

CASOS CLÍNICOS

Complejo de Carney. Presentación de un caso con endometriosis ovárica y diabetes

Resumen.—El complejo de Carney, descrito en 1985, es un síndrome de lentiginosis y neoplasia múltiple que se hereda de forma autosómica dominante en la mitad de los pacientes, apareciendo de forma esporádica en el resto de los casos conocidos. Los individuos afectados presentan alteraciones pigmentarias mucocutáneas (léntigos múltiples, manchas café con leche, nevos azules y otras lesiones pigmentadas) junto a una variedad de tumores endocrinos y no endocrinos (adenoma pituitario productor de hormona de crecimiento, tumores testiculares de células de Sertoli y de Leydig, enfermedad adrenocortical nodular pigmentada primaria, mixomas cutáneos, cardíacos, mamarios y de otras localizaciones y schwannoma melanótico psamomatoso). Existen otras alteraciones frecuentemente asociadas al síndrome que no se consideran componentes esenciales del mismo, como las alteraciones tumorales del tracto genital femenino y la patología de la glándula tiroidea.

Exponemos el caso de una paciente de 38 años con lentiginosis, mixoma cardíaco recidivante y multicavitario y alteraciones endocrinas esenciales (complejo de Carney) que además presentaba endometriosis ovárica y diabetes mellitus no insulín dependiente.

Palabras clave: Complejo de Carney. Mixomas. Lentiginosis. Endometriosis ovárica. Diabetes.

ANTONIO GONZÁLEZ RUIZ
ALBERTO MIRANDA ROMERO
ANA ISABEL BERNAL RUIZ
HENAR ARAGONESES FRAILE
ANGEL LUIS FERNÁNDEZ GONZÁLEZ*
CONCEPCIÓN CUADRADO VALLÉS
ELISA SAMANIEGO PUENTE
CLAUDIO MIGUEL GARCÍA MUÑOZ
Servicios Dermatología y * Cirugía Cardíaca.
Hospital Universitario. Valladolid.

Correspondencia:

ANTONIO GONZÁLEZ RUIZ. Mariano de los Cobos, 13, bajo izquierda. 47014 Valladolid.

Aceptado el 17 de mayo de 1999.

INTRODUCCIÓN

En 1957, Lamy y cols. (1) describieron por primera vez la asociación entre pigmentaciones cutáneas y enfermedad cardíaca. Desde entonces múltiples alteraciones cardíacas han sido descritas en asociación con lentiginosis cutáneas. En 1973, Rees y cols. (2) reseñaron por primera vez la asociación entre lentiginosis y mixoma cardíaco. Esta asociación ha sido observada posteriormente con cierta frecuencia utilizándose diversas nomenclaturas para designarla, tales como los acrónimos NAME (3) y LAMB (4) o la denominación de lentiginosis cutánea con mixomas atriales (5).

Carney describió en 1985 (6) un nuevo síndrome de lentiginosis y mixomas, que se conoce como com-

plejo de Carney. Actualmente es considerado como un síndrome de lentiginosis y neoplasia múltiple que afecta (además de otros órganos y sistemas) a glándulas endocrinas múltiples (adrenal, testicular, hipofisaria), con una tendencia característica a la afectación multicéntrica (corazón, mama, piel) y bilateral en órganos pares (glándulas adrenales y testículos) y que se transmite de forma autosómica dominante en la mitad de los casos conocidos, apareciendo esporádicamente en el resto (6-9). Hoy día se acepta que los síndromes NAME y LAMB (3, 4) son variantes o formas parciales del complejo de Carney.

Presentamos a continuación el que, según nuestros informes, sería el primer caso descrito en nuestro país de complejo de Carney.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Enferma de 38 años que en 1987 fue intervenida quirúrgicamente de resección de un tumor cardíaco intracavitario izquierdo cuyo estudio histopatológico confirmó el diagnóstico clínico de sospecha de mixoma auricular. En 1992 se detectó una recidiva de esta tumoración endocavitaria que fue resecada quirúrgicamente en 1993 con informe histopatológico de mixoma.

En 1995 la paciente fue sometida a quistectomía ovárica bilateral con resultados histopatológicos de quiste folicular en ovario izquierdo y quiste endometriósico en ovario derecho, por lo que realizó durante 6 meses tratamiento de la endometriosis con triptorelina. En 1996 fue diagnosticada de diabetes mellitus no insulín dependiente. En febrero de 1997 padeció un episodio de poliartritis aguda de ambas manos que fue estudiado por su reumatólogo, quedando sin filiación definitiva.

Entre los antecedentes familiares de interés destacamos que su padre, fallecido en 1960 a la edad de 36 años debido a un cuadro de insuficiencia cardíaca congestiva, padeció desde su juventud un «soplo cardíaco», registrándose a lo largo de su vida al menos dos episodios de pérdida súbita de conocimiento y varios de crisis de palpitaciones. Su madre vive con 73 años padeciendo broncopatía crónica y tiene una hermana de 40 años sana. Tiene tres tíos y ocho primos paternos sanos. No existen antecedentes familiares de alteraciones cutáneas de interés.

En octubre de 1997 se detectó una nueva recidiva de tumoración atrial izquierda y la aparición de una masa tumoral en aurícula derecha que fueron resecadas en enero de 1998 con resultado histopatológico de mixomas auriculares. Durante este ingreso hospitalario se nos consultó al Servicio de Dermatología por la presencia de unas manchas cutáneas que, según la paciente, «tiene desde que recuerda» localizadas en



FIG. 1.—Múltiples lesiones pigmentadas cutáneas (léntigos simples) en zonas perioculares.



FIG. 2.—Léntigos simples peribucales ocupando alguno la semimucosa oral.

cara, manos, pies y muslo izquierdo. En la exploración dermatológica observamos múltiples lesiones pigmentadas de pequeño tamaño (varios mm) y de coloración marrón, marrón oscura o negruzca, redondeadas, dentadas o irregulares, netamente delimitadas y no sobreelevadas situadas en cara, fundamentalmente en zonas perioculares y peribucales, ocupando alguna la semimucosa labial (Figs. 1 y 2). También se observó una lesión similar pigmentada marrón en la zona anterosuperior del muslo izquierdo de forma ovalada con un eje mayor de 1 cm y superficie lisa, así como otras lesiones similares en pulpejo de primer dedo de mano izquierda, plantas de pies y zona plantar de primero y tercer dedos del pie izquierdo (Fig. 3) y pri-

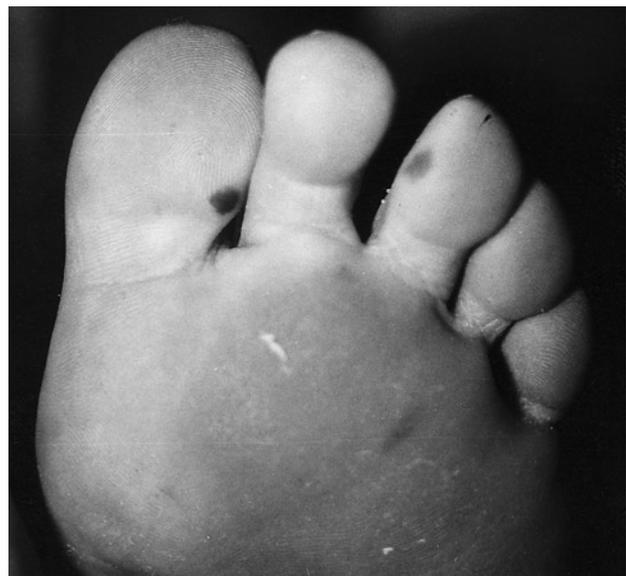


FIG. 3.—Léntigos simples en planta, primero y tercer dedos de pie izquierdo.



FIG. 4.—Masa pedunculada esferiforme en el introito del conducto auditivo externo derecho.

mero y quinto dedos del pie derecho. Observamos una masa pedunculada, del mismo color de la piel adyacente, de unos 4-5 mm de diámetro, esferiforme, con tacto gomoso-duro, localizada en la entrada al conducto auditivo externo derecho (Fig. 4). La exploración cutánea y/o mucosa de cavidad oral, mamas y genitales fue normal.

En el estudio de laboratorio resultaron un hemograma, análisis sistemático de orina y bioquímica hemática normales excepto una hiperglucemia en ayunas de 163 mg/dl.

La cuantificación de los marcadores tumorales Ca 15,3, Ca 19,9 y AFP fue normal.

Las determinaciones hormonales de T3 total, T3 libre, T4 total, T4 libre y TSH fueron normales. El estudio del ritmo de ACTH a las 9 h a.m., y 13 h y del cortisol a las 9 h a.m., 13 y 21 h resultó normal. También fue normal la cuantificación de FSH basal, LH basal, estradiol, testosterona total, progesterona y prolactina basal.

Se observó un aumento hemático de hormona de crecimiento basal (HGH basal) con niveles de 12,41 mg/ml (valores de referencia normal: 0,00-10,00), con una cantidad de somatomedina-C (IGF-1) de 450 ng/ml (valores de referencia desde 25 a 39 años: 114-492).

Se realizó un estudio morfológico de las glándulas endocrinas. Tanto la TAC abdominal como la RMN to-

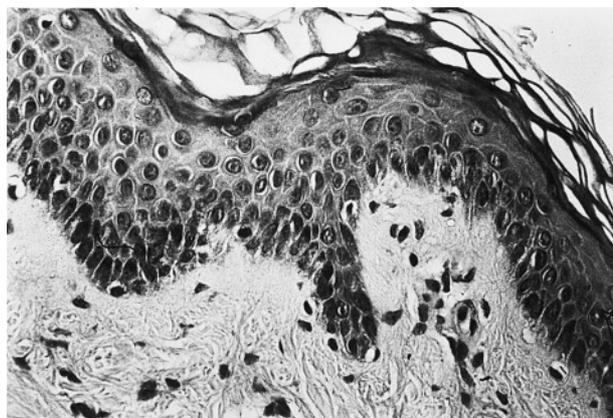


FIG. 5.—Corte histológico correspondiente a una lesión pigmentada cutánea mostrando numerosos melanocitos en la capa basal epidérmica con una cresta interpapilar ligeramente elongada.

racoabdominal y la RMN cerebral se informaron como dentro de la normalidad. En la ecografía tiroidea se observó un discreto bocio a expensas de ambos lóbulos, dos imágenes quísticas en lóbulo derecho y una imagen compatible con una zona de hiperplasia foliular en el polo inferior del lóbulo izquierdo.

Realizamos estudio histológico de una lesión pigmentada cutánea observando en el microscopio óptico y con tinción de hematoxilina-eosina una hiperplasia de células melanocíticas en la capa basal epidérmica con alguna cresta interpapilar ligeramente elongada (Fig. 5). Con tinción inmunohistoquímica de la proteína S-100 observamos que se trataba de melanocitos que ocupaban prácticamente la totalidad de la capa basal. Estos hallazgos histopatológicos son característicos de un lentigo simple.

Se le propuso a la paciente la exéresis de la lesión pedunculada situada en el introito del conducto auditivo externo, negándose en varias ocasiones a ello, por lo que no poseemos un diagnóstico histopatológico de la misma.

La paciente en la actualidad se encuentra cardiológicamente asintomática. En una nueva ecografía genital, realizada en julio de 1998, presentaba una formación dependiente de anejo izquierdo, tabicada y con algún eco en su interior, compatible con endometriosis.

DISCUSIÓN

Nuestra paciente ha presentado: a) lentigos múltiples cutáneos; b) mixomas atriales recidivantes y bicavitarios; c) elevación de los niveles hemáticos de hormona de crecimiento sin imágenes patológicas en hipófisis, lo que sugiere un microadenoma hipersecretor hipofisario; d) alteraciones tiroideas consistentes en discreto bocio, dos quistes en lóbulo derecho y

una zona de hiperplasia folicular en lóbulo izquierdo; e) endometriosis ovárica y quiste folicular ovárico; f) diabetes mellitus no insulín dependiente, y g) un episodio no filiado de artritis bilateral de manos. Además presenta una lesión característicamente localizada en la entrada del conducto auditivo externo (9, 10) clínicamente sospechosa de mixoma cutáneo. Hemos de puntualizar el hecho de que su padre presentó a lo largo de su vida una historia clínica sugestiva, aunque no demostrada, de mixoma cardíaco.

Desde la observación de Rees y cols. (2) en 1973 la combinación de lentiginosis y mixomas cardíacos ha sido informada con cierta frecuencia, describiendo en 1980 Atherton y cols. (3) el segundo caso de esta asociación en un joven varón de 10 años, con historia familiar de lesiones pigmentadas cutáneas, en el que describieron Nevos (azules y congénitos) y léntigos, mixoma Atrial bilateral, neurofibromas Mixoides subcutáneos y Efélides, inventando el acrónimo NAME para la denominación de este cuadro sindrómico. En 1984, Rhodes y cols. (4) informaron un tercer caso, similar a los previos, en una paciente de 13 años de edad proponiendo el acrónimo LAMB para la designación de este síndrome compuesto por Léntigos mucocutáneos, mixoma Atrial, Mixoma mucocutáneo y múltiples nevos azules (Blue nevi).

El mismo año se describió una rara enfermedad adrenal bilateral, causante de síndrome de Cushing, a la que se denominó enfermedad adrenocortical nodular primaria pigmentada (11). Un año después, Carney y cols. (6) reseñaron la relación patogénica entre este tipo de alteración adrenal, mixomas cardíacos, manchas pigmentadas de la piel, mixomas cutáneos y otros tumores mixoides, constituyendo un nuevo síndrome clínico al que denominaron el complejo de mi-

TABLA I: COMPONENTES TÍPICOS DEL COMPLEJO DE CARNEY

1. Lesiones cutáneas pigmentadas (léntigos, nevos azules).
2. Lesiones cutáneas mixomatosas.
3. Mixomas cardíacos*.
4. Enfermedad adrenocortical primaria nodular pigmentada (potencialmente productora de síndrome de Cushing).
5. Afectación mamaria (fibroadenoma, ginecomastia en varones).
6. Tumores testiculares (tumor calcificado de las células de Sertoli o de Leydig).
7. Adenoma pituitario productor de HGH.
8. Schwannoma melanótico psamomatoso**.
9. Fibroadenoma mixoide de la mama**.
10. Adenoma ductal de mama**.

* Que se diferencian del mixoma no familiar en aparecer en pacientes más jóvenes, tener tendencia a la recidiva, ser frecuentemente multicéntrico y multicavitario. ** Componentes identificados con posterioridad al trabajo original de Carney.

TABLA I: COMPONENTES NO ESENCIALES DEL COMPLEJO DE CARNEY

1. Patología ovárica (quistes, teratoma quístico benigno).
2. Leiomioma uterino mixoide.
3. Tumor pigmentado neuroectodérmico calcificante.
4. Neuroma del acústico.
5. Enfermedad del tiroides (hiperplasia folicular, quistes, carcinoma).

xomas, pigmentaciones moteadas y sobreactividad endocrina y al que J. Bain en 1986 (12) denominó complejo de Carney.

En la **tabla I** se recogen los componentes típicos del síndrome descritos en el trabajo original (6) más otros componentes esenciales posteriormente incorporados al mismo (13-16). Reseñamos (tabla I) que los mixomas cardíacos que se presentan en el complejo de Carney cumplen características distintivas del mixoma cardíaco no familiar (17). Estos pacientes también presentan, en menor proporción, una serie de alteraciones, no esencialmente constituyentes del síndrome, que se exponen en la **tabla II**, de entre estas, la enfermedad del tiroides (7, 18) parece candidata a integrarse como parte esencial del mismo (19).

Debido al componente hereditario del cuadro (6-19) es necesario recomendar a los familiares en primer grado de pacientes que se sometan anualmente a examen de piel, ecocardiografía, palpación testicular y estudio funcional de adrenales (20).

Para realizar un diagnóstico de presunción de complejo de Carney se precisa la presencia de dos de los componentes típicos del mismo y un diagnóstico definitivo se garantiza si están presentes tres o más de ellos (6). Nuestra paciente cumple los criterios adecuados para ser diagnosticada de complejo de Carney.

Aportamos, pues, un nuevo caso de este síndrome en una paciente joven con la presencia típica de léntigos, mixomas cardíacos recidivantes y multicavitarios y alteración endocrinológica con hiperproducción de hormona del crecimiento. Nuestra paciente también presentaba asociación de diabetes mellitus no insulín dependiente y endometriosis ovárica.

Puntualizamos que en el complejo de Carney han sido descritas previamente alteraciones del tracto genital femenino de tipo tumoral (6, 21), pero no ha sido comunicada la presencia de endometriosis, por lo que habrá que observar futuros casos de este complejo síndrome para valorar el significado de esta nueva asociación patológica en el contexto sindrómico.

Abstract.—Carney complex, described in 1985, consists of multiple neoplasia and lentiginosis, is inherited in an autosomal dominant manner in half

of the reported cases occurring sporadically in the remaining patients. Affected patients present spotty pigmentations on the skin and mucosae (lentiginos, cafe-au-lait spots, blue nevi and other pigmented lesions) as well as a variety of nonendocrine and endocrine tumors (GH-producing pituitary adenoma, testicular Sertoli and Leydig cell tumors, primary pigmented nodular adrenocortical disease, myxomas of the skin, heart, breast and other sites, and psammomatous melanotic schwannoma). There also exist some other disorders frequently associated to this syndrome, although they are not core components of it; among them, female genitalia and thyroid gland disorders.

We report the case of a 38-year-old woman with lentiginosis, multicentric and recurrent cardiac myxoma, and essential endocrine disorders (Carney complex) who also presents non-insulin dependent diabetes mellitus and ovarian endometriosis.

González Ruiz A, Miranda Romero A, Bernal Ruiz AI, Aragoneses Fraile H, Fernández González AL, Cuadrado Vallés C, Samaniego Puente E, García Muñoz C. Carney complex. Report of a case with ovarian endometriosis and diabetes. Actas Dermosifiliograf 1999;90:503-507.

Key words: Carney complex. Myxomas. Lentiginosis. Ovarian endometriosis. Diabetes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lamy M, y cols. Genetic and nongenetic factors in the etiology of congenital heart disease. *Amer J Hum Genet* 1957;9:17-41.
2. Rees JR, Ross FGM, Keen G. Lentiginosis and left atrial myxoma. *Br Heart J* 1973;35:874-6.
3. Atherton JA, Pitcher DW, Wells RS, MacDonald DM. Asyn-drome of various cutaneous pigmented lesions, myxoid neu-rofibromata and atrial myxoma: the NAME syndrome. *Br J Dermatol* 1980;103:421-30.
4. Rhodes AR, Silverman RA, Harrist TJ, Perez-Atayde AR. Mu-cocutaneous lentiginos, cardiomucocutaneous myxomas, and multiple blue nevi: the LAMB syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:72-82.
5. Reed OM, Mellette JR, Fitzpatrick JE. Cutaneous lentigino-sis with atrial myxomas. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:398-402.
6. Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, Shenoy BV, Go VLW. The complex of myxomas, spotty pigmentation and endo-crine overactivity. Baltimore: Medicine, 1985;64:270-83.
7. Carney JA, Young WF. Primary pigmented nodular adreno-cortical disease and its associated conditions. *Endocrinolo-gy* 1992;2:6-21.
8. Stratakis CA, Pras E, Tsigos C, y cols. Genetics of Carney complex: parent of origin effects and putative non-Mende-lian features in an autosomal dominant disorder; absence of common defects of the ACTH receptor and RET genes. *Pediatr Res* 1992;37(suppl):99A.
9. Carney JA. The Carney complex (myxomas, spotty pig-mentation, endocrine overactivity, and schwannomas). *Der-matol Clin* 1995;13:19-26.
10. Carney JA, Headington JT, Su WPD. Cutaneous myxomas. A major component of the complex of myxomas, spotty pig-mentation, and endocrine overactivity. *Arch Dermatol* 1986;122:790-8.
11. Shenoy BV, Carpenter PC, Carney JA. Bilateral primary pig-mented nodular adrenocortical disease. Rare cause of the Cushing syndrome. *Am J Surg Pathol* 1984;8(5):335-44.
12. Bain J. Carney complex. *Clin Proc* 1986;61:508.
13. Carney JA. Psammomatous melanotic schwannoma. A dis-tintive, heritable tumor with special associations, including cardiac myxoma and the Cushing syndrome. *Am J Surg Pa-thol* 1990;14:206-22.
14. Carney JA, Toorkey BC. Myxoid fibroadenoma and allied conditions (myxomatosis) of the breast: a heritable disor-der with special associations including cardiac and cuta-neous myxomas. *Am J Surg Pathol* 1991;15:713-21.
15. Carney JA, Stratakis CA. Ductal adenoma of the breast and Carney complex. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1154-5.
16. Courcoutsakis NA, Chow CK, Shawker TH, Carney JA, Stra-takis CA. Syndrome of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity, and schwannomas (Carney complex): breast imaging findings. *Radiology* 1997;205(1):221-7.
17. Carney JA. Differences between nonfamilial and familial cardiac myxoma. *Am J Surg Pathol* 1985;9:53-5.
18. Stratakis CA, Courcoutsakis NA, Abati A, Filie A, Dopp-man JL, Carney JA, Shawker T. Thyroid gland abnormali-ties in patients with the syndrome of spotty skin pigmen-tation, myxomas, endocrine overactivity, and schwano-mas (Carney complex). *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(7):2037-43.
19. Piper SN, Maleck WH, Triem JG, Isgro F, Kaufmann V, Sag-gau W. Myxoma complex associated with transient hy-perthyroidism: are diseases of the thyroid part of the com-plex? *Thorac Cardiovasc Surg* 1997;45(5):245-7.
20. Carney JA, Hruska LS, Beauchamp GD, Gordon H. Dominant inheritance of the complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Clin Proc* 1986;61:165-72.
21. Clement PB, Young RH, Scully RE. Clinical syndromes as-sociated with tumors of the female genital tract. *Semin Diagn Pathol* 1991;8(4):204-33.