como a tomada de decisão relativamente à necessidade de cirurgia. De forma geral, a CAAF está indicada para nódulos com características altamente suspeitas, segundo a ATA, ou classificados como TI-RADS 3 (se tamanho for $\geq 2,5$ cm), TI-RADS 4 (se tamanho for $\geq 1,5$ cm) ou TI-RADS 5 (se tamanho for ≥ 1 cm) (152–154).

6.2.4 Manifestações gonadais

6.2.4.1 Manifestações testiculares

Os tipos de tumores mais comuns no CNC incluem os LCCSCT, os tumores de células de Leydig e os tumores originários de restos adrenocorticais, que são frequentemente assintomáticos (4,5). Embora o LCCSCT seja o tumor testicular mais frequente no CNC, podem também surgir, de forma exclusiva em doentes já diagnosticados com este tumor, neoplasias de células de Leydig e tumores derivados de tecido nodular adrenocortical (2).

O LCCSCT é um tumor do estroma testicular raro, sendo o mais prevalente dos tumores do estroma testicular nesta síndrome, que ocorre frequentemente em pacientes do sexo masculino com CNC (em cerca de 35 a 60%) (4,12,26). Os tumores de células de Leydig e derivados de tecido nodular adrenocortical são observados com uma menor frequência

(92). Os LCCSCT tendem a surgir, em geral, durante a primeira década de vida, e a maioria dos homens com CNC apresentará evidências desse tipo de tumor em algum momento da sua vida adulta (32). A idade mais precoce em que se verificou o LCCSCT ocorreu num menino de 2 anos (5). Embora sejam raros os casos de LCCSCT que ocorrem de forma esporádica na população em geral (representando menos de 1% dos tumores testiculares), são comuns em síndromes como o CNC e PJS, onde tendem a ser multicêntricos, bilaterais e sem componente de tecidos moles (86,155,156). Apesar de raramente serem palpáveis, os LCCSCT, quando detetados ao toque, apresentam-se sob a forma de massas testiculares de consistência pétreas e indolores (28,86). Na ecografia testicular, essas massas apresentam-se como lesões heterogêneas, com ecogenicidade aumentada e extensas áreas de calcificação (5). Macroscopicamente, os tumores são bem delimitados, de coloração amarela e calcificados (2). Estes tumores tendem a progredir gradualmente com a idade, e o seu aumento de tamanho local pode levar à compressão do tecido testicular normal, incluindo os túbulos seminíferos. Esta compressão causa uma obstrução nos túbulos seminíferos, que resulta na produção de espermatozoides morfológicamente anormais e numa contagem reduzida de espermatozoides, que, por conseguinte, pode aumentar o risco de infertilidade nos indivíduos afetados (83).

Os LCCSCT são, na maioria dos casos, benignos. A ocorrência de malignidade é rara, mas já foi descrita, sobretudo quando o tumor primário apresenta um diâmetro superior a 6 cm. Assim, apesar de os LCCSCT apresentarem um reduzido potencial maligno, este não deve ser completamente desconsiderado em casos de massas unilaterais de grandes dimensões, com extensão extratesticular, especialmente em doentes com mais de 40 anos (2,156–158).

Os LCCSCT são habitualmente assintomáticos. No entanto, em cerca de 25% dos casos, podem ser funcionais, isto é, hormonalmente ativos (27,82). Nas células de Sertoli neoplásicas, verifica-se um aumento da produção da enzima aromatase p450, que, em condições normais, está presente apenas em baixas concentrações nas células de Leydig de rapazes pré-púberes. Esta sobre-expressão da enzima leva a uma conversão aumentada da δ -4-androstenediona (principal fonte de androgénios de origem adrenal em rapazes pré-púberes com LCCSCT) em estrona. Embora a testosterona também possa ser convertida em estradiol, este mecanismo tem menor relevância clínica nos indivíduos com LCCSCT em idade pré-púbere. Mesmo que os níveis de estrogénios permaneçam abaixo do limiar de deteção nos exames laboratoriais convencionais, a elevada sensibilidade dos tecidos, como as placas de crescimento e o tecido mamário, pode originar manifestações clínicas como a aceleração do crescimento, avanço da idade óssea e ginecomastia em rapazes pré-púberes. Este quadro é semelhante ao observado na síndrome de excesso de aromatase, associada a alterações genéticas no gene *CYP19A1*.

Assim, os efeitos prolongados dos estrogénios devido ao LCCSCT afetam o crescimento ósseo e o desenvolvimento mamário, podendo ter impacto significativo no desenvolvimento físico dos jovens afetados (159).

Os tumores de células de Leydig e dos restos adrenocorticais são ambos produtores de esteroides e apresentam semelhanças macroscópicas, com tonalidade acastanhada e textura relativamente suave. No entanto, enquanto os tumores de células de Leydig podem ter comportamento maligno, recomendando-se geralmente a resseção radical, os restos adrenocorticais são lesões benignas que não requerem resseção. Estes restos adrenocorticais, quando presentes em pacientes com PPNAD, podem levar à recorrência da SC após adrenalectomia bilateral. A distinção histológica entre os dois tipos de tumores pode ser desafiante, sendo a presença de cristaloides de Reinke uma característica útil para identificar tumores de células de Leydig, embora esses cristaloides não estejam sempre presentes. Em casos de dúvida, a amostragem da veia testicular pode ser realizada para verificar um gradiente de cortisol entre o sangue venoso periférico e o sangue testicular, auxiliando assim na diferenciação. Caso esse gradiente seja positivo, sugere-se a presença de um tumor originado de restos adrenocorticais (2,160).

O diagnóstico de LCCSCT, que é facilmente realizado por ecografia, quando associado a outros componentes isolados do CNC, deve motivar uma avaliação clínica abrangente para identificar possíveis sinais adicionais de CNC. No entanto, como o potencial maligno destes tumores é muito baixo e a evolução metastática é excepcional, para a maioria dos doentes basta apenas um acompanhamento ecográfico anual, principalmente em pacientes pós-púberes e adultos (5,158).

6.2.4.2 Manifestações ováricas

As lesões ováricas ocorrem em cerca de 8 a 14 % das pacientes com CNC (4,161), sendo que, em estudos de autópsia, a sua frequência aumenta para cerca de 60% (162). Podem ser facilmente identificadas por ultrassonografia pélvica, onde aparecem como múltiplas áreas hipocogénicas (162). São maioritariamente representadas por quistos ováricos, que geralmente são clinicamente insignificantes, mas também por tumores sólidos benignos do epitélio superficial do ovário, como cistoadenomas serosos e teratomas císticos, que também são frequentes (2,10,162). Em alguns casos, as lesões podem crescer e exigir intervenção cirúrgica para a sua excisão (24). Raramente, estes tumores podem progredir para carcinoma do ovário, como adenocarcinoma mucinoso ou carcinoma endometrióide, especialmente durante a quinta década de vida, sendo necessária referência para oncologia, e, sempre que possível, remoção cirúrgica

(10,92,162). O locus CNC2 pode estar envolvido na patologia ovárica associada ao CNC, estando relacionado a um aumento aparente do número de cópias genéticas do material genómico do cromossoma (27).

7. Diagnóstico

Dada a multiplicidade de manifestações do CNC e a sua variabilidade entre pacientes, a definição de critérios diagnósticos simples e homogêneos é complexa. Apesar de algumas manifestações serem raras, são altamente específicas da doença, enquanto que outras, mais comuns, são menos específicas e requerem associação com outras manifestações sugestivas de diagnóstico. É provável que um número significativo de casos continue por diagnosticar atualmente. Entre os vários especialistas, o endocrinologista encontra-se numa posição privilegiada para suspeitar do diagnóstico, especialmente perante manifestações clínicas pouco comuns mas sugestivas, como a PPNAD (10).

De facto, os critérios diagnósticos atuais para o CNC foram inicialmente estabelecidos em 1998 por Stratakis *et al.* (20) e revistos em 2001 (5) e são classificados como major (para manifestações mais específicas, sendo elas as 12 manifestações que constam na Tabela 2), suplementares ou sugestivos. O diagnóstico pode ser confirmado em dois cenários: primeiro, na presença de duas ou mais manifestações clínicas principais (critérios major), as quais devem ser validadas através de exames histológicos, bioquímicos ou imagiológicos. Alternativamente, o diagnóstico também pode ser confirmado com um único critério major, desde que acompanhado de um critério suplementar — seja uma mutação germinativa no gene *PRKAR1A* ou um histórico familiar de primeiro grau com CNC. Assim, um paciente com uma manifestação principal e uma mutação no *PRKAR1A*, ou com um familiar de primeiro grau diagnosticado com CNC, pode ver o seu diagnóstico estabelecido com um único critério major (5).

Alguns achados sugestivos de CNC, embora não sejam, por si só, diagnósticos, justificam a realização de uma anamnese detalhada do paciente e da sua família. Quando necessário, deve também ser conduzido um estudo clínico, laboratorial ou imagiológico subsequente (5,134).

Atualmente, o teste genético para mutações no gene *PRKAR1A* não é recomendado para todos os pacientes com CNC. Contudo, pode ser útil na identificação de familiares afetados em casos onde haja mutações conhecidas, evitando-se assim a vigilância médica desnecessária em familiares não portadores (5,27).

Complexo de Carney: uma revisão narrativa

Tabela 2: Critérios diagnósticos para CNC^a. Traduzido e reproduzido com permissão (5) (Anexo II).

<ol style="list-style-type: none">1. Pigmentação cutânea em mancha com distribuição típica (lábios, conjuntiva, canto interno ou externo, mucosa vaginal e peniana)2. Mixoma^b (cutâneo e mucoso)3. Mixoma cardíaco^b4. Mixomatose da mama^b ou imagens sugestivas deste diagnóstico na RM com supressão de gordura^c5. PPNAD^b ou resposta paradoxal positiva da excreção urinária de glucocorticosteroides à administração de dexametasona durante a prova de Liddle^d6. Acromegália por adenoma produtor de GH^b7. LCCSCT^b ou calcificações características na ecografia testicular8. Carcinoma da tireóide^b ou múltiplos nódulos hipoecogénicos na ecografia tiroideia em doente jovem9. PMS^b10. Nevo azul, nevo azul epitelióide^b11. Adenoma ductal da mama^b12. Osteocondromixoma^b
Critérios suplementares
<ol style="list-style-type: none">1. Familiar do primeiro grau afetado2. Mutação inativadora do gene <i>PRKAR1A</i>

^a Para se estabelecer o diagnóstico de CNC, o doente deve: 1) apresentar duas das manifestações clínicas listadas da doença, ou 2) apresentar uma dessas manifestações e cumprir um dos critérios suplementares (ter um familiar de primeiro grau afetado ou uma mutação inativadora no gene *PRKAR1A*); ^b Após confirmação histológica; ^c ver referência (163); ^d ver referência (137).

Abreviaturas: CNC – *Carney Complex* (Complexo de Carney); GH - *Growth Hormone* (Hormona do Crescimento); LCCSCT - *Large cell calcifying Sertoli cell tumours* (Tumores de Células de Sertoli Grandes Calcificadas); PMS - *Psammomatous Melanotic Schwannomas* (Schwanomas Melanóticos Psamomatosos); PPNAD - *Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease* (Doença Adrenocortical Nodular Pigmentada Primária); *PRKAR1A* - *Gene encoding Protein Kinase A cAMP-Dependent Type I Regulatory Subunit α* (Gene que codifica a subunidade reguladora do tipo Ia da proteína cinase A dependente de cAMP); RM – Ressonância magnética.

Complexo de Carney: uma revisão narrativa

Tabela 3: Achados sugestivos ou possivelmente associados ao CNC, mas não diagnósticos da doença. Traduzido e reproduzido com permissão (5) (Anexo II).

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-I, prova de tolerância à glicose oral anormal, resposta paradoxal da GH à TRH na ausência de acromegalia clínica
5. Miocardiopatia
6. Sinus pilonidal
7. História de síndrome de Cushing, de acromegalia, ou de morte súbita na família
8. Marcas cutâneas múltiplas ou outras lesões cutâneas; lipomas
9. Pólipos no cólon (usualmente em associação com acromegalia)
10. Hiperprolactinemia (geralmente moderada e quase sempre combinada com acromegalia clínica ou subclínica)
11. Nódulo benigno único da tireoide em criança (<18 anos); Múltiplos nódulos tiroideus em indivíduo com mais de 18 anos (detetados em ecografia)
- 12: História familiar de carcinoma, em particular da tireoide, cólon, pâncreas e ovário; outros tumores benignos ou malignos

Abreviaturas: CNC – *Carney Complex* (Complexo de Carney); GH - *Growth Hormone* (Hormona do Crescimento); IGF-I - *Insulin-like Growth Factor I* (Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1); TRH - *Thyrotropin-Releasing Hormone* (Hormona libertadora da tirotropina).

8. Diagnóstico diferencial

Apesar dos diferentes mecanismos moleculares envolvidos, existem condições familiares cujas manifestações clínicas podem se sobrepor às do CNC. Essas condições são: Adenomas Hipofisários Isolados Familiares com mutação no gene *AIP* (AIP-FIPA), Síndrome de Beckman-Wiedemann (BWS), FD/MAS, Somatotropinomas Familiares Isolados (IFS), Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 1 (MEN1), Neurofibromatose Tipo 1 (NF1), Neurofibromatose Tipo 2 (NF2) e schwannomatose relacionada, Doença Adrenocortical Nodular Pigmentada Primária 2 (PPNAD2), Síndrome relacionada ao gene da fosfatase homóloga à tensina do cromossoma 10 (*PTEN*), denominada por Síndrome de Tumores Hamartomatosos *PTEN* (PHTS) (que apresenta como fenótipo as síndromes de Cowden e de Bannayan-Riley-Ruvalcaba), Síndrome de Noonan com Múltiplas Lentiginoses (NSML) (anteriormente conhecida como síndrome LEOPARD), Síndrome de Li-Fraumeni, Síndrome de Noonan, PJS, Síndrome de Watson e Schwannomatose relacionada com *LZTR1* e *SMARCB1* (1,32).

Complexo de Carney: uma revisão narrativa

Para o diagnóstico diferencial do CNC por manifestação tecidual, é necessário considerar algumas destas condições. Na Tabela 4 estão elencadas as diferentes condições a ter em conta para cada manifestação e respetivo órgão.

Tabela 4: Condições a serem consideradas no diagnóstico diferencial de CNC por manifestação tecidual. Reproduzido com permissão (1) (Anexo III).

Órgão	Condições
Coração (mixomas cardíacos)	Mixomas esporádicos e Mixomas familiares (associados a mutações em proteínas da família da miosina). Nos adultos, os mixomas esporádicos constituem o tipo mais comum de tumor cardíaco, enquanto nas crianças representam aproximadamente 30% dos tumores cardíacos.
Pele (lentiginas)	Lentiginose familiar benigna, NSML, síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba e PJS.
Pele (manchas café com leite)	FD/MAS, NF1, NF2 e Síndrome de Watson
Pele (nevus azuis)	Lesões solitárias
Tiróide (tumores)	Síndrome de Cowden e tumores tiroidianos esporádicos
Testículos (LCCSCT)	PJS
Ovários (tumores)	PJS
Glândulas suprarrenais	Hiperplasia adrenocortical micronodular isolada e PPNAD esporádica isolada
Tumores adrenocorticais	BWS, hiperplasia adrenal congénita resultante da deficiência de 21-hidroxilase, FD/MAS, MEN1 e síndrome de Li-Fraumeni
Hipófise (tumores produtores de GH)	IFS, MEN1, e Somatotropinomas Esporádicos
Schwannomas	NF1, NF2 e Schwannomatose familiar isolada

Abreviaturas: BWS - *Beckwith-Wiedemann Syndrome* (Síndrome de Beckman-Wiedemann); FD/MAS - *Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome* (Displasia Fibrosa/Síndrome de McCune-Albright); GH - *Growth Hormone* (Hormona do crescimento); IFS - *Isolated Familial Somatotropinoma* (Somatotropinomas familiares isolados); LCCSCT - *Large Cell Calcifying Sertoli Cell Tumours* (Tumores de Células de Sertoli Grandes Calcificadas); MEN1 - *Multiple Endocrine Neoplasia type 1* (Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1) ; NF1 - *Neurofibromatosis type 1* (Neurofibromatose Tipo 1) ; NF2 - *Neurofibromatosis type 2* (Neurofibromatose Tipo 2); NSML - *Noonan Syndrome with Multiple Lentiginos* (Síndrome de Noonan com Múltiplas Lentiginoses); PJS - *Peutz-Jeghers Syndrome* (Síndrome de Peutz-Jeghers); PPNAD - *Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease* (Doença Adrenocortical Nodular Pigmentada Primária).

Para além das manifestações clínicas resumidas na Tabela 3, existem outras condições que partilham algumas semelhanças fenotípicas com o CNC, o que pode dificultar o diagnóstico diferencial. Por exemplo, os AIP-FIPA também podem apresentar somatotropinomas, isto é, adenomas hipofisários produtores de GH, responsáveis pelo desenvolvimento de acromegalia. Na PPNAD2, (uma forma isolada de hiperplasia adrenocortical micronodular), verifica-se igualmente uma proliferação adrenocortical nodular, tal como no CNC. Além disso, síndromes como a de Noonan podem também exibir lentiginose. Por outro lado, os schwannomas na schwannomatose relacionada com *LZTR1* e *SMARCB1* representam mais um ponto de sobreposição clínica (32).

Contudo, cada uma destas patologias possui características particulares que permitem distingui-las do CNC. As manifestações esqueléticas típicas da displasia fibrosa na FD/MAS, por exemplo, não ocorrem no CNC. No MEN1, os tumores neuroendócrinos pancreáticos e outras neoplasias malignas são frequentes, mas raros ou ausentes no CNC. Na NF1, os gliomas e neurofibromas são característicos, mas não fazem parte do espectro do CNC. Já na PPNAD2, a histologia adrenal tende a ser pobre em pigmentação e os indivíduos afetados geralmente não desenvolvem outras neoplasias associadas. Por fim, algumas pessoas com schwannomatose relacionada com mutações no gene *SMARCB1* podem também desenvolver meningiomas, o que não é habitual no contexto do CNC (32).

9. Tratamento

Ainda não existe um tratamento médico sistémico desenvolvido especificamente para corrigir as alterações genéticas ou direcionado à sinalização de cAMP/PKA no CNC. Assim, o tratamento é pensado segundo uma abordagem multidisciplinar, sendo que, na maioria dos casos, cada manifestação é tratada individualmente e através do tratamento cirúrgico. Este é essencial sobretudo, para mixomas cardíacos, PPNAD, carcinomas da tiroide, PMS e acromegalia. Nas outras possíveis manifestações clínicas, pode considerar-se também o tratamento cirúrgico; contudo, na ausência de sintomas ou queixas do paciente, é comum optar-se pela abstenção terapêutica e por uma monitorização regular dos sinais e sintomas que possa apresentar (10).

9.1 Recomendações sobre abordagem pós diagnóstico, vigilância e seguimento

Após a confirmação do diagnóstico de CNC, é essencial que todos os pacientes sejam acompanhados de forma contínua ao longo da vida, com monitorização regular para a deteção precoce das manifestações da doença (92). Recomenda-se que a vigilância clínica seja efetuada pelo menos uma vez por ano, ajustando-se ao grupo etário do paciente, uma vez que a maioria dos tumores endócrinos só se torna clinicamente relevante até à segunda década de vida, pelo que o estudo destes tumores deve ser solicitado apenas se a clínica o exigir (5,28,92). Em casos de diagnóstico precoce, certas manifestações requerem a realização de alguns exames de rastreio anuais já na infância, permitindo uma monitorização adequada durante as fases iniciais do desenvolvimento (92). Em casos de maior predisposição genética para a doença, em que há familiares em risco de ter CNC, deve-se efetuar exames de forma a averiguar a presença de alguma manifestação típica ou sugestiva de CNC. Algumas avaliações adicionais também são recomendadas para determinar a extensão da doença e as necessidades individuais do paciente, caso não tenham sido realizadas no diagnóstico inicial (32). Estudos mostram que este acompanhamento contínuo melhora o prognóstico dos indivíduos com CNC (38,106).

A seguir, apresentam-se as principais recomendações para o rastreio e vigilância de cada manifestação do CNC:

- Mixomas cutâneos: deve-se efetuar exames clínicos regulares à pele, conforme o necessário (32);
- Mixomas cardíacos: O diagnóstico precoce destes tumores em pacientes pediátricos pré-puberais é fundamental e deve iniciar-se durante os primeiros 2 anos de idade em crianças com a mutação germinativa no gene *PRKAR1A*, idealmente a partir dos 6 meses de vida, com ecocardiogramas anuais incluídos no rastreio regular (10,92). Apesar da idade média para o diagnóstico de mixomas cardíacos em doentes com CNC ser mais tardia, estes podem manifestar-se desde a infância (10). Num estudo recente, quatro pacientes desenvolveram mixomas cardíacos antes dos 5 anos de idade, tendo o mais novo dos pacientes 4 anos de idade (98). Num outro caso, foi relatado um mixoma cardíaco numa criança de 3 anos (26). Em pacientes pediátricos pós-púberes e adultos sem histórico de remoção ou confirmação de presença de um mixoma cardíaco, está indicado uma ecocardiografia anual (164). Independentemente da idade, para todos os pacientes com histórico de excisão cirúrgica de mixoma cardíaco, recomenda-se uma

vigilância semestral por ecocardiografia, devido à elevada taxa de recorrência (1). Em casos mais complexos, exames adicionais, como a ecografia transesofágica e a RM cardíaca, podem ser necessários para uma avaliação mais detalhada e precisa (92);

- PPNAD: O doseamento dos níveis de CLU de 24 horas deve ser feito anualmente. No entanto, como a PPNAD também pode surgir na infância, com os casos mais precoces a ocorrer por volta dos 2 anos de idade, em lactentes opta-se por realizar o rastreio através do exame clínico (monitorização da curva de crescimento e evolução do peso), tendo em conta a dificuldade de execução dos outros exames de rastreio para esta faixa etária (10). É recomendável medir anualmente os níveis de CLU de 24 horas, a partir do início da adolescência. Dependendo do caso e conforme a sua necessidade, outros exames que podem ser realizados e que podem complementar eventualmente a medição de CLU incluem os doseamentos diurnos de cortisol plasmático (com amostras às 23:30h, 00:00h, 07:30h e 08:00h), teste de estimulação com dexametasona (prova de Liddle modificada) e uma TC das glândulas suprarrenais (32);

- Adenomas da hipófise: Para estas manifestações, o acompanhamento deve incluir o doseamento anual dos níveis séricos de IGF-I a partir da adolescência, com o possível auxílio da prova de tolerância à glicose oral (PTGO), que deve ser repetida, da prova de estimulação da TRH de 90 minutos e da RM da hipófise para aqueles com gigantismo/acromegalia (32,92). Ainda que imagiologicamente a hipófise aparente estar sem alterações, a maioria dos pacientes exhibe uma resposta anormal à PTGO. Sabe-se que anomalias bioquímicas no eixo do GH estão presentes em até 80% dos pacientes com CNC, surgindo muitas vezes antes de qualquer evidência radiológica de tumor hipofisário. Estas alterações podem resultar de uma hiperplasia das células produtoras de GH, que se caracteriza pela presença de regiões mal delimitadas e de elevada celularidade. Caso os níveis de IGF-I se elevem sem a presença de um tumor visível, é recomendado o tratamento com análogos da somatostatina ou antagonistas do recetor de GH para reduzir indiretamente tanto os níveis de GH como de IGF-I (92);

- Neoplasias tiroideias: A avaliação dos nódulos tiroideus é fundamental, uma vez que se sabe através dos resultados provenientes de ecografias da tiroide que uma proporção significativa dos pacientes com CNC (cerca de 75%) apresenta doença cística ou multinodular. Recomenda-se um rastreio anual com início na adolescência, se possível, e para todos os pacientes pediátricos pós-puberais e adultos, através de um exame clínico e ecográfico da tiróide (32,92);

- Neoplasias gonadais: A avaliação ecográfica é o método mais utilizado para o rastreio e monitorização destas manifestações para ambos os sexos, e que frequentemente revela microcalcificações e lesões hipocogénicas (92). Em rapazes, desde a infância, deve-se

em cada consulta avaliar a taxa de crescimento e o estado pubertário em que se encontra (32). Apesar de haver a indicação da realização de ecografia anual desde a infância e de se saber que o diagnóstico de LCCSCT mais precoce relatado ocorreu num menino de 2 anos de idade, não se recomenda a realização sistemática de ecografias testiculares em idades tão jovens devido à abordagem terapêutica geralmente expectante que se adota nestes casos (5,10,32). No entanto, em pacientes pós-púberes e adultos do sexo masculino, recomenda-se a realização anual de ecografia testicular para a deteção e acompanhamento de LCCSCT (1,164). Estas lesões, especialmente quando bilaterais, são benignas e requerem apenas vigilância imagiológica. No entanto, lesões suspeitas ou de grandes dimensões, particularmente LCCSCT com mais de 6 cm, devem ser cuidadosamente vigiadas devido ao risco potencial de malignidade (92). Em pacientes do sexo feminino, a ultrassonografia pélvica transabdominal pode ser incluída na avaliação inicial de pacientes do sexo feminino com CNC e está indicada a sua realização após a puberdade, e, a menos que se detete alguma anomalia, o exame não precisa de ser repetido (27). Recomenda-se o acompanhamento de qualquer lesão identificada devido ao possível risco de malignidade, com exames ecográficos repetidos, conforme a necessidade de cada caso (1);

- PMS: Por ser uma manifestação menos comum do CNC, para além da RM inicial à coluna, não se faz um rastreio sistemático (10). Pode-se fazer uma avaliação clínica para PMS e analisar se o paciente apresenta sinais ou sintomas de efeito de massa, provocados por estes tumores que podem ocorrer em qualquer lugar. Para além disto, nos casos em que houver suspeita de tumor, deve-se realizar uma RM do cérebro, coluna vertebral, tórax, abdómen, retroperitoneu e pélvis (32);

-OMX: À semelhança do PMS, é uma das manifestações que ocorre com menor frequência no CNC, por isso, para além da RM à coluna que se faz numa avaliação inicial, não há necessidade de ser feito um rastreio sistemático (10);

- Lesões mamárias: O tratamento e o acompanhamento destas lesões ainda não estão bem padronizados, mas, numa avaliação inicial, em pacientes do sexo feminino após a puberdade, a mamografia deve ser pedida. Não há evidências claras de que a realização de mamografias regulares tenha um impacto positivo relativamente à mortalidade. No entanto, a RM mamária deve ser realizada em pacientes com lesões previamente diagnosticadas (10,92);

- Tumores pancreáticos: Se a clínica do paciente justificar, pode ser necessário a realização de exames de imagem a nível abdominal para melhor investigação (32).

Assim, para manifestações que necessitam de seguimento e tratamento específicos, é fundamental uma monitorização precoce e regular para possibilitar o diagnóstico e

Complexo de Carney: uma revisão narrativa

intervenção atempada. Os doentes devem ser avaliados pelo menos uma vez por ano, com um exame clínico completo para identificar todas as manifestações do CNC (10).

Assim, de forma a sistematizar, o protocolo de vigilância clínica para pacientes com CNC é ajustado de acordo com a faixa etária.

Para crianças pré-púberes, recomenda-se:

- Avaliação anual de ecocardiografia a começar durante os primeiros 2 anos de idade em crianças com a mutação germinativa no gene *PRKAR1A*, para rastreio de mixoma cardíaco, idealmente a partir dos 6 meses de idade (10,92). Em pacientes que já removeram cirurgicamente algum mixoma cardíaco, é recomendado ecocardiograma semestral devido ao risco de recorrência (134);

- Realização do doseamento dos níveis de CLU de 24 horas a partir do início da adolescência e de acompanhamento orientado por um exame clínico (especialmente em lactentes pela baixa viabilidade de realização de outros exames), que devem ser feitos anualmente. O exame clínico deve incluir uma monitorização anual do crescimento e do peso do paciente (verificar se há ou não ganho de peso excessivo) e avaliação do estágio pubertário em cada consulta (10,32);

- Ecografia cervical inicial para deteção de nódulos na tiroide, que deve ser repetida anualmente, a começar a partir da adolescência (por volta dos 10 anos), devido ao aparecimento mais tardio de nódulos da tiroide (10,32,149);

- Em pacientes do sexo masculino, pode ser considerada a realização de ecografia testicular anual durante a infância, mas não se recomenda a sua realização sistemática em idades muito jovens, uma vez que é habitual a abstenção terapêutica. Já em pacientes do sexo feminino, a ecografia pélvica transabdominal e a mamografia podem ser incluídas na avaliação inicial, sendo ambas recomendadas após a puberdade. Caso não se detete nenhuma anomalia na ecografia, não é necessário repetir o exame (10).

Em caso de irregularidade no desenvolvimento pubertário ou na taxa de crescimento, é fundamental realizar as avaliações diagnósticas apropriadas:

- Se se suspeitar de SC induzida por PPNAD, recomenda-se medir os níveis cortisol em horários específicos (23:30h, 00:00h, 07:30h e 08:00h), concomitantemente com a medição de CLU. Adicionalmente, deve-se considerar o teste de supressão com dexametasona e a TC das glândulas suprarrenais para uma análise mais detalhada (32);

- Para a avaliação de gigantismo ou acromegalia, é indicada a medição dos níveis séricos de IGF-I, acompanhada de uma RM da hipófise e de um teste de tolerância oral à glicose de 3 horas como métodos de diagnóstico (32).

Para pacientes pós-púberes e adultos diagnosticados com CNC:

- No momento do diagnóstico de CNC, realizar uma avaliação inicial abrangente que inclua ecocardiograma basal, doseamento do CLU de 24 horas, teste de supressão com 1 mg de dexametasona, doseamento dos níveis séricos de IGF-I e prolactina, ecografia da tireoide, e RM da hipófise, coluna vertebral e abdómen. Para pacientes do sexo feminino, realizar ecografia pélvica e RM ou mamografia; para os do sexo masculino, ecografia testicular (10);
- Para rastreio anual, recomenda-se repetir alguns exames, como o ecocardiograma, o doseamento de CLU de 24 horas, o teste de supressão com 1 mg de dexametasona e o doseamento dos níveis séricos de IGF1 e prolactina, não havendo consenso quanto à frequência das restantes avaliações. Os resultados das investigações iniciais e o exame clínico devem orientar a sua frequência (10);
- Para pacientes com histórico de mixoma cardíaco removido, recomendar ecocardiograma semestral devido ao risco de recorrência frequente após cirurgia (5,10,98);
- Após a RM inicial à coluna, os OMX e PMS não devem ser investigados sistematicamente, dado serem manifestações do CNC com baixa frequência. Avaliações e exames adicionais devem ser realizadas conforme os achados imagiológicos iniciais e pelos sinais e sintomas observados anualmente no exame clínico, e qualquer manifestação clínica deve ser tratada adequadamente, conforme necessário (10).

9.2 Detecção e vigilância de familiares em risco

É recomendado determinar o estado genético de familiares em risco, sejam eles mais novos ou mais velhos do que a pessoa afetada, mesmo que estejam assintomáticos. Para tal, devem ser realizados testes genéticos moleculares com o objetivo de identificar a variante patogénica *PRKAR1A* presente na família (caso exista, de facto, uma mutação no gene *PRKAR1A* na pessoa afetada), permitindo assim reconhecer precocemente quem poderá beneficiar de acompanhamento clínico e tratamento (32).

Caso não seja possível realizar os testes genéticos, ou se os resultados não forem conclusivos, os familiares com um risco estimado de 50% (isto é, os familiares de primeiro grau do doente afetado) devem ser incluídos em programas de vigilância regular (32).

9.3 Tratamento médico e cirúrgico das manifestações clínicas

O tratamento das diferentes manifestações do CNC deve ser ajustado conforme a sintomatologia, o tamanho e a localização dos tumores, as alterações hormonais presentes ou o grau de malignidade (134). No contexto do CNC, é fundamental tratar cada complicação ou tumor específico de forma individual (1).

Os mixomas cardíacos requerem ressecção cirúrgica por meio de cirurgia cardíaca aberta. Esta intervenção deve ser realizada antes que surjam disfunções cardíacas, AVC ou outras embolias, com o objetivo de prevenir eventos embólicos potencialmente fatais (32). No entanto, devido à recorrência frequente dos tumores, a maioria dos pacientes acaba por necessitar de duas ou mais cirurgias cardíacas abertas (165).

Os mixomas cutâneos e mamários são ressecáveis, e a sua excisão pode ser necessária, embora nem sempre seja indispensável, uma vez que estes tumores são totalmente benignos (5,23). As lesões cutâneas devem ser excisadas apenas se houver suspeita de degeneração maligna ou para confirmar diagnóstico de lesões atípicas (88).

A SC associada à PPNAD deve ser tratada para controlar os efeitos da hipersecreção de cortisol. A adrenalectomia bilateral é o tratamento mais comum e eficaz. No entanto, em casos selecionados, pode optar-se por uma adrenalectomia medicamentosa, utilizando inibidores da esteroidogénese, como o cetoconazol ou o mitotano, para reduzir os níveis de cortisol (92).

Relativamente à SH e aos tumores hipofisários, nomeadamente os adenomas produtores de GH, apenas uma pequena parte dos pacientes com CNC e acromegalia apresenta tumores de crescimento agressivo que requerem cirurgia transesfenoidal, podendo ser necessário complementar com radioterapia. O tratamento da acromegalia com análogos da somatostatina pode ser utilizado tanto como primeira linha de tratamento quanto como adjuvante à cirurgia transesfenoidal. Caso os níveis de IGF-I aumentem sem tumor visível, o tratamento com análogos de somatostatina ou antagonistas do recetor da GH pode ser indicado (23,92).

No que diz respeito à tiróide, recomenda-se a aspiração por agulha fina para pacientes com nódulos tiroideus em casos suspeitos (5,23). Se houver indícios de malignidade, os pacientes devem ser encaminhados para cirurgia com o intuito de realizar a ressecção, tendo em conta que o tratamento do cancro da tiroide deve ser adaptado ao subtipo histológico (1,92).

O tratamento dos LCCSCT em pacientes com CNC depende da sua apresentação clínica. Os LCCSCT malignos tendem a surgir em pacientes mais velhos, especialmente em casos de doença unilateral e unifocal. Nesses casos, a orquidectomia é o tratamento preferencial (92). Em rapazes com LCCSCT de crescimento agressivo e ginecomastia, a orquidectomia costuma ser necessária para prevenir a fusão prematura das epífises e o desenvolvimento de puberdade precoce central (32). Se os tumores forem pequenos e houver suspeita de malignidade, com base em marcadores tumorais ou exames de imagem, pode-se considerar a cirurgia poupadora de testículo, que permite a realização do exame histopatológico. Nos rapazes pré-púberes com ginecomastia ligeira e tumores de LCCSCT sem crescimento, pode-se optar por tratar com inibidores da aromatase (92).

Os PMS são tratados com ressecção cirúrgica completa, garantindo margens livres de tumor (92). Contudo, muitos destes tumores estão localizados em torno das raízes nervosas ao longo da medula espinhal, o que frequentemente os torna inoperáveis (112). Juntamente com os nódulos tiroideus, os PMS representam uma das principais causas de malignidade no CNC (28,134). Em casos de tumores malignos, pode ser necessário recorrer à quimioterapia e à radioterapia (92). Além disso, a realização de ressecções incompletas aumenta o risco de recorrência, transformação maligna e metastização (113). Infelizmente, não existe tratamento eficaz para PMS metastático, e os pacientes com CNC que desenvolvem esta forma de doença geralmente falecem devido às complicações associadas à disseminação do tumor, que frequentemente afeta os pulmões, o fígado ou o cérebro (20,106).

As neoplasias ováricas e pancreáticas que surjam associadas ao CNC devem ser tratadas de acordo com as orientações clínicas estabelecidas, seguindo a abordagem definida pelas especialidades médicas competentes, nomeadamente ginecologia/oncologia no caso das neoplasias ováricas, e cirurgia/oncologia no caso das neoplasias pancreáticas (92).

10. Prognóstico e complicações

No CNC, o principal fator associado à mortalidade está relacionado com doenças cardíacas, representando cerca de 57% dos casos, sobretudo devido aos mixomas cardíacos e às complicações associadas à cirurgia cardíaca. Outras causas relevantes de morte incluem o PMS com envolvimento metastático ou intracraniano (14%), carcinomas ou outras neoplasias metastáticas (14%) e complicações pós-operatórias não relacionadas com o coração (12%) (92).

Entre as complicações mais graves do CNC destacam-se os mixomas cardíacos, os PMS e os carcinomas ou doenças metastáticas. Para além disso, na PPNAD, o tratamento pode implicar a remoção das glândulas adrenais, o que obriga a uma substituição hormonal com corticóides ao longo da vida, expondo os doentes ao risco de défice de cortisol (92).

11. Conclusão

O CNC consiste numa síndrome endócrina múltipla rara com várias manifestações endócrinas e não endócrinas. O seu diagnóstico pode ser desafiante, mas a descrição detalhada das suas manifestações em estudos retrospectivos e prospetivos tem sido crucial para melhorar a abordagem clínica, permitindo uma melhor gestão por equipas multidisciplinares (10).

Uma das principais características desta síndrome são as alterações cutâneas, que estão presentes na grande maioria dos casos. Achados como lentiginose peri-orifical ou peripalpebral, nevus azuis múltiplos e mixomas cutâneos, sobretudo quando múltiplos ou diagnosticados em idade precoce, devem levantar a suspeita clínica. A valorização destas manifestações cutâneas pode ser determinante para um diagnóstico precoce, permitindo a deteção atempada de componentes malignos e facilitando a orientação para aconselhamento genético (87,89).

O CNC está frequentemente associado a mutações no gene *PRKAR1A*, um gene fundamental na regulação da via cAMP/PKA, através do controlo da atividade das subunidades catalíticas livres da PKA (7). A desregulação desta via contribui para a formação de tumores endócrinos, sendo que, apesar de muitos dos tumores observados em doentes com esta mutação serem benignos, a síndrome está associada a uma redução da esperança de vida devido às complicações neoplásicas, que podem ser malignas (7,128). Embora o *PRKAR1A* seja o gene mais estudado, outros genes também desempenham um papel na patogénese da doença, embora os seus mecanismos ainda não estejam bem caracterizados (28).

O rastreio e acompanhamento anual dos doentes com CNC é fundamental para a deteção precoce das suas manifestações, incluindo tumores potencialmente malignos. Recomenda-se também o rastreio de familiares geneticamente afetados ou que preencham critérios clínicos, dado que os portadores da mutação *PRKAR1A* pertencem, frequentemente, a famílias com múltiplos casos da doença. A deteção precoce dos mixomas cardíacos merece atenção especial devido à elevada taxa de mortalidade associada (134).

Complexo de Carney: uma revisão narrativa

Desde a descrição do CNC há cerca de 40 anos, houve um progresso notável no desbravamento do conhecimento sobre esta síndrome, que evoluiu significativamente. O seu reconhecimento como uma entidade clínica única, englobando diversas patologias, permitiu melhorar a abordagem terapêutica e o acompanhamento dos doentes e das suas famílias, resultando num benefício clínico substancial (10,26) . A identificação do gene *CNC1 (PRKAR1A)*, há cerca de 25 anos, foi um marco essencial na compreensão da fisiopatologia da doença, permitindo o desenvolvimento de estratégias de aconselhamento genético e rastreio familiar, que facilitam o diagnóstico precoce e melhoram o prognóstico (10). No entanto, persistem algumas questões por esclarecer. Existem famílias com CNC que não apresentam mutações no gene *PRKAR1A* e que também não se enquadram no CNC tipo 2. Importa salientar que o gene *CNC2*, localizado no locus 2p16, permanece por identificar (2). Além disso, atualmente, ainda não existe um tratamento sistémico direcionado especificamente para a mutação genética ou para a via cAMP/PKA no contexto do CNC (10).

Em termos de tratamento, cada manifestação é tratada individualmente, sendo a abordagem cirúrgica a abordagem preferencial, que é discutida em contexto multidisciplinar para mixomas cardíacos, PPNAD, carcinomas da tiroide, PMS e acromegalia. Para outras manifestações, pode-se recorrer também à remoção cirúrgica, mas a abstenção terapêutica e a monitorização clínica regular fazem parte da conduta a adotar na ausência de sintomas ou queixas do paciente (10).

Após uma pesquisa com as palavras-chave “Carney complex” nas plataformas *ClinicalTrials.gov* dos EUA e *EU Clinical Trials Register* da Europa, de forma a investigar se estão a decorrer estudos direcionados a terapias inovadoras para o CNC, encontrou-se apenas um estudo intitulado *Genetic Bases of Neuroendocrine Neoplasms in Mexican Patients* em *ClinicalTrials.gov*. Este estudo tem como objetivo principal compreender as bases genéticas das neoplasias neuroendócrinas, com foco na deteção de defeitos genéticos germinativos e somáticos em pacientes mexicanos, não tendo como objetivo principal o desenvolvimento de terapêuticas específicas, embora mencione também a procura de potenciais alvos terapêuticos. O estudo é do tipo observacional e está atualmente em fase de recrutamento, com uma duração prevista de 15 anos, e é conduzido pela *Universidad Nacional Autónoma de México*. O código de identificação único atribuído a cada ensaio clínico aquando do registo no *ClinicalTrials.gov* denomina-se *National Clinical Trial (NCT) number* e, para este estudo, é o NCT06523582.

Embora ainda não exista um tratamento médico específico para o CNC, alguns artigos destacam a necessidade e incentivam o desenvolvimento de mais pesquisas e

investigações para a criação de terapias inovadoras, não apenas para o CNC, mas também para uma variedade de outras doenças raras (33).

Um estudo de 2009 (166), demonstrou que a 8-Cl-adenosina (8-Cl-ADO), um análogo de cAMP, inibe a proliferação de células cancerígenas e induz a apoptose em linfócitos B de pacientes com CNC, por meio de efeitos dependentes e independentes da PKA, que são desmascarados pela presença do gene *PRKAR1A* mutado. O estudo relata que o 8-Cl-ADO aumenta a atividade da PKA e os níveis de RII α e Ca, mas reduz os níveis de RI α e RII β , resultando numa diminuição da razão RI/RII. Isso sugere que o 8-Cl-ADO compete com o cAMP e se liga preferencialmente à subunidade RII α , provocando a degradação de RI α , o aumento do cAMP livre e a estimulação da atividade da PKA. Entretanto, o estudo levanta a hipótese de que a alteração na proporção de subunidades RI/RII pode modular a sinalização da PKA, favorecendo vias que exerçam efeitos antiproliferativos e pró-apoptóticos que inibem o crescimento tumoral. Apesar dessa hipótese não ter ficado totalmente esclarecida, o artigo sugere que o 8-Cl-ADO pode atuar como um agente terapêutico em pacientes com tumores relacionados ao CNC, uma vez que também inibe a proliferação induzida por recetores acoplados à proteína G para isoproterenol e adenosina, além da proliferação induzida por recetores tirosina cinase. Desde a publicação deste estudo, não houve mais relatos científicos sobre essa substância no âmbito do CNC (166).

Outro estudo (167) levantou a hipótese de que o Celecoxib, um anti-inflamatório não esteroide (AINE), que tem sido amplamente utilizado tanto *in vitro*, como *in vivo*, e que tem demonstrado a capacidade de inibir o crescimento e a proliferação de células neoplásicas, poderia ser útil e eficaz na redução da proliferação de células de displasia fibrosa (FD) e no tratamento de lesões ósseas semelhantes à displasia fibrosa (FDLL) e outros tumores ósseos causados pela haploinsuficiência de *PRKAR1A*, como os OMX (167).

Os OMX no contexto do CNC e FDLL em murganhos podem ser causados pela inativação do gene *PRKAR1A*. Os OMX e as FDLL em murganhos sem o gene *Prkar1a* surgem da proliferação anormal de células estromais ósseas adultas (aBSC). A haploinsuficiência de *Prkar1a* e *Prkaca* (que codifica Ca) leva à ativação da ciclooxigenase-2 (COX-2) e à produção de prostaglandina E2 (PGE2), que, por sua vez, ativa a proliferação anormal das aBSC, observada nos OMX de pacientes com CNC (167).

Deste modo, sendo o celecoxib um inibidor da COX-2, o estudo focou-se na avaliação do seu potencial terapêutico na FD e nas FDLL. A administração experimental de celecoxib decorreu tanto em murganhos como em células humanas, com o objetivo de investigar se o celecoxib poderia reduzir a proliferação das células anormais e melhorar as lesões

ósseas nestes modelos, com base na sua capacidade de inibir a produção de PGE₂, que está implicada na proliferação das aBSC nestas condições (167).

O tratamento *in vitro* a partir de uma linha celular humana, preparada a partir de um paciente com FD, com celecoxib resultou numa diminuição da PGE₂ e da proliferação celular. O tratamento de murganhos haploinsuficientes para R1 α e Ca com celecoxib levou à diminuição da PGE₂, da proliferação celular e ao aumento da apoptose, com um perfil de expressão génica correspondente, resultando numa redução dramática do crescimento tumoral. Além disso, o tratamento melhorou a organização do osso cortical adjacente ao tumor (167).

Concluiu-se que, *in vitro* e *in vivo*, o celecoxib teve um efeito inibitório na proliferação de células de FD e na estrutura da FDLL em murganhos, respetivamente, deixando em aberto o potencial dos inibidores da COX-2 oferecerem uma alternativa atrativa aos tratamentos atuais para tumores benignos, como OMX e FD, que, para além de suprimir o tumor, podem estabilizar mecanicamente os ossos afetados (167).

Com base no mesmo princípio, estudos com celecoxib, realizados tanto em linhas celulares adrenocorticais, como em modelos murinos de PPNAD, demonstraram uma redução da secreção de esteroides e da proliferação celular, tanto em ensaios *in vitro* como *in vivo* (168).

Recentemente, um artigo (33) definiu pela primeira vez um grupo de doenças das quais o CNC faz parte denominadas sinalopatias da via Gas-PKA. Esta definição engloba distúrbios causados por mutações germinativas, pós-zigóticas e somáticas nos componentes desta via de sinalização, e têm implicações fenotípicas de foro endócrino e neoplásico. As mutações ocorrem principalmente em *hotspots* mutacionais, que ativam excessivamente a proteína Gas, codificada pelo gene *GNAS*, ou que desestabilizam a holoenzima PKA (33).

A compreensão de como a transdução de sinal e a atividade das cinases funcionam teve início com a descoberta da PKA, uma proteína amplamente estudada devido às suas diversas implicações biológicas, que vão desde a regulação hormonal e metabólica até ao controlo da expressão genética. Contudo, o papel da PKA nas doenças ainda é subestimado. Embora se saiba que mutações genéticas na PKA estão associadas a doenças como o CNC, a SC e a acrodisostose, o impacto completo dessas alterações patológicas ainda está a ser explorado. Com os avanços na medicina genómica, a via Gas-PKA está a ser reconhecida pelo seu envolvimento em um número crescente de doenças, devido às contribuições de proteínas G mutadas, recetores acoplados à proteína G e modificações em vários outros componentes e reguladores da via. (33)

Atualmente, o tratamento padrão das sinalopatias que afetam a via G α s-PKA, como o CNC, baseia-se principalmente em intervenções cirúrgicas e cuidados paliativos. Embora essas abordagens sejam frequentemente necessárias, elas não atuam diretamente sobre a causa subjacente das doenças, o que destaca a importância de se desenvolver terapias mais direcionadas e eficazes (33).

No caso do CNC, a via G α s-PKA caracteriza-se pela sua complexidade, visível na presença de microdomínios locais, na diversidade funcional das diferentes isoformas de PKA e na variedade de sinais que regulam a sua atividade. Embora essa complexidade possa inicialmente parecer um obstáculo para o desenvolvimento de terapias, ela também oferece uma oportunidade única. Compreender as particularidades da desregulação da via em cada patologia poderá permitir a identificação de janelas terapêuticas específicas, conduzindo ao desenho de intervenções mais precisas e eficazes. Portanto, o estudo das sinalopatias da via G α s-PKA tem o potencial de abrir novas possibilidades terapêuticas. (33).

Embora o artigo em questão não mencione tratamentos específicos para o CNC, ele explora várias estratégias terapêuticas que podem ser aplicadas em diferentes pontos da via G α s-PKA. Uma área de foco relevante para o CNC, tendo em conta a sua patofisiologia, é a PKA e as suas subunidades, bem como os níveis de cAMP e as fosfodiesterases. Diversas abordagens terapêuticas têm sido propostas, algumas das quais envolvem a ação direta sobre a PKA, como o uso de inibidores análogos de ATP da subunidade catalítica, peptídeos inibidores da subunidade catalítica, inibidores bisubstrato da subunidade catalítica, análogos de cAMP que atuam sobre as subunidades reguladoras, além de abordagens emergentes (33).

Os inibidores análogos de ATP da subunidade catalítica consistem em inibidores de proteína cinase da família das isoquinolinasulfonil, com elevada afinidade e que competem com o ATP, como o H89, H7 e H8, o derivado de produto natural KT-5720 e a estaurosporina. Embora estes inibidores sejam inibidores bastante eficazes, apresentam baixa especificidade e inibem diversas outras cinases da família de proteína cinases do tipo A, G e C (AGC), pelo que não devem ser considerados inibidores específicos. Além disso, estes inibidores não fazem distinção entre as diferentes isoformas da PKA, o que limita a sua aplicabilidade clínica (33).

Uma estratégia interessante para modular a PKA é o uso de derivados da família de proteínas inibidoras da PKA (PKI) que inibem especificamente a subunidade catalítica da PKA. As PKIs são proteínas que bloqueiam especificamente a atividade cinase da PKA, ligando-se às subunidades catalíticas livres e impedindo a subsequente fosforilação dos substratos. A família PKI é composta por três genes diferentes — PKIA, PKIB e PKIG —

que codificam, respetivamente, as proteínas PKI α , PKI β e PKI γ . Estas proteínas contêm uma sequência de pseudo-substrato, que se liga à PKA com diferentes afinidades (sendo a PKI α a que apresenta maior afinidade), além de um sinal de exportação nuclear que regula a sua localização intracelular. Um dos derivados mais utilizados dessa família é o PKI(5-24), um inibidor peptídico sintético, competitivo e altamente potente da PKA, que corresponde aos resíduos 5 a 24 do inibidor natural da proteína cinase. Este composto apresenta constantes de inibição extremamente baixas, na ordem dos nanomolares, e é absolutamente específico para a PKA. O PKI(5-24) pode ser modificado por miristilação, o que lhe confere a capacidade de atravessar a membrana celular, uma característica fundamental para o seu uso terapêutico. Além disso, para contornar as dificuldades associadas ao transporte do PKI(5-24) para o interior das células, é possível expressá-lo de forma recombinante nas células, permitindo a sua produção e utilização dentro da célula-alvo. Outra modificação interessante na sequência derivada do PKI consiste na introdução de hidrácidos fixados, que torna o composto altamente permeável à membrana, com afinidade extremamente elevada pelas subunidades catalíticas da PKA (na ordem dos subnanomolares baixos) e com seletividade excelente, tornando-se numa ferramenta promissora no bloqueio específico da PKA (33).

Além disso, os inibidores bisubstrato da subunidade catalítica da PKA consistem em dois fragmentos conjugados, sendo cada um direcionado para um sítio de ligação distinto de uma enzima bisubstrato. A principal vantagem destes inibidores é a sua capacidade de gerar múltiplas interações com a enzima alvo, o que pode resultar numa maior afinidade e seletividade dos conjugados, em comparação com inibidores que atuam apenas num único sítio. Neste caso da PKA, a abordagem mais lógica envolve a combinação de dois inibidores de cosubstrato, ATP e peptídico. De facto, inibidores análogos bisubstrato, conhecidos como inibidores do tipo ARC (derivados de adenosina e peptídeos ricos em D-arginina), foram desenvolvidos ao ligar um análogo de adenosina (seja um derivado de adenosina ou um inibidor de ATP) a um peptídico rico em arginina. Uma série de inibidores do tipo ARC foi concebida com afinidades na faixa de baixa nanomolaridade, ou até picomolar, e mostrou eficácia contra as subunidades PKA C α e C β . Os inibidores ARC também podem ser projetados para exibir maior seletividade pelo C β mutante, em comparação com o C β tipo *wild-type*. Embora os inibidores ARC tenham sido, na sua maioria, utilizados como ferramentas de pesquisa, incluindo ARC conjugados com fluorescência, os avanços mais recentes melhoraram significativamente as suas propriedades farmacocinéticas, tornando-os promissores para futuras aplicações terapêuticas (33).

Outra abordagem relevante envolve os análogos sintéticos de cAMP, com especial destaque para os análogos antagonistas, como o Rp-8-Br-cAMPS. Estes compostos

atuam sobre as subunidades reguladoras da PKA, impedindo a libertação da subunidade catalítica, mesmo na presença de níveis elevados de cAMP. Esta abordagem pode restaurar o controlo da atividade da PKA em contextos onde existem mutações inativadoras no gene *PRKAR1A*, que comprometem a regulação fisiológica da enzima. Embora os análogos de cAMP mostrem grande potencial, a sua aplicação clínica é limitada por fatores, como a baixa estabilidade *in vivo*, a dificuldade em atingir seletivamente os tecidos-alvo e o risco de efeitos sistémicos adversos, dado o papel ubíquo do cAMP em múltiplas vias de sinalização celular (33).

As estratégias emergentes incluem o uso de oligonucleótidos *antisense* dirigidos contra a subunidade RI α , que, quando combinados com quimioterapia, têm mostrado resultados promissores no tratamento de alguns tipos de cancro. Embora o mecanismo exato ainda não seja completamente compreendido, o aumento compensatório da proteína RII β poderá desempenhar um papel importante na restauração do equilíbrio entre as isoformas tipo I e tipo II da PKA (33).

Outra possibilidade em expansão são os degradadores seletivos dos componentes da via de sinalização Gas–PKA, com particular destaque para as PROTACs (Quimeras direcionadas à proteólise). Estas moléculas bifuncionais representam uma nova geração de terapêuticas dirigidas, concebidas para promover a degradação controlada de proteínas patológicas, como as subunidades catalíticas da PKA, em vez de apenas inibir a sua atividade funcional. As PROTACs são compostas por dois domínios ativos: um que se liga especificamente à proteína-alvo e outro que recruta uma ligase E3 da ubiquitina. Ao unir estas duas entidades por um ligando flexível, a PROTAC atua como uma “ponte” molecular que aproxima a proteína-alvo da maquinaria de degradação celular — o sistema ubiquitina–proteassoma (UPS). Este sistema, presente em todas as células e fundamental para a homeostase proteica, marca a proteína para destruição e consequente reciclagem intracelular. No contexto do CNC, a aplicação de PROTACs mostra-se particularmente promissora, uma vez que permite atuar sobre a subunidade catalítica da PKA, cuja atividade está aumentada. A degradação seletiva da subunidade catalítica oferece uma abordagem potencialmente mais eficaz do que a inibição convencional, ao eliminar fisicamente a proteína. Além disso, as PROTACs têm a vantagem de não dependerem de locais catalíticos para exercerem a sua ação, podendo ligar-se a qualquer domínio acessível da proteína-alvo. Isto confere-lhes a capacidade de atingir proteínas até agora consideradas “intratáveis”, bem como de superar resistências adquiridas que afetam a ação dos inibidores clássicos. Apesar das suas vantagens, a translação clínica das PROTACs enfrenta ainda vários desafios. Entre eles destacam-se a necessidade de garantir seletividade tecidual — para evitar efeitos sistémicos indesejados, dada a ubiquidade da via—, a otimização da penetração celular e a conceção

de ligandos de elevada afinidade para as subunidades específicas da PKA. Até à data, ainda não existem PROTACs aprovadas para utilização clínica no CNC. No entanto, alguns degradadores dirigidos a componentes da via G α s–PKA, como as PDEs e o coativador CBP/p300, já demonstraram eficácia pré-clínica e estão a ser avaliados em ensaios clínicos noutras patologias. A evolução desta tecnologia, aliada ao aprofundamento do conhecimento estrutural da holoenzima PKA e das suas interações regulatórias, poderá no futuro permitir o desenvolvimento racional de PROTACs específicas para contextos tumorais associados a alterações genéticas como a PRKACA L206R, abrindo novas perspetivas terapêuticas para doentes com esta síndrome rara (33).

Já no que concerne as estratégias indiretas sobre a PKA, temos os inibidores seletivos das PDEs, que degradam o cAMP, e, representam uma abordagem terapêutica interessante. Têm mostrado potencial terapêutico, sendo já aprovados para o tratamento de diversas condições clínicas, como doenças cardiovasculares e respiratórias (33).

Em suma, embora muitas das estratégias terapêuticas atualmente em investigação se encontrem ainda em fases preliminares, os avanços recentes na compreensão da via G α s–PKA e da sua desregulação no contexto do CNC abrem perspetivas promissoras para o desenvolvimento de tratamentos mais específicos e eficazes. Apesar de, até à data, não existirem fármacos clinicamente aprovados que visem diretamente a PKA, o crescente interesse científico e tecnológico neste campo permite antever soluções terapêuticas inovadoras. No entanto, a translação destas abordagens para a prática clínica exige a superação de desafios significativos, nomeadamente ao nível da seletividade tecidual, da estabilidade in vivo e do controlo dos efeitos adversos sistémicos, dada a ubiquidade da via cAMP–PKA. Assim, uma compreensão mais aprofundada dos mecanismos moleculares subjacentes ao CNC, aliada ao desenvolvimento de ferramentas terapêuticas seguras e direcionadas, será essencial para a concretização de terapias verdadeiramente transformadoras. Espera-se que esta revisão contribua para fomentar novas investigações e, no futuro, permita oferecer alternativas terapêuticas eficazes para os doentes afetados por esta síndrome rara e outras sinalopatias associadas (10,33).

12. Referências bibliográficas

1. Correa R, Salpea P, Stratakis CA. Carney complex: an update. *Eur J Endocrinol*. 2015 Oct;173(4):M85-97. doi: 10.1530/EJE-15-0209.
2. Kaltsas G, Kanakis G, Chrousos G. Carney Complex. 2023 Jul 13. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Kapoor N, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, Muzumdar R, Purnell J, Rey R, Sahay R, Shah AS, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencé DL, Wilson DP, editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–.
3. Shenoy BV, Carpenter PC, Carney JA. Bilateral primary pigmented nodular adrenocortical disease. Rare cause of the Cushing syndrome. *Am J Surg Pathol*. 1984 May;8(5):335-44. doi: 10.1097/00000478-198405000-00002.
4. Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, Shenoy BV, Go VL. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine (Baltimore)*. 1985 Jul;64(4):270-83. doi: 10.1097/00005792-198507000-00007.
5. 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 Sep;86(9):4041-6. doi: 10.1210/jcem.86.9.7903.
6. Kirschner LS, Carney JA, Pack SD, Taymans SE, Giatzakis C, Cho YS, Cho-Chung YS, Stratakis CA. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-alpha regulatory subunit in patients with the Carney complex. *Nat Genet*. 2000 Sep;26(1):89-92. doi: 10.1038/79238.
7. Horvath A, Bertherat J, Groussin L, Guillaud-Bataille M, Tsang K, Cazabat L, Libé R, Remmers E, René-Coraïl F, Faucz FR, Clauser E, Calender A, Bertagna X, Carney JA, Stratakis CA. Mutations and polymorphisms in the gene encoding regulatory subunit type 1-alpha of protein kinase A (PRKAR1A): an update. *Hum Mutat*. 2010 Apr;31(4):369-79. doi: 10.1002/humu.21178.
8. Matyakhina L, Pack S, Kirschner LS, Pak E, Mannan P, Jaikumar J, Taymans SE, Sandrini F, Carney JA, Stratakis CA. Chromosome 2 (2p16) abnormalities in Carney complex tumours. *J Med Genet*. 2003 Apr;40(4):268-77. doi: 10.1136/jmg.40.4.268.

9. Stratakis CA, Carney JA, Lin JP, Papanicolaou DA, Karl M, Kastner DL, Pras E, Chrousos GP. 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 Feb 1;97(3):699-705. doi: 10.1172/JCI118467.
10. Bouys L, Bertherat J. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Carney complex: clinical and genetic update 20 years after the identification of the CNC1 (PRKAR1A) gene. *Eur J Endocrinol.* 2021 Mar;184(3):R99-R109. doi: 10.1530/EJE-20-1120.
11. Basson CT, MacRae CA, Korf B, Merliss A. Genetic heterogeneity of familial atrial myxoma syndromes (Carney complex). *Am J Cardiol.* 1997 Apr 1;79(7):994-5. doi: 10.1016/s0002-9149(97)00033-7.
12. Espiard S, Vantyghem MC, Assié G, Cardot-Bauters C, Raverot G, Brucker-Davis F, Archambeaud-Mouveroux F, Lefebvre H, Nunes ML, Tabarin A, Lienhardt A, Chabre O, Houang M, Bottineau M, Stroër S, Groussin L, Guignat L, Cabanes L, Feydy A, Bonnet F, North MO, Dupin N, Grabar S, Duboc D, Bertherat J. Frequency and Incidence of Carney Complex Manifestations: A Prospective Multicenter Study With a Three-Year Follow-Up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Mar 1;105(3):dgaa002. doi: 10.1210/clinem/dgaa002.
13. Carney JA, Hruska LS, Beauchamp GD, Gordon H. Dominant inheritance of the complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Mayo Clin Proc.* 1986 Mar;61(3):165-72. doi: 10.1016/s0025-6196(12)61843-6.
14. Bain J. "Carney's complex". *Mayo Clin Proc.* 1986 Jun;61(6):508. doi: 10.1016/s0025-6196(12)61989-2.
15. Atherton DJ, Pitcher DW, Wells RS, MacDonald DM. A syndrome of various cutaneous pigmented lesions, myxoid neurofibromata and atrial myxoma: the NAME syndrome. *Br J Dermatol.* 1980 Oct;103(4):421-9. doi: 10.1111/j.1365-2133.1980.tb07266.x.
16. Rhodes AR, Silverman RA, Harrist TJ, Perez-Atayde AR. Mucocutaneous lentigines, cardiomucocutaneous myxomas, and multiple blue nevi: the "LAMB" syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1984 Jan;10(1):72-82. doi: 10.1016/s0190-9622(84)80047-x.
17. FRANKENFELD RH, WATERS CH, STEINER RC. Bilateral myxomas of the heart. *Ann Intern Med.* 1960 Oct;53:827-38. doi: 10.7326/0003-4819-53-4-827.

18. Tsay CJ, Stratakis CA, Faucz FR, London E, Stathopoulou C, Allgauer M, Quezado M, Dagradi T, Spencer DD, Lodish M. Harvey Cushing Treated the First Known Patient With Carney Complex. *J Endocr Soc.* 2017 Sep 28;1(10):1312-1321. doi: 10.1210/js.2017-00283.
19. Casey M, Mah C, Merliss AD, Kirschner LS, Taymans SE, Denio AE, Korf B, Irvine AD, Hughes A, Carney JA, Stratakis CA, Basson CT. Identification of a novel genetic locus for familial cardiac myxomas and Carney complex. *Circulation.* 1998 Dec 8;98(23):2560-6. doi: 10.1161/01.cir.98.23.2560.
20. Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. Carney complex: diagnosis and management of the complex of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity, and schwannomas. *Am J Med Genet.* 1998 Nov 2;80(2):183-5. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19981102)80:2<183::aid-ajmg19>3.0.co;2-i.
21. Stratakis C. The Familial Lentiginosis Syndromes are Emerging from the Obscurity Imposed by Rarity: New Genes and Genetic Loci for Multiple Tumors and Developmental Defects*. *Horm Metab Res.* 1998 May 20;30(05):285-90. doi: 10.1055/s-2007-978885.
22. Casey M, Vaughan CJ, He J, Hatcher CJ, Winter JM, Weremowicz S, Montgomery K, Kucherlapati R, Morton CC, Basson CT. Mutations in the protein kinase A R1alpha regulatory subunit cause familial cardiac myxomas and Carney complex. *J Clin Invest.* 2000 Sep;106(5):R31-8. doi: 10.1172/JCI10841. Erratum in: *J Clin Invest* 2001 Jan;107(2):235.
23. Espiard S, Bertherat J. Carney complex. *Front Horm Res.* 2013;41:50-62. doi: 10.1159/000345669.
24. Vezzosi D, Vignaux O, Dupin N, Bertherat J. Carney complex: Clinical and genetic 2010 update. *Ann Endocrinol (Paris).* 2010 Dec;71(6):486-93. doi: 10.1016/j.ando.2010.08.002.
25. Harbeck B, Flitsch J, Kreitschmann-Andermahr I. Carney complex- why thorough medical history taking is so important - report of three cases and review of the literature. *Endocrine.* 2023 Apr;80(1):20-28. doi: 10.1007/s12020-022-03209-2.
26. Bertherat J, Horvath A, Groussin L, Grabar S, Boikos S, Cazabat L, Libe R, René-Corail F, Stergiopoulos S, Bourdeau I, Bei T, Clauser E, Calender A, Kirschner LS, Bertagna X, Carney JA, Stratakis CA. Mutations in regulatory subunit type 1A of cyclic adenosine 5'-monophosphate-dependent protein kinase (PRKAR1A):

- phenotype analysis in 353 patients and 80 different genotypes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jun;94(6):2085-91. doi: 10.1210/jc.2008-2333.
27. Kamilaris CDC, Faucz FR, Voutetakis A, Stratakis CA. Carney Complex. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2019 Feb;127(2-03):156-164. doi: 10.1055/a-0753-4943.
 28. Rothenbuhler A, Stratakis CA. Clinical and molecular genetics of Carney complex. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jun;24(3):389-99. doi: 10.1016/j.beem.2010.03.003.
 29. Taylor SS, Ilouz R, Zhang P, Kornev AP. Assembly of allosteric macromolecular switches: lessons from PKA. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012 Oct;13(10):646-58. doi: 10.1038/nrm3432.
 30. Bosco Schamun MB, Correa R, Graffigna P, de Miguel V, Fainstein Day P. Carney complex review: Genetic features. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 2018 Jan;65(1):52-59. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endinu.2017.09.006.
 31. Almeida MQ, Stratakis CA. How does cAMP/protein kinase A signaling lead to tumors in the adrenal cortex and other tissues? *Mol Cell Endocrinol.* 2011 Apr 10;336(1-2):162-8. doi: 10.1016/j.mce.2010.11.018.
 32. Stratakis CA. Carney Complex. 2003 Feb 5 [updated 2023 Sep 21]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025.
 33. Ramms DJ, Raimondi F, Arang N, Herberg FW, Taylor SS, Gutkind JS. Gas-Protein Kinase A (PKA) Pathway Signalopathies: The Emerging Genetic Landscape and Therapeutic Potential of Human Diseases Driven by Aberrant Gas-PKA Signaling. *Pharmacol Rev.* 2021 Oct;73(4):155-197. doi: 10.1124/pharmrev.120.000269.
 34. Lykke-Andersen S, Jensen TH. Nonsense-mediated mRNA decay: an intricate machinery that shapes transcriptomes. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2015 Nov;16(11):665-77. doi: 10.1038/nrm4063.
 35. Read AP. Haploinsufficiency. In: *Encyclopedia of Life Sciences.* Wiley; 2017. p. 1–5. doi: 10.1002/9780470015902.a0005489.pub2.
 36. Groussin L, Kirschner LS, Vincent-Dejean C, Perlempoine K, Jullian E, Delemer B, Zacharieva S, Pignatelli D, Carney JA, Luton JP, Bertagna X, Stratakis CA, Bertherat J. Molecular analysis of the cyclic AMP-dependent protein kinase A (PKA) regulatory subunit 1A (PRKAR1A) gene in patients with Carney complex

- and primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD) reveals novel mutations and clues for pathophysiology: augmented PKA signaling is associated with adrenal tumorigenesis in PPNAD. *Am J Hum Genet.* 2002 Dec;71(6):1433-42. doi: 10.1086/344579.
37. Carrard J, Lejeune F. Nonsense-mediated mRNA decay, a simplified view of a complex mechanism. *BMB Rep.* 2023 Dec;56(12):625-632. doi: 10.5483/BMBRep.2023-0190.
38. Stergiopoulos SG, Stratakis CA. Human tumors associated with Carney complex and germline PRKAR1A mutations: a protein kinase A disease! *FEBS Lett.* 2003 Jul 3;546(1):59-64. doi: 10.1016/s0014-5793(03)00452-6.
39. Cazabat L, Ragazzon B, Varin A, Potier-Cartreau M, Vandier C, Vezzosi D, Risk-Rabin M, Guellich A, Schittl J, Lechêne P, Richter W, Nikolaev VO, Zhang J, Bertherat J, Vandecasteele G. Inactivation of the Carney complex gene 1 (PRKAR1A) alters spatiotemporal regulation of cAMP and cAMP-dependent protein kinase: a study using genetically encoded FRET-based reporters. *Hum Mol Genet.* 2014 Mar 1;23(5):1163-74. doi: 10.1093/hmg/ddt510.
40. Zawadzki KM, Taylor SS. cAMP-dependent protein kinase regulatory subunit type IIbeta: active site mutations define an isoform-specific network for allosteric signaling by cAMP. *J Biol Chem.* 2004 Feb 20;279(8):7029-36. doi: 10.1074/jbc.M310804200.
41. Robinson-White A, Meoli E, Stergiopoulos S, Horvath A, Boikos S, Bossis I, Stratakis CA. PRKAR1A Mutations and protein kinase A interactions with other signaling pathways in the adrenal cortex. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jun;91(6):2380-8. doi: 10.1210/jc.2006-0188.
42. Tilley SK, Fry RC. Hormone Response Pathways as Responders to Environmental Contaminants and Their Roles in Disease. In: *Systems Biology in Toxicology and Environmental Health.* Elsevier; 2015. p. 225–38. doi: 10.1016/B978-0-12-801564-3.00010-9.
43. Griffin KJ, Kirschner LS, Matyakhina L, Stergiopoulos S, Robinson-White A, Lenherr S, Weinberg FD, Claflin E, Meoli E, Cho-Chung YS, Stratakis CA. Down-regulation of regulatory subunit type 1A of protein kinase A leads to endocrine and other tumors. *Cancer Res.* 2004 Dec 15;64(24):8811-5. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3620.
44. Griffin KJ, Kirschner LS, Matyakhina L, Stergiopoulos SG, Robinson-White A, Lenherr SM, Weinberg FD, Claflin ES, Batista D, Bourdeau I, Voutetakis A,

- Sandrini F, Meoli EM, Bauer AJ, Cho-Chung YS, Bornstein SR, Carney JA, Stratakis CA. A transgenic mouse bearing an antisense construct of regulatory subunit type 1A of protein kinase A develops endocrine and other tumours: comparison with Carney complex and other PRKAR1A induced lesions. *J Med Genet.* 2004 Dec;41(12):923-31. doi: 10.1136/jmg.2004.028043.
45. Kirschner LS, Kusewitt DF, Matyakhina L, Towns WH 2nd, Carney JA, Westphal H, Stratakis CA. A mouse model for the Carney complex tumor syndrome develops neoplasia in cyclic AMP-responsive tissues. *Cancer Res.* 2005 Jun 1;65(11):4506-14. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0580.
46. Vezzosi D, Bertherat J. Phosphodiesterases in endocrine physiology and disease. *Eur J Endocrinol.* 2011 Aug;165(2):177-88. doi: 10.1530/EJE-10-1123.
47. Yu B, Ragazzon B, Rizk-Rabin M, Bertherat J. Protein kinase A alterations in endocrine tumors. *Horm Metab Res.* 2012 Sep;44(10):741-8. doi: 10.1055/s-0032-1316292.
48. Taylor SS, Zhang P, Steichen JM, Keshwani MM, Kornev AP. PKA: lessons learned after twenty years. *Biochim Biophys Acta.* 2013 Jul;1834(7):1271-8. doi: 10.1016/j.bbapap.2013.03.007.
49. Nadella KS, Kirschner LS. Disruption of protein kinase a regulation causes immortalization and dysregulation of D-type cyclins. *Cancer Res.* 2005 Nov 15;65(22):10307-15. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3183.
50. Mavrikakis M, Lippincott-Schwartz J, Stratakis CA, Bossis I. Depletion of type IA regulatory subunit (RIalpha) of protein kinase A (PKA) in mammalian cells and tissues activates mTOR and causes autophagic deficiency. *Hum Mol Genet.* 2006 Oct 1;15(19):2962-71. doi: 10.1093/hmg/ddl239.
51. Kirschner LS. Use of mouse models to understand the molecular basis of tissue-specific tumorigenesis in the Carney complex. *J Intern Med.* 2009 Jul;266(1):60-8. doi: 10.1111/j.1365-2796.2009.02114.x.
52. Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1971 Apr;68(4):820-3. doi: 10.1073/pnas.68.4.820.
53. Knudson AG. Hereditary cancer: two hits revisited. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1996;122(3):135-40. doi: 10.1007/BF01366952.
54. Tsilou ET, Chan CC, Sandrini F, Rubin BI, Shen DF, Carney JA, Kaiser-Kupfer M, Stratakis CA. Eyelid myxoma in Carney complex without PRKAR1A allelic loss. *Am J Med Genet A.* 2004 Nov 1;130A(4):395-7. doi: 10.1002/ajmg.a.30279.

55. Gaujoux S, Tissier F, Groussin L, Libé R, Ragazzon B, Launay P, Audebourg A, Dousset B, Bertagna X, Bertherat J. Wnt/beta-catenin and 3',5'-cyclic adenosine 5'-monophosphate/protein kinase A signaling pathways alterations and somatic beta-catenin gene mutations in the progression of adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Oct;93(10):4135-40. doi: 10.1210/jc.2008-0631.
56. Amieux PS, Howe DG, Knickerbocker H, Lee DC, Su T, Laszlo GS, Idzerda RL, McKnight GS. Increased basal cAMP-dependent protein kinase activity inhibits the formation of mesoderm-derived structures in the developing mouse embryo. *J Biol Chem.* 2002 Jul 26;277(30):27294-304. doi: 10.1074/jbc.M200302200.
57. Yin Z, Williams-Simons L, Parlow AF, Asa S, Kirschner LS. Pituitary-specific knockout of the Carney complex gene *Prkar1a* leads to pituitary tumorigenesis. *Mol Endocrinol.* 2008 Feb;22(2):380-7. doi: 10.1210/me.2006-0428.
58. Yin Z, Jones GN, Towns WH 2nd, Zhang X, Abel ED, Binkley PF, Jarjoura D, Kirschner LS. Heart-specific ablation of *Prkar1a* causes failure of heart development and myxomagenesis. *Circulation.* 2008 Mar 18;117(11):1414-22. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.759233.
59. Almeida MQ, Muchow M, Boikos S, Bauer AJ, Griffin KJ, Tsang KM, Cheadle C, Watkins T, Wen F, Starost MF, Bossis I, Nesterova M, Stratakis CA. Mouse *Prkar1a* haploinsufficiency leads to an increase in tumors in the *Trp53*^{+/-} or *Rb1*^{+/-} backgrounds and chemically induced skin papillomas by dysregulation of the cell cycle and Wnt signaling. *Hum Mol Genet.* 2010 Apr 15;19(8):1387-98. doi: 10.1093/hmg/ddq014.
60. Tadjine M, Lampron A, Ouadi L, Horvath A, Stratakis CA, Bourdeau I. Detection of somatic beta-catenin mutations in primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 Sep;69(3):367-73. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03273.x.
61. Groussin L, Horvath A, Jullian E, Boikos S, Rene-Corail F, Lefebvre H, Cephise-Velayoudom FL, Vantyghem MC, Chanson P, Conte-Devolx B, Lucas M, Gentil A, Malchoff CD, Tissier F, Carney JA, Bertagna X, Stratakis CA, Bertherat J. A *PRKAR1A* mutation associated with primary pigmented nodular adrenocortical disease in 12 kindreds. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 May;91(5):1943-9. doi: 10.1210/jc.2005-2708.
62. Salpea P, Horvath A, London E, Faucz FR, Vetro A, Levy I, Gourgari E, Dauber A, Holm IA, Morrison PJ, Keil MF, Lyssikatos C, Smith ED, Sanidad MA, Kelly JC, Dai Z, Mowrey P, Forlino A, Zuffardi O, Stratakis CA. Deletions of the *PRKAR1A*

- locus at 17q24.2-q24.3 in Carney complex: genotype-phenotype correlations and implications for genetic testing. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jan;99(1):E183-8. doi: 10.1210/jc.2013-3159.
63. Kirschner LS, Sandrini F, Monbo J, Lin JP, Carney JA, Stratakis CA. Genetic heterogeneity and spectrum of mutations of the PRKAR1A gene in patients with the carney complex. *Hum Mol Genet.* 2000 Dec 12;9(20):3037-46. doi: 10.1093/hmg/9.20.3037.
64. Berthon AS, Szarek E, Stratakis CA. PRKACA: the catalytic subunit of protein kinase A and adrenocortical tumors. *Front Cell Dev Biol.* 2015 May 20;3:26. doi: 10.3389/fcell.2015.00026.
65. Forlino A, Vetro A, Garavelli L, Ciccone R, London E, Stratakis CA, Zuffardi O. PRKACB and Carney complex. *N Engl J Med.* 2014 Mar 13;370(11):1065-7. doi: 10.1056/NEJMc1309730.
66. Libé R, Horvath A, Vezzosi D, Fratticci A, Coste J, Perlemoine K, Ragazzon B, Guillaud-Bataille M, Groussin L, Clauser E, Raffin-Sanson ML, Siegel J, Moran J, Drori-Herishanu L, Faucz FR, Lodish M, Nesterova M, Bertagna X, Bertherat J, Stratakis CA. Frequent phosphodiesterase 11A gene (PDE11A) defects in patients with Carney complex (CNC) caused by PRKAR1A mutations: PDE11A may contribute to adrenal and testicular tumors in CNC as a modifier of the phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jan;96(1):E208-14. doi: 10.1210/jc.2010-1704.
67. Horvath A, Giatzakis C, Tsang K, Greene E, Osorio P, Boikos S, Libè R, Patronas Y, Robinson-White A, Remmers E, Bertherat J, Nesterova M, Stratakis CA. A cAMP-specific phosphodiesterase (PDE8B) that is mutated in adrenal hyperplasia is expressed widely in human and mouse tissues: a novel PDE8B isoform in human adrenal cortex. *Eur J Hum Genet.* 2008 Oct;16(10):1245-53. doi: 10.1038/ejhg.2008.85.
68. Horvath A, Giatzakis C, Robinson-White A, Boikos S, Levine E, Griffin K, Stein E, Kamvissi V, Soni P, Bossis I, de Herder W, Carney JA, Bertherat J, Gregersen PK, Remmers EF, Stratakis CA. Adrenal hyperplasia and adenomas are associated with inhibition of phosphodiesterase 11A in carriers of PDE11A sequence variants that are frequent in the population. *Cancer Res.* 2006 Dec 15;66(24):11571-5. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2914.
69. Beuschlein F, Fassnacht M, Assié G, Calebiro D, Stratakis CA, Osswald A, Ronchi CL, Wieland T, Sbiera S, Faucz FR, Schaak K, Schmittfull A, Schwarzmayer T,

- Barreau O, Vezzosi D, Rizk-Rabin M, Zabel U, Szarek E, Salpea P, Forlino A, Vetro A, Zuffardi O, Kisker C, Diener S, Meitinger T, Lohse MJ, Reincke M, Bertherat J, Strom TM, Allolio B. Constitutive activation of PKA catalytic subunit in adrenal Cushing's syndrome. *N Engl J Med.* 2014 Mar 13;370(11):1019-28. doi: 10.1056/NEJMoa1310359.
70. Stratakis CA. E pluribus unum? The main protein kinase A catalytic subunit (PRKACA), a likely oncogene, and cortisol-producing tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Oct;99(10):3629-33. doi: 10.1210/jc.2014-3295. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Feb;100(2):764. doi: 10.1210/jc.2014-4426.
71. Lodish MB, Yuan B, Levy I, Braunstein GD, Lyssikatos C, Salpea P, Szarek E, Karageorgiadis AS, Belyavskaya E, Raygada M, Faucz FR, Izzat L, Brain C, Gardner J, Quezado M, Carney JA, Lupski JR, Stratakis CA. Germline PRKACA amplification causes variable phenotypes that may depend on the extent of the genomic defect: molecular mechanisms and clinical presentations. *Eur J Endocrinol.* 2015 Jun;172(6):803-11. doi: 10.1530/EJE-14-1154.
72. Libé R, Fratticci A, Coste J, Tissier F, Horvath A, Ragazzon B, Rene-Corail F, Groussin L, Bertagna X, Raffin-Sanson ML, Stratakis CA, Bertherat J. Phosphodiesterase 11A (PDE11A) and genetic predisposition to adrenocortical tumors. *Clin Cancer Res.* 2008 Jun 15;14(12):4016-24. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0106.
73. Boikos SA, Horvath A, Heyerdahl S, Stein E, Robinson-White A, Bossis I, Bertherat J, Carney JA, Stratakis CA. Phosphodiesterase 11A expression in the adrenal cortex, primary pigmented nodular adrenocortical disease, and other corticotropin-independent lesions. *Horm Metab Res.* 2008 May;40(5):347-53. doi: 10.1055/s-2008-1076694.
74. Bender AT, Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: molecular regulation to clinical use. *Pharmacol Rev.* 2006 Sep;58(3):488-520. doi: 10.1124/pr.58.3.5.
75. D'Andrea MR, Qiu Y, Haynes-Johnson D, Bhattacharjee S, Kraft P, Lundeen S. Expression of PDE11A in normal and malignant human tissues. *J Histochem Cytochem.* 2005 Jul;53(7):895-903. doi: 10.1369/jhc.5A6625.2005.
76. Horvath A, Boikos S, Giatzakis C, Robinson-White A, Groussin L, Griffin KJ, Stein E, Levine E, Delimpasi G, Hsiao HP, Keil M, Heyerdahl S, Matyakhina L, Libé R, Fratticci A, Kirschner LS, Cramer K, Gaillard RC, Bertagna X, Carney JA, Bertherat J, Bossis I, Stratakis CA. A genome-wide scan identifies mutations in

- the gene encoding phosphodiesterase 11A4 (PDE11A) in individuals with adrenocortical hyperplasia. *Nat Genet.* 2006 Jul;38(7):794-800. doi: 10.1038/ng1809.
77. Cazabat L, Ragazzon B, Groussin L, Bertherat J. PRKAR1A mutations in primary pigmented nodular adrenocortical disease. *Pituitary.* 2006;9(3):211-9. doi: 10.1007/s11102-006-0266-1.
78. Horvath A, Mericq V, Stratakis CA. Mutation in PDE8B, a cyclic AMP-specific phosphodiesterase in adrenal hyperplasia. *N Engl J Med.* 2008 Feb 14;358(7):750-2. doi: 10.1056/NEJMc0706182.
79. Thorpe J, Osei-Owusu IA, Avigdor BE, Tupler R, Pevsner J. Mosaicism in Human Health and Disease. *Annu Rev Genet.* 2020 Nov 23;54:487-510. doi: 10.1146/annurev-genet-041720-093403.
80. Spinner NB, Conlin LK. Mosaicism and clinical genetics. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2014 Dec;166C(4):397-405. doi: 10.1002/ajmg.c.31421.
81. Rahbari R, Wuster A, Lindsay SJ, Hardwick RJ, Alexandrov LB, Turki SA, Dominiczak A, Morris A, Porteous D, Smith B, Stratton MR; UK10K Consortium; Hurles ME. Timing, rates and spectra of human germline mutation. *Nat Genet.* 2016 Feb;48(2):126-133. doi: 10.1038/ng.3469.
82. Premkumar A, Stratakis CA, Shawker TH, Papanicolaou DA, Chrousos GP. Testicular ultrasound in Carney complex: report of three cases. *J Clin Ultrasound.* 1997 May;25(4):211-4. doi: 10.1002/(sici)1097-0096(199705)25:4<211::aid-jcu10>3.0.co;2-n.
83. Burton KA, McDermott DA, Wilkes D, Poulsen MN, Nolan MA, Goldstein M, Basson CT, McKnight GS. Haploinsufficiency at the protein kinase A RI alpha gene locus leads to fertility defects in male mice and men. *Mol Endocrinol.* 2006 Oct;20(10):2504-13. doi: 10.1210/me.2006-0060.
84. Ralser DJ, Strizek B, Kupczyk P, Stoffel-Wagner B, Altengarten J, Müller A, Woelfle J, Gembruch U, Klingmueller D, Merz WM, Paschkowiak-Christes A. Obstetric and Neonatal Outcome of Pregnancy in Carney Complex: A Case Report. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 May 8;11:296. doi: 10.3389/fendo.2020.00296.
85. Wilkes D, McDermott DA, Basson CT. Clinical phenotypes and molecular genetic mechanisms of Carney complex. *Lancet Oncol.* 2005 Jul;6(7):501-8. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70244-8.

86. Courcoutsakis NA, Tatsi C, Patronas NJ, Lee CC, Prassopoulos PK, Stratakis CA. The complex of myxomas, spotty skin pigmentation and endocrine overactivity (Carney complex): imaging findings with clinical and pathological correlation. *Insights Imaging*. 2013 Feb;4(1):119-33. doi: 10.1007/s13244-012-0208-6.
87. Horvath A, Stratakis CA. Carney complex and lentiginosis. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2009 Oct;22(5):580-7. doi: 10.1111/j.1755-148X.2009.00613.x.
88. Mateus C, Palangié A, Franck N, Groussin L, Bertagna X, Avril MF, Bertherat J, Dupin N. Heterogeneity of skin manifestations in patients with Carney complex. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Nov;59(5):801-10. doi: 10.1016/j.jaad.2008.07.032.
89. Vandersteen A, Turnbull J, Jan W, Simpson J, Lucas S, Anderson D, Lin JP, Stratakis C, Pichert G, Lim M. Cutaneous signs are important in the diagnosis of the rare neoplasia syndrome Carney complex. *Eur J Pediatr*. 2009 Nov;168(11):1401-4. doi: 10.1007/s00431-009-0935-y.
90. Stratakis CA. Genetics of Peutz-Jeghers syndrome, Carney complex and other familial lentiginoses. *Horm Res*. 2000;54(5-6):334-43. doi: 10.1159/000053283.
91. Kennedy RH, Waller RR, Carney JA. Ocular pigmented spots and eyelid myxomas. *Am J Ophthalmol*. 1987 Nov 15;104(5):533-8. doi: 10.1016/s0002-9394(14)74112-1.
92. Vindhya MR, Elshimy G, Haq N, Elhomsy G. Carney Complex. 2024 Mar 3. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–.
93. Losada Grande EJ, Al Kassam Martínez D, González Boillos M. Complejo de Carney [Carney complex]. *Endocrinol Nutr*. 2011 Jun-Jul;58(6):308-14. Spanish. doi: 10.1016/j.endonu.2011.03.001.
94. Carney JA, Stratakis CA. Epithelioid blue nevus and psammomatous melanotic schwannoma: the unusual pigmented skin tumors of the Carney complex. *Semin Diagn Pathol*. 1998 Aug;15(3):216-24.
95. Carney JA, Ferreiro JA. The epithelioid blue nevus. A multicentric familial tumor with important associations, including cardiac myxoma and psammomatous melanotic schwannoma. *Am J Surg Pathol*. 1996 Mar;20(3):259-72. doi: 10.1097/00000478-199603000-00001.
96. Carney JA, Headington JT, Su WP. Cutaneous myxomas. A major component of the complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Arch Dermatol*. 1986 Jul;122(7):790-8. doi: 10.1001/archderm.122.7.790.

97. Hachisuka J, Ichikawa M, Moroi Y, Urabe K, Furue M. A case of Carney complex. *Int J Dermatol.* 2006 Dec;45(12):1406-7. doi: 10.1111/j.1365-4632.2006.02889.x.
98. Pitsava G, Zhu C, Sundaram R, Mills JL, Stratakis CA. Predicting the risk of cardiac myxoma in Carney complex. *Genet Med.* 2021 Jan;23(1):80-85. doi: 10.1038/s41436-020-00956-3.
99. Serio A, Favalli V, Giuliani L, Narula N, Grasso M, Borroni RG, Bertherat J, Peissel B, Manoukian S, Arbustini E. Cardio-Oncology: The Carney Complex Type I. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Oct 25;68(17):1921-1923. doi: 10.1016/j.jacc.2016.07.764.
100. Reynen K. Cardiac myxomas. *N Engl J Med.* 1995 Dec 14;333(24):1610-7. doi: 10.1056/NEJM199512143332407.
101. Maleszewski JJ, Larsen BT, Kip NS, Castonguay MC, Edwards WD, Carney JA, Kipp BR. PRKAR1A in the development of cardiac myxoma: a study of 110 cases including isolated and syndromic tumors. *Am J Surg Pathol.* 2014 Aug;38(8):1079-87. doi: 10.1097/PAS.0000000000000202.
102. Lie JT. The identity and histogenesis of cardiac myxomas. A controversy put to rest. *Arch Pathol Lab Med.* 1989 Jul;113(7):724-6.
103. Lee B, Sir JJ, Park SW, Kim SB, Nah JC, Kang YK, Lee HK, Kim YI, Cho WH, Choi SK. Right-sided myxomas with extramedullary hematopoiesis and ossification in Carney complex. *Int J Cardiol.* 2008 Nov 12;130(2):e63-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.11.061.
104. Mabuchi T, Shimizu M, Ino H, Yamguchi M, Terai H, Fujino N, Nagata M, Sakata K, Inoue M, Yoneda T, Mabuchi H. PRKAR1A gene mutation in patients with cardiac myxoma. *Int J Cardiol.* 2005 Jul 10;102(2):273-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.05.053.
105. Bireta C, Popov AF, Schotola H, Trethowan B, Friedrich M, El-Mehsen M, Schoendube FA, Tirilomis T. Carney-Complex: multiple resections of recurrent cardiac myxoma. *J Cardiothorac Surg.* 2011 Feb 3;6:12. doi: 10.1186/1749-8090-6-12.
106. Boikos SA, Stratakis CA. Carney complex: the first 20 years. *Curr Opin Oncol.* 2007 Jan;19(1):24-9. doi: 10.1097/CCO.0bo13e32801195eb.
107. Guenther F, Siepe M, Schlensak C, Aumann K, Anton A, Niesen WD, Markfeld-Erol F, Bode C, Geibel A. Images in cardiovascular medicine. Recurrence of a

- familial giant multilocular cardiac myxoma in a patient with Carney's complex. *Circulation*. 2011 Mar 1;123(8):929-32. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.783563.
108. 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 Oct;146(4):e22-4. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.05.016.
109. Salhab KF, Said SM, Schaff HV. Resection of multiple recurrent cardiac myxomas in an adult man with Carney's complex. *Ann Thorac Surg*. 2012 Jun;93(6):2071. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.11.046.
110. Bandettini WP, Karageorgiadis AS, Sinaii N, Rosing DR, Sachdev V, Scherthaner-Reiter MH, Gourgari E, Papadakis GZ, Keil MF, Lyssikatos C, Carney JA, Arai AE, Lodish M, Stratakis CA. Growth hormone and risk for cardiac tumors in Carney complex. *Endocr Relat Cancer*. 2016 Sep;23(9):739-46. doi: 10.1530/ERC-16-0246.
111. He J, Sun M, Li E, Hou Y, Shepard MJ, Chen D, Pacak K, Wang C, Guo L, Zhuang Z, Liu Y. Recurrent somatic mutations of PRKAR1A in isolated cardiac myxoma. *Oncotarget*. 2017 Oct 19;8(61):103968-103974. doi: 10.18632/oncotarget.21916.
112. Watson JC, Stratakis CA, Bryant-Greenwood PK, Koch CA, Kirschner LS, Nguyen T, Carney JA, Oldfield EH. Neurosurgical implications of Carney complex. *J Neurosurg*. 2000 Mar;92(3):413-8. doi: 10.3171/jns.2000.92.3.0413.
113. Shields LB, Glassman SD, Raque GH, Shields CB. Malignant psammomatous melanotic schwannoma of the spine: A component of Carney complex. *Surg Neurol Int*. 2011;2:136. doi: 10.4103/2152-7806.85609.
114. Carney JA. Psammomatous melanotic schwannoma. A distinctive, heritable tumor with special associations, including cardiac myxoma and the Cushing syndrome. *Am J Surg Pathol*. 1990 Mar;14(3):206-22.
115. Carrasco CA, Rojas-Salazar D, Chiorino R, Venega JC, Wohlk N. Melanotic nonpsammomatous trigeminal schwannoma as the first manifestation of Carney complex: case report. *Neurosurgery*. 2006 Dec;59(6):E1334-5; discussion E1335. doi: 10.1227/01.NEU.0000245608.07570.D2.
116. Rodriguez FJ, Stratakis CA, Evans DG. Genetic predisposition to peripheral nerve neoplasia: diagnostic criteria and pathogenesis of neurofibromatoses, Carney

- complex, and related syndromes. *Acta Neuropathol.* 2012 Mar;123(3):349-67. doi: 10.1007/s00401-011-0935-7.
117. Carney JA, Toorkey BC. Ductal adenoma of the breast with tubular features. A probable component of the complex of myxomas, spotty pigmentation, endocrine overactivity, and schwannomas. *Am J Surg Pathol.* 1991 Aug;15(8):722-31. doi: 10.1097/00000478-199108000-00002.
118. Carney JA, Toorkey BC. Myxoid fibroadenoma and allied conditions (myxomatosis) of the breast. A heritable disorder with special associations including cardiac and cutaneous myxomas. *Am J Surg Pathol.* 1991 Aug;15(8):713-21. doi: 10.1097/00000478-199108000-00001.
119. Carney JA, Boccon-Gibod L, Jarka DE, Tanaka Y, Swee RG, Unni KK, Stratakis CA. Osteochondromyxoma of bone: a congenital tumor associated with lentiginos and other unusual disorders. *Am J Surg Pathol.* 2001 Feb;25(2):164-76. doi: 10.1097/00000478-200102000-00004.
120. Yu W, Zhang ZZ, Wang O, Huang MQ, Xia WB, Guermazi A. Ring sign: an imaging sign for osteochondromyxoma in Carney complex. *Quant Imaging Med Surg.* 2019 Dec;9(12):1958-1965. doi: 10.21037/qims.2019.11.14.
121. Gaujoux S, Tissier F, Ragazzon B, Rebours V, Saloustros E, Perlempine K, Vincent-Dejean C, Meurette G, Cassagnau E, Dousset B, Bertagna X, Horvath A, Terris B, Carney JA, Stratakis CA, Bertherat J. Pancreatic ductal and acinar cell neoplasms in Carney complex: a possible new association. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Nov;96(11):E1888-95. doi: 10.1210/jc.2011-1433.
122. González-Cantú YM, Rodríguez-Padilla C, Tena-Suck ML, García de la Fuente A, Mejía-Bañuelos RM, Díaz Mendoza R, Quintanilla-Garza S, Batisda-Acuña Y. Synchronous Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma and Auricular Myxoma. *Case Rep Pathol.* 2015;2015:241708. doi: 10.1155/2015/241708.
123. Graham RP, Lackner C, Terracciano L, González-Cantú Y, Maleszewski JJ, Greipp PT, Simon SM, Torbenson MS. Fibrolamellar carcinoma in the Carney complex: PRKAR1A loss instead of the classic DNAJB1-PRKACA fusion. *Hepatology.* 2018 Oct;68(4):1441-1447. doi: 10.1002/hep.29719.
124. Ye H, Wang X, Constans MM, Sussman CR, Chebib FT, Irazabal MV, Young WF Jr, Harris PC, Kirschner LS, Torres VE. The regulatory 1 α subunit of protein kinase A modulates renal cystogenesis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017 Sep 1;313(3):F677-F686. doi: 10.1152/ajprenal.00119.2017.

125. Gennari M, Stratakis CA, Hovarth A, Pirazzoli P, Cicognani A. A novel PRKAR1A mutation associated with hepatocellular carcinoma in a young patient and a variable Carney complex phenotype in affected subjects in older generations. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Nov;69(5):751-5. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03286.x.
126. Barlow JF, Abu-Gazeleh S, Tam GE, Wirtz PS, Ofstein LC, O'Brien CP, Woods GL, Drymalski WG. Myxoid tumor of the uterus and right atrial myxomas. *S D J Med*. 1983 Jul;36(7):9-13.
127. Zhang CD, Pichurin PN, Bobr A, Lyden ML, Young WF, Bancos I. Cushing syndrome: uncovering Carney complex due to novel PRKAR1A mutation. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2019 Mar 21;2019:18-0150. doi: 10.1530/EDM-18-0150.
128. 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 Feb;97(2):387-90. doi: 10.1210/jc.2011-3327.
129. Stratakis CA, Carney JA, Kirschner LS, Willenberg HS, Brauer S, Ehrhart-Bornstein M, Bornstein SR. Synaptophysin immunoreactivity in primary pigmented nodular adrenocortical disease: neuroendocrine properties of tumors associated with Carney complex. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Mar;84(3):1122-8. doi: 10.1210/jcem.84.3.5549.
130. Anselmo J, Medeiros S, Carneiro V, Greene E, Levy I, Nesterova M, Lyssikatos C, Horvath A, Carney JA, Stratakis CA. 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 Feb;97(2):351-9. doi: 10.1210/jc.2011-2244.
131. Morin E, Mete O, Wasserman JD, Joshua AM, Asa SL, Ezzat S. Carney complex with adrenal cortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Feb;97(2):E202-6. doi: 10.1210/jc.2011-2321.
132. Bertherat J, Groussin L, Sandrini F, Matyakhina L, Bei T, Stergiopoulos S, Papageorgiou T, Bourdeau I, Kirschner LS, Vincent-Dejean C, Perlemoine K, Gicquel C, Bertagna X, Stratakis CA. Molecular and functional analysis of PRKAR1A and its locus (17q22-24) in sporadic adrenocortical tumors: 17q losses, somatic mutations, and protein kinase A expression and activity. *Cancer Res*. 2003 Sep 1;63(17):5308-19.

133. Vezzosi D, Tenenbaum F, Cazabat L, Tissier F, Bienvenu M, Carrasco CA, Laloi-Michelin M, Barrande G, Lefebvre H, Hiéronimus S, Tabarin A, Bertagna X, Legmann P, Vantyghem MC, Bertherat J. Hormonal, Radiological, NP-59 Scintigraphy, and Pathological Correlations in Patients With Cushing's Syndrome Due to Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease (PPNAD). *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Nov;100(11):4332-8. doi: 10.1210/jc.2015-2174.
134. Bertherat J. Carney complex (CNC). *Orphanet J Rare Dis.* 2006 Jun 6;1:21. doi: 10.1186/1750-1172-1-21.
135. Koch CA, Bornstein SR, Chrousos GP, Stratakis CA. Primäre pigmentierte noduläre adrenokortikale Dysplasie (PPNAD) im Rahmen des Carney-Komplexes als Ursache eines Cushing-Syndroms [Primary pigmented nodular adrenocortical dysplasia (PPNAD) within the scope of Carney complex as the etiology of Cushing syndrome]. *Med Klin (Munich).* 2000 Apr 15;95(4):224-30. German. doi: 10.1007/pl00002112.
136. Louiset E, Stratakis CA, Perraudin V, Griffin KJ, Libé R, Cabrol S, Fève B, Young J, Groussin L, Bertherat J, Lefebvre H. The paradoxical increase in cortisol secretion induced by dexamethasone in primary pigmented nodular adrenocortical disease involves a glucocorticoid receptor-mediated effect of dexamethasone on protein kinase A catalytic subunits. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jul;94(7):2406-13. doi: 10.1210/jc.2009-0031.
137. Stratakis CA, Sarlis N, Kirschner LS, Carney JA, Doppman JL, Nieman LK, Chrousos GP, Papanicolaou DA. Paradoxical response to dexamethasone in the diagnosis of primary pigmented nodular adrenocortical disease. *Ann Intern Med.* 1999 Oct 19;131(8):585-91. doi: 10.7326/0003-4819-131-8-199910190-00006.
138. Bourdeau I, Lacroix A, Schürch W, Caron P, Antakly T, Stratakis CA. Primary pigmented nodular adrenocortical disease: paradoxical responses of cortisol secretion to dexamethasone occur in vitro and are associated with increased expression of the glucocorticoid receptor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Aug;88(8):3931-7. doi: 10.1210/jc.2002-022001.
139. Lowe KM, Young WF Jr, Lyssikatos C, Stratakis CA, Carney JA. Cushing Syndrome in Carney Complex: Clinical, Pathologic, and Molecular Genetic Findings in the 17 Affected Mayo Clinic Patients. *Am J Surg Pathol.* 2017 Feb;41(2):171-181. doi: 10.1097/PAS.0000000000000748.
140. Campo MR, Lamacchia O, Farese A, Conserva A, Picca G, Grilli G, Cignarelli M. Mitotane and Carney Complex: ten years follow-up of a low-dose mitotane

- regimen inducing a sustained correction of hypercortisolism. *Hormones (Athens)*. 2015 Apr-Jun;14(2):300-4. doi: 10.14310/horm.2002.1514.
141. Cignarelli M, Picca G, Campo M, Margaglione M, Marino A, Logoluso F, Giorgino F. A six month mitotane course induced sustained correction of hypercortisolism in a young woman with PPNAD and Carney complex. *J Endocrinol Invest*. 2005 Jan;28(1):54-60. doi: 10.1007/BF03345530.
142. Raff SB, Carney JA, Krugman D, Doppman JL, Stratakis CA. Prolactin secretion abnormalities in patients with the "syndrome of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity and schwannomas" (Carney complex). *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000 Apr;13(4):373-9.
143. Pack SD, Kirschner LS, Pak E, Zhuang Z, Carney JA, Stratakis CA. Genetic and histologic studies of somatomammotropic pituitary tumors in patients with the "complex of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity and schwannomas" (Carney complex). *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Oct;85(10):3860-5. doi: 10.1210/jcem.85.10.6875.
144. Kirschner LS. PRKAR1A and the evolution of pituitary tumors. *Mol Cell Endocrinol*. 2010 Sep 15;326(1-2):3-7. doi: 10.1016/j.mce.2010.04.027.
145. Stergiopoulos SG, Abu-Asab MS, Tsokos M, Stratakis CA. Pituitary pathology in Carney complex patients. *Pituitary*. 2004;7(2):73-82. doi: 10.1007/s11102-005-5348-y.
146. Lonser RR, Mehta GU, Kindzelski BA, Ray-Chaudhury A, Vortmeyer AO, Dickerman R, Oldfield EH. Surgical Management of Carney Complex-Associated Pituitary Pathology. *Neurosurgery*. 2017 May 1;80(5):780-786. doi: 10.1227/NEU.0000000000001384.
147. Stratakis CA, Courcoutsakis NA, Abati A, Filie A, Doppman JL, Carney JA, Shawker T. Thyroid gland abnormalities in patients with the syndrome of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity, and schwannomas (Carney complex). *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Jul;82(7):2037-43. doi: 10.1210/jcem.82.7.4079.
148. Pringle DR, Yin Z, Lee AA, Manchanda PK, Yu L, Parlow AF, Jarjoura D, La Perle KM, Kirschner LS. Thyroid-specific ablation of the Carney complex gene, PRKAR1A, results in hyperthyroidism and follicular thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2012 May 24;19(3):435-46. doi: 10.1530/ERC-11-0306.

149. Carney JA, Lyssikatos C, Seethala RR, Lakatos P, Perez-Atayde A, Lahner H, Stratakis CA. The Spectrum of Thyroid Gland Pathology in Carney Complex: The Importance of Follicular Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2018 May;42(5):587-594. doi: 10.1097/PAS.0000000000000975.
150. Sachdev C, Gattani RG, Agrawal J. Carney Complex and Its Association With Thyroid Cancer, Molecular Pathway, and Treatment. *Cureus*. 2023 Nov 8;15(11):e48503. doi: 10.7759/cureus.48503.
151. Sandrini F, Matyakhina L, Sarlis NJ, Kirschner LS, Farmakidis C, Gimm O, Stratakis CA. Regulatory subunit type I-alpha of protein kinase A (PRKAR1A): a tumor-suppressor gene for sporadic thyroid cancer. *Genes Chromosomes Cancer*. 2002 Oct;35(2):182-92. doi: 10.1002/gcc.10112.
152. Zhang Q, Ma J, Sun W, Zhang L. COMPARISON OF DIAGNOSTIC PERFORMANCE BETWEEN THE AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY THYROID IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM AND AMERICAN THYROID ASSOCIATION GUIDELINES: A SYSTEMATIC REVIEW. *Endocr Pract*. 2020 May;26(5):552-563. doi: 10.4158/EP-2019-0237.
153. Castellana M, Castellana C, Treglia G, Giorgino F, Giovanella L, Russ G, Trimboli P. Performance of Five Ultrasound Risk Stratification Systems in Selecting Thyroid Nodules for FNA. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 May 1;105(5):dgz170. doi: 10.1210/clinem/dgz170.
154. Tappouni RR, Itri JN, McQueen TS, Lalwani N, Ou JJ. ACR TI-RADS: Pitfalls, Solutions, and Future Directions. *Radiographics*. 2019 Nov-Dec;39(7):2040-2052. doi: 10.1148/rg.2019190026.
155. Chang B, Borer JG, Tan PE, Diamond DA. Large-cell calcifying Sertoli cell tumor of the testis: case report and review of the literature. *Urology*. 1998 Sep;52(3):520-2; discussion 522-3. doi: 10.1016/s0090-4295(98)00246-5.
156. 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. *J Pediatr Surg*. 2007 Sep;42(9):E13-5. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2007.06.008.
157. Washecka R, Dresner MI, Honda SA. Testicular tumors in Carney's complex. *J Urol*. 2002 Mar;167(3):1299-302.
158. Nogales FF, Andujar M, Zuluaga A, García-Puche JL. Malignant large cell calcifying Sertoli cell tumor of the testis. *J Urol*. 1995 Jun;153(6):1935-7.

159. Crocker MK, Gourgari E, Lodish M, Stratakis CA. Use of aromatase inhibitors in large cell calcifying sertoli cell tumors: effects on gynecomastia, growth velocity, and bone age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Dec;99(12):E2673-80. doi: 10.1210/jc.2014-2530.
160. Shawker TH, Doppman JL, Choyke PL, Feuerstein IM, Nieman LK. Intratesticular masses associated with abnormally functioning adrenal glands. *J Clin Ultrasound.* 1992 Jan;20(1):51-8. doi: 10.1002/jcu.1870200110.
161. Stratakis CA, Papageorgiou T, Premkumar A, Pack S, Kirschner LS, Taymans SE, Zhuang Z, Oelkers WH, Carney JA. Ovarian lesions in Carney complex: clinical genetics and possible predisposition to malignancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Nov;85(11):4359-66. doi: 10.1210/jcem.85.11.6921.
162. Courcoutsakis NA, Chow CK, Shawker TH, Carney JA, Stratakis CA. Syndrome of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity, and schwannomas (Carney complex): breast imaging findings. *Radiology.* 1997 Oct;205(1):221-7. doi: 10.1148/radiology.205.1.9314989.
163. Stratakis CA. Carney complex: A familial lentiginosis predisposing to a variety of tumors. *Rev Endocr Metab Disord.* 2016 Sep;17(3):367-371. doi: 10.1007/s11154-016-9400-1.
164. McCarthy PM, Piehler JM, Schaff HV, Pluth JR, Orszulak TA, Vidaillet HJ Jr, Carney JA. The significance of multiple, recurrent, and "complex" cardiac myxomas. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986 Mar;91(3):389-96.
165. Robinson-White AJ, Bossis I, Hsiao HP, Nesterova M, Leitner WW, Stratakis CA. 8-Cl-adenosine inhibits proliferation and causes apoptosis in B-lymphocytes via protein kinase A-dependent and independent effects: implications for treatment of Carney complex-associated tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Oct;94(10):4061-9. doi: 10.1210/jc.2009-0759.
166. Saloustros E, Liu S, Mertz EL, Bhattacharyya N, Starost MF, Salpea P, Nesterova M, Collins M, Leikin S, Stratakis CA. Celecoxib treatment of fibrous dysplasia (FD) in a human FD cell line and FD-like lesions in mice with protein kinase A (PKA) defects. *Mol Cell Endocrinol.* 2017 Jan 5;439:165-174. doi: 10.1016/j.mce.2016.08.004.
167. Liu S, Saloustros E, Berthon A, Starost MF, Sahut-Barnola I, Salpea P, Szarek E, Faucz FR, Martinez A, Stratakis CA. Celecoxib reduces glucocorticoids in vitro and in a mouse model with adrenocortical hyperplasia. *Endocr Relat Cancer.* 2016 Jan;23(1):15-25. doi: 10.1530/ERC-15-0472.

13. Anexos

13.1 Anexo I: Permissão de reprodução da Tabela 1 e da Figura 2

OXFORD UNIVERSITY PRESS LICENSE
TERMS AND CONDITIONS

Apr 22, 2025

This Agreement between Miguel Fernando Vieira Jorge ("You") and Oxford University Press ("Oxford University Press") consists of your license details and the terms and conditions provided by Oxford University Press and Copyright Clearance Center.

License Number	6014520674744
License date	Apr 22, 2025
Licensed content publisher	Oxford University Press
Licensed content publication	European Journal of Endocrinology
Licensed content title	MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Carney complex: clinical and genetic update 20 years after the identification of the <i>CNC1 (PRKARIA)</i> gene
Licensed content author	Bouys, Lucas; Bertherat, Jérôme
Licensed content date	Mar 1, 2021
Type of Use	Thesis/Dissertation
Institution name	
Title of your work	Complexo de Carney: uma revisão narrativa
Publisher of your work	Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior
Expected publication date	Jun 2025
Permissions cost	0.00 EUR

Complexo de Carney: uma revisão narrativa

Value added tax	0.00 EUR
Total	0.00 EUR
Title of new work	Complexo de Carney: uma revisão narrativa
Institution name	Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior
Expected presentation date	Jun 2025
Portions	Table 1 and Figure 2
The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Miguel Fernando Vieira Jorge
Requestor Location	Mr. Miguel Jorge General Delivery Covilhã, 6200-506 Portugal
Publisher Tax ID	GB125506730
Billing Type	Invoice
Billing Address	Mr. Miguel Jorge General Delivery Covilhã, Portugal 6200-506
Total	0.00 EUR

Terms and Conditions

STANDARD TERMS AND CONDITIONS FOR REPRODUCTION OF MATERIAL FROM AN OXFORD UNIVERSITY PRESS JOURNAL

1. Use of the material is restricted to the type of use specified in your order details.

Complexo de Carney: uma revisão narrativa

2. This permission covers the use of the material in the **English** language in the following territory: *world*. If you have requested additional permission to translate this material, the terms and conditions of this reuse will be set out in clause 12.
3. This permission is limited to the particular use authorized in (1) above and does not allow you to sanction its use elsewhere in any other format other than specified above, nor does it apply to quotations, images, artistic works etc that have been reproduced from other sources which may be part of the material to be used.
4. No alteration, omission or addition is made to the material without our written consent. Permission **must** be re-cleared with Oxford University Press if/when you decide to reprint.
5. The following credit line appears wherever the material is used: author, title, journal, year, volume, issue number, pagination, by permission of Oxford University Press or the sponsoring society if the journal is a society journal. Where a journal is being published on behalf of a learned society, the details of that society **must** be included in the credit line.
6. For the reproduction of a full article from an Oxford University Press journal for whatever purpose, the corresponding author of the material concerned should be informed of the proposed use. Contact details for the corresponding authors of all Oxford University Press journal contact can be found alongside either the abstract or full text of the article concerned, accessible from www.oxfordjournals.org Should there be a problem clearing these rights, please contact journals.permissions@oup.com
7. If the credit line or acknowledgement in our publication indicates that any of the figures, images or photos was reproduced, drawn or modified from an earlier source it will be necessary for you to clear this permission with the original publisher as well. If this permission has not been obtained, please note that this material cannot be included in your publication/photocopies.
8. While you may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the license at the end of the licensing process for the transaction, provided that you have disclosed complete and accurate details of your proposed use, no license is finally effective unless and until full payment is received from you (either by Oxford University Press or by Copyright Clearance Center (CCC)) as provided in CCC's Billing and Payment terms and conditions. If full payment is not received on a timely basis, then any license preliminarily granted shall be deemed automatically revoked and shall be void as if never granted. Further, in the event that you breach any of these terms and conditions or any of CCC's Billing and Payment terms and conditions, the license is automatically revoked and shall be void as if never granted. Use of materials as described in a revoked license, as well as any use of the materials beyond the scope of an unrevoked license, may constitute copyright infringement and Oxford University Press reserves the right to take any and all action to protect its copyright in the materials.
9. This license is personal to you and may not be sublicensed, assigned or transferred by you to any other person without Oxford University Press's written permission.
10. Oxford University Press reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.
11. You hereby indemnify and agree to hold harmless Oxford University Press and CCC, and their respective officers, directors, employees and agents, from and against any and all claims arising out of your use of the licensed material other than as specifically authorized pursuant to this license.

Complexo de Carney: uma revisão narrativa

12. Unless otherwise specified, inclusion under a Creative Commons license or any other Open Access license allowing onward reuse is prohibited.

13. Where permission to translate has been agreed, the credit line and any copyright/disclaimer notices provided by OUP shall be included on the same page as the Material, translated into the language of the new work, except for trademark names:

Translated and reproduced by permission of Oxford University Press on behalf of the <Society Name>. Translation Disclaimer: OUP and the <Society Name> are not responsible or in any way liable for the accuracy of the translation. The Licensee is solely responsible for the translation in this publication/reprint.

14. Other Terms and Conditions:

v1.5

Questions? customercare@copyright.com.

13.2 Anexo II: Permissão de reprodução da tradução da Tabela 4 e da Tabela 5

OXFORD UNIVERSITY PRESS LICENSE
TERMS AND CONDITIONS

Apr 20, 2025

This Agreement between Miguel Fernando Vieira Jorge ("You") and Oxford University Press ("Oxford University Press") consists of your license details and the terms and conditions provided by Oxford University Press and Copyright Clearance Center.

License Number	6013160143582
License date	Apr 20, 2025
Licensed content publisher	Oxford University Press
Licensed content publication	The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism
Licensed content title	Clinical and Molecular Features of the Carney Complex: Diagnostic Criteria and Recommendations for Patient Evaluation
Licensed content author	Stratakis, Constantine A.; Kirschner, Lawrence S.
Licensed content date	Sep 1, 2001
Type of Use	Thesis/Dissertation
Institution name	
Title of your work	Complexo de Carney: uma revisão narrativa
Publisher of your work	Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior
Expected publication date	Jun 2025
Permissions cost	0.00 EUR

Complexo de Carney: uma revisão narrativa

Value added tax	0.00 EUR
Total	0.00 EUR
Title of new work	Complexo de Carney: uma revisão narrativa
Institution name	Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior
Expected presentation date	Jun 2025
Portions	Table 4 and Table 5
The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Miguel Fernando Vieira Jorge
Specific Languages	Portuguese
Requestor Location	Mr. Miguel Jorge General Delivery Covilhã, 6200-506 Portugal
Publisher Tax ID	GB125506730
Billing Type	Invoice
Billing Address	Mr. Miguel Jorge General Delivery Covilhã, Portugal 6200-506
Total	0.00 EUR
Terms and Conditions	

STANDARD TERMS AND CONDITIONS FOR REPRODUCTION OF MATERIAL FROM AN OXFORD UNIVERSITY PRESS JOURNAL

Complexo de Carney: uma revisão narrativa

1. Use of the material is restricted to the type of use specified in your order details.
2. This permission covers the use of the material in the **English** language in the following territory: *world*. If you have requested additional permission to translate this material, the terms and conditions of this reuse will be set out in clause 12.
3. This permission is limited to the particular use authorized in (1) above and does not allow you to sanction its use elsewhere in any other format other than specified above, nor does it apply to quotations, images, artistic works etc that have been reproduced from other sources which may be part of the material to be used.
4. No alteration, omission or addition is made to the material without our written consent. Permission **must** be re-cleared with Oxford University Press if/when you decide to reprint.
5. The following credit line appears wherever the material is used: author, title, journal, year, volume, issue number, pagination, by permission of Oxford University Press or the sponsoring society if the journal is a society journal. Where a journal is being published on behalf of a learned society, the details of that society **must** be included in the credit line.
6. For the reproduction of a full article from an Oxford University Press journal for whatever purpose, the corresponding author of the material concerned should be informed of the proposed use. Contact details for the corresponding authors of all Oxford University Press journal contact can be found alongside either the abstract or full text of the article concerned, accessible from www.oxfordjournals.org Should there be a problem clearing these rights, please contact journals.permissions@oup.com
7. If the credit line or acknowledgement in our publication indicates that any of the figures, images or photos was reproduced, drawn or modified from an earlier source it will be necessary for you to clear this permission with the original publisher as well. If this permission has not been obtained, please note that this material cannot be included in your publication/photocopies.
8. While you may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the license at the end of the licensing process for the transaction, provided that you have disclosed complete and accurate details of your proposed use, no license is finally effective unless and until full payment is received from you (either by Oxford University Press or by Copyright Clearance Center (CCC)) as provided in CCC's Billing and Payment terms and conditions. If full payment is not received on a timely basis, then any license preliminarily granted shall be deemed automatically revoked and shall be void as if never granted. Further, in the event that you breach any of these terms and conditions or any of CCC's Billing and Payment terms and conditions, the license is automatically revoked and shall be void as if never granted. Use of materials as described in a revoked license, as well as any use of the materials beyond the scope of an unrevoked license, may constitute copyright infringement and Oxford University Press reserves the right to take any and all action to protect its copyright in the materials.
9. This license is personal to you and may not be sublicensed, assigned or transferred by you to any other person without Oxford University Press's written permission.
10. Oxford University Press reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.
11. You hereby indemnify and agree to hold harmless Oxford University Press and CCC, and their respective officers, directors, employs and agents, from and against any and all

Complexo de Carney: uma revisão narrativa

claims arising out of your use of the licensed material other than as specifically authorized pursuant to this license.

12. Unless otherwise specified, inclusion under a Creative Commons license or any other Open Access license allowing onward reuse is prohibited.

13. Where permission to translate has been agreed, the credit line and any copyright/disclaimer notices provided by OUP shall be included on the same page as the Material, translated into the language of the new work, except for trademark names:

Translated and reproduced by permission of Oxford University Press on behalf of the <Society Name>. Translation Disclaimer: OUP and the <Society Name> are not responsible or in any way liable for the accuracy of the translation. The Licensee is solely responsible for the translation in this publication/reprint.

14. Other Terms and Conditions:

v1.5

Questions? customercare@copyright.com.



13.3 Anexo III: Permissão de reprodução da tradução da Tabela 3

OXFORD UNIVERSITY PRESS LICENSE
TERMS AND CONDITIONS

Apr 22, 2025

This Agreement between Miguel Fernando Vieira Jorge ("You") and Oxford University Press ("Oxford University Press") consists of your license details and the terms and conditions provided by Oxford University Press and Copyright Clearance Center.

License Number	6014521448708
License date	Apr 22, 2025
Licensed content publisher	Oxford University Press
Licensed content publication	European Journal of Endocrinology
Licensed content title	Carney complex: an update*
Licensed content author	Correa, Ricardo; Salpea, Paraskevi
Licensed content date	Oct 1, 2015
Type of Use	Thesis/Dissertation
Institution name	
Title of your work	Complexo de Carney: uma revisão narrativa
Publisher of your work	Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior
Expected publication date	Jun 2025
Permissions cost	0.00 EUR
Value added tax	0.00 EUR

Complexo de Carney: uma revisão narrativa

Total	0.00 EUR
Title of new work	Complexo de Carney: uma revisão narrativa
Institution name	Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior
Expected presentation date	Jun 2025
Portions	Table 3
The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Miguel Fernando Vieira Jorge
Specific Languages	Portuguese
Requestor Location	Mr. Miguel Jorge General Delivery Covilhã, 6200-506 Portugal
Publisher Tax ID	GB125506730
Billing Type	Invoice
Billing Address	Mr. Miguel Jorge General Delivery Covilhã, Portugal 6200-506
Total	0.00 EUR

Terms and Conditions

STANDARD TERMS AND CONDITIONS FOR REPRODUCTION OF MATERIAL FROM AN OXFORD UNIVERSITY PRESS JOURNAL

1. Use of the material is restricted to the type of use specified in your order details.
2. This permission covers the use of the material in the **English** language in the following territory: *world*. If you have requested additional permission to translate this material, the

Complexo de Carney: uma revisão narrativa

terms and conditions of this reuse will be set out in clause 12.

3. This permission is limited to the particular use authorized in (1) above and does not allow you to sanction its use elsewhere in any other format other than specified above, nor does it apply to quotations, images, artistic works etc that have been reproduced from other sources which may be part of the material to be used.

4. No alteration, omission or addition is made to the material without our written consent. Permission **must** be re-cleared with Oxford University Press if/when you decide to reprint.

5. The following credit line appears wherever the material is used: author, title, journal, year, volume, issue number, pagination, by permission of Oxford University Press or the sponsoring society if the journal is a society journal. Where a journal is being published on behalf of a learned society, the details of that society **must** be included in the credit line.

6. For the reproduction of a full article from an Oxford University Press journal for whatever purpose, the corresponding author of the material concerned should be informed of the proposed use. Contact details for the corresponding authors of all Oxford University Press journal contact can be found alongside either the abstract or full text of the article concerned, accessible from www.oxfordjournals.org Should there be a problem clearing these rights, please contact journals.permissions@oup.com

7. If the credit line or acknowledgement in our publication indicates that any of the figures, images or photos was reproduced, drawn or modified from an earlier source it will be necessary for you to clear this permission with the original publisher as well. If this permission has not been obtained, please note that this material cannot be included in your publication/photocopies.

8. While you may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the license at the end of the licensing process for the transaction, provided that you have disclosed complete and accurate details of your proposed use, no license is finally effective unless and until full payment is received from you (either by Oxford University Press or by Copyright Clearance Center (CCC)) as provided in CCC's Billing and Payment terms and conditions. If full payment is not received on a timely basis, then any license preliminarily granted shall be deemed automatically revoked and shall be void as if never granted. Further, in the event that you breach any of these terms and conditions or any of CCC's Billing and Payment terms and conditions, the license is automatically revoked and shall be void as if never granted. Use of materials as described in a revoked license, as well as any use of the materials beyond the scope of an unrevoked license, may constitute copyright infringement and Oxford University Press reserves the right to take any and all action to protect its copyright in the materials.

9. This license is personal to you and may not be sublicensed, assigned or transferred by you to any other person without Oxford University Press's written permission.

10. Oxford University Press reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.

11. You hereby indemnify and agree to hold harmless Oxford University Press and CCC, and their respective officers, directors, employees and agents, from and against any and all claims arising out of your use of the licensed material other than as specifically authorized pursuant to this license.

12. Unless otherwise specified, inclusion under a Creative Commons license or any other Open Access license allowing onward reuse is prohibited.

Complexo de Carney: uma revisão narrativa

13. Where permission to translate has been agreed, the credit line and any copyright/disclaimer notices provided by OUP shall be included on the same page as the Material, translated into the language of the new work, except for trademark names:

Translated and reproduced by permission of Oxford University Press on behalf of the <Society Name>. Translation Disclaimer: OUP and the <Society Name> are not responsible or in any way liable for the accuracy of the translation. The Licensee is solely responsible for the translation in this publication/reprint.

14. Other Terms and Conditions:

v1.5

Questions? customercare@copyright.com.
