

COMPLEXO DE CARNEY: UM RELATO DE CASO

CARNEY COMPLEX: A CASE REPORT

Flávia F. Marçal¹; Carla S. C. Figueiredo²

RESUMO

Introdução: O Complexo de Carney é uma síndrome neoplásica de caráter endócrino, de múltipla apresentação e raridade. Se manifesta com mixomas cardíacos e cutâneos, neoplasia testicular, doença nodular adrenocortical pigmentada primária, acromegalia, neoplasia de tireóide, alteração de pigmentação cutânea e mucosa, adenomas hipofisários funcionantes e cistos ovarianos. Possui herança autossômica dominante e pode se apresentar de forma esporádica ou na maioria dos casos afetar mais de um membro de uma mesma família. **Objetivos:** Esclarecer a respeito do Complexo de Carney, apresentando os principais achados e manifestações clínicas. **Métodos:** Análise de prontuário e exames e coleta artigos em base de dados SciELO, LILACS e Pubmed. **Descrição do caso:** Apresento o caso de um paciente de 14 anos, do sexo masculino, com mixoma cardíaco, hipercortisolismo ACTH independente e microcalcificações testiculares que foi diagnosticado com o Complexo de Carney. **Discussão:** O trabalho busca associar os dados coletados e exames realizados no período de internação do paciente com o diagnóstico final de Complexo de Carney, evidenciando sua importância como hipótese diagnóstica em quadros que se assemelham a esse. **Conclusão:** O complexo de Carney ainda é uma afecção pouco estudada e conhecida, mas que deve ser aventada quando houver suspeita diante da associação dos achados descritos neste trabalho.

Palavras-chave: Complexo de Carney; Mixoma cardíaco; Neoplasia endócrina múltipla; Mixoma.

ABSTRACT

Introduction: The Carney Complex is a neoplastic syndrome with an endocrine character, multiple presentation and rarity. It manifests with cardiac and cutaneous myxomas, testicular neoplasia, primary pigmented adrenocortical nodular disease, acromegaly, thyroid neoplasm, altered cutaneous and mucous pigmentation, functioning pituitary adenomas and ovarian cysts. It has an autosomal dominant inheritance and may occur sporadically or in most cases affect more than one member of the same family. **Objectives:** To clarify about the Carney Complex, presenting the main findings and clinical manifestations. **Methods:** Analysis of medical records and exams and collection of articles in SciELO, LILACS and Pubmed databases. **Case Description:** I present the case of a 14-year-old male patient, with cardiac myxoma, independent ACTH hypercortisolism and testicular microcalcifications that was diagnosed with the Carney complex. **Discussion:** The study seeks to associate the collected data and exams performed during the patient's hospitalization period with the final diagnosis of Carney's Complex, evidencing its importance as a diagnostic hypothesis in pictures that resemble this one. **Conclusion:** The Carney complex is still a condition little studied and known, but it should be suggested when there is suspicion of the association of the findings described in this study.

Keywords: Carney complex; Cardiac myxoma; Multiple endocrine neoplasia; myxoma.

1 Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra Dos Órgãos - UNIFESO.

2 Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário Serra Dos Órgãos - UNIFESO.

INTRODUÇÃO

A necessidade de compreender o corpo humano e suas manifestações faz com que o homem procure cada vez mais se aprimorar e ampliar seu conhecimento sobre medicina. O avanço nessa área até os dias atuais permite que várias doenças sejam diagnosticadas ou descobertas com o objetivo principal de oferecer tratamento e suporte adequado para aqueles que são acometidos. A curiosidade move o pensamento humano, e permite fazer observações e associações que possibilitam desvendar patologias nunca antes aventadas ou indagadas. Em 1985, pela primeira vez, J. A. Carney descreveu o Complexo de Carney, a partir da observação de semelhança entre quadros de pacientes que tinham em comum a manifestação de patologias diferentes e que não se relacionavam¹. Nesse contexto foi desenvolvido um estudo que abrangia o complexo de mixomas, pigmentação irregular e hiperatividade endócrina, e este deu início a uma série de pesquisas e relatos de casos que abordavam o assunto para melhor compreensão e aprofundamento sobre o tema.

OBJETIVOS

Relatar e esclarecer o caso de um paciente diagnosticado com Complexo de Carney, apresentando os principais achados e manifestações clínicas encontrados.

MÉTODOS

Este trabalho contém informações que foram obtidas por meio da análise de prontuário e exames no hospital onde o paciente foi internado, registro fotográfico dos métodos diagnósticos, aos quais o paciente foi submetido e coleta de artigos nas bases de dados SciELO, LILACS e PubMed. Os descritores utilizados no desenvolvimento do trabalho foram Complexo de Carney; Mixoma cardíaco; Neoplasia endócrina múltipla e Mixoma. Foram achados 6.277 artigos que com aplicação dos filtros selecionando artigos somente em inglês e Português, em seres humanos, relatos de caso e publicados nos últimos 10 anos restaram 16 artigos.

O termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado pela mãe do paciente, já que o mesmo é menor de idade e submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Unifeso.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 14 anos, pardo, solteiro, natural de Seropédica-Rj, estudante, relata cefaleia desde os cinco anos de idade, fazendo uso de analgésicos sem acompanhamento médico. Em 2016 apresentou quadro de desorientação, confusão mental e alucinações auditivas, iniciando acompanhamento com neurologista que lhe prescreveu Risperidona e Clomipramina.

Em 2017 relatou piora da cefaleia associada à dor occipital, aumento da pressão arterial, cansaço (aos médios e grandes esforços), dor no peito e desorientação; quando foi encaminhado para o serviço de cardiologia pediátrica para investigação dos sintomas. Foi submetido a um exame de Ecocardiograma color doppler, que mostrava imagem de uma massa aderida a folheto anterior de valva mitral de aspecto arredondada e superfície irregular (Imagem 1).

Imagem 1:

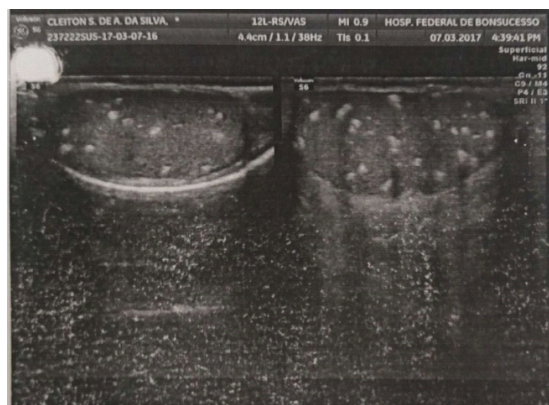


Durante a investigação diagnóstica a mãe relatava história familiar de HAS, DM, IAM, neoplasia gástrica e mixoma atrial em avó materna e nela mesma diagnosticado há 2 anos. Também observou que o filho vem aumentando consideravelmente o peso e apresentado atraso do desenvolvimento intelectual

Ao exame físico o paciente encontrava-se lúcido e orientado no tempo e espaço, em bom estado geral, hidratado, corado, anictérico e eupneico. Apresentava hipertricose em tronco e face, acne facial, Acanthosis nigricans cervical e axilar, giba, lipomastia, mácula acastanhada/azulada arredondada em mucosa jugal inferior esquerda, xerodermia, estrias brancas abdominais, exoftalmia. Genitália Tanner G4P4. Altura 1,51m e peso de 70,4 Kg. Palpação da glândula tireóidea sem alterações. Aparelho cardiovascular com ritmo cardíaco regular, em dois tempos, bulhas normofonéticas com sopro sistólico (2+/6+), pressão arterial 130x70 mmHg, frequência cardíaca 92 bpm, frequência respiratória 15 irpm. Aparelho respiratório, abdome e membros inferiores sem alterações.

O paciente foi internado e diante desses achados foi solicitado um Eletrocardiograma que evidenciou alteração de repolarização ventricular, e um novo Ecocardiograma que descrevia imagem de tumor em átrio esquerdo com forma e densidade irregular, ampla mobilidade, aderida a base do folheto anterior da valva mitral. Fluxo ao Doppler composto por dois jatos, na via de entrada de ventrículo esquerdo, contornando a massa. Dupla lesão valvar mitral leve. Massa medindo: 3x3cm e concluiu-se que o tumor cardíaco era sugestivo de mixoma no átrio esquerdo. A investigação prosseguiu-se com solicitação de fundoscopia ocular que mostrava retinopatia hipertensiva grau II. Para a elucidação do diagnóstico também foi solicitado uma Tomografia Computadorizada de abdome que apresentava espessamento nodular em adrenais bilateral e mais acentuada a direita; Ultrassonografia testicular com microcalcificações difusas e bilaterais (Imagem 2) e a Telerradiografia de tórax com aumento da área cardíaca pelo índice cardio – torácico e áreas de atelectasia em base pulmonar direita. Ultrassonografia de tireoide sem alterações. Doppler de artérias renais sem evidências de estenose de artérias renais ou outras alterações. Doppler de carótidas e vertebrais sem alterações. Tomografia Computadorizada de crânio sem alterações.

Imagem 2:



Os exames laboratoriais evidenciaram hipercortisolismo, sendo realizado o teste de supressão com dexametasona que indicou hipercortisolismo ACTH independente.

Diante do quadro apresentado e da associação dos achados foi realizado o diagnóstico de Complexo de Carney (Mixoma atrial + Microcalcificações testicular). Ao final do acompanhamento no período de internação também foi documentado transtorno psicótico, obesidade e Síndrome de Cushing. O paciente foi submetido a uma cirurgia de ressecção do mixoma cardíaco e é acompanhado pelo serviço de cardiologia e endocrinologia pediátrica com planejamento de adrenalectomia bilateral para tratamento do hipercortisolismo ACTH independente.

DISCUSSÃO

O Complexo de Carney, descrito pela primeira vez em 1985, é um tipo de neoplasia endócrina múltipla familiar e possui herança autossômica dominante. Apresenta acometimento raro e se manifesta através de mixomas cardíacos e cutâneos, neoplasia testicular, doença nodular adrenocortical pigmentada primária, acromegalia, neoplasia de tireóide, alteração de pigmentação cutânea e mucosa, adenomas hipofisários funcionantes e cistos ovarianos². Já foram relatados cerca de 500 casos, e sabe-se que a síndrome é desencadeada por mutações no gene *PRKAR1A* nos cromossomos 2p16 e 17q22-24, que originam uma subunidade com função praticamente nula, o que aumenta a sinalização intracelular da proteína quinase A e leva à hiperatividade endócrina e formação de tumores, uma vez que o gene *PRKAR1A* age como supressor tumoral². No entanto, acredita-se que existam outros mecanismos que atuam nessa síndrome, mas que ainda são desconhecidos e necessitam de estudo³. Sua distribuição é equivalente entre os sexos, sendo um pouco mais comum em mulheres e a idade média do diagnóstico é feita na puberdade/juventude⁴.

Anteriormente era referido como síndromes com mixomas cardíacos como “LAMB” ou “NAME”, onde no inglês as iniciais descritas se referiam a patologia encontrada (*LAMB* – *lentiginosis, auricular myxoma, mucocutaneous myxomas, blue nevi*; e *NAME* – *nevi, atrial myxoma, mucinosis of the skin, endocrine overactivity*)⁵. O termo PPNAD (*primary pigmented nodular adrenal disease*) também foi usado para qualificar essa nova doença, mas observou-se que outros tumores e manifestações estavam relacionados a essa manifestação endócrina⁶.

O diagnóstico baseia-se na presença de critérios estabelecidos em 2001, por Stratakis et al.⁷, que é composto por critérios maiores e suplementares. Para ser diagnosticado com o Complexo, o paciente deve apresentar 2 dos critérios maiores ou 1 dos critérios maiores associado a 1 dos suplementares⁸ (Tabela 1).

Tabela 1: Critérios diagnósticos para o Complexo de Carney

Critérios Maiores
Pigmentação cutânea com distribuição típica (lábio, conjuntiva, mucosa vaginal e peniana)
Mixomas (cutâneo e mucosa)
Mixoma cardíaco
Mixomatose mamária ou imagem na ressonância magnética sugestiva do diagnóstico
Doença nodular adrenocortical pigmentada primária
Acromegalia – adenoma produtor de GH
Tumor de grandes células calcificadas de Sertoli ou calcificações características no ultrassom testicular
Neoplasia de tireoide ou múltiplos nódulos hipoeoicos ao ultrassom
Schawanomoma melanocítico
Nevos azuis múltiplos
Adenoma mamário ductal (múltiplo)
Osteocondromixoma
Critérios Elaborados
Parente de primeiro grau afetado
Mutação inativadora do gene da PRKAR1a

Fonte: Gonçalves FT, et al⁷

Ainda existem algumas manifestações que apesar de não entrarem como critérios diagnósticos podem estar associados ou sugerir a presença do Complexo de Carney⁵ (Tabela 2).

Tabela 2: Manifestações que podem estar associados ao diagnóstico de Complexo de Carney

Lentigos solares
Manchas café-com-leite
IGF-1 elevado. TTGo anormal ou resposta paradoxal do GH durante teste do TRH na ausência de acromegalia clínica
Cardiomiopatia
Fístula pilonidal
História familiar de síndrome de Cushing, acromegalia ou morte súbita
Múltiplos lipomas, <i>skin tags</i> ou outras lesões de pele
Pólipos colônicos, usualmente em associação com acromegalia
Hiperprolactinemia, usualmente leve e quase sempre associada à acromegalia clínica ou subclínica
Nódulo tireóideo único em paciente jovem ou múltiplos em paciente idoso detectados por USG
História familiar de carcinoma de cólon, tireóide, pâncreas e ovário; tumores malignos ou benignos múltiplos

Fonte: Amano J, et al⁵

As manifestações descritas e elencadas como critérios diagnósticos se apresentam de formas variadas e associadas umas as outras de diversas maneiras, como observado em alguns relatos de casos, mas estas apresentam prevalência em relação à ocorrência quando comparadas umas as outras. A presença de lentiginose é a manifestação mais comum, seguida de outras que também aparecem com maior frequência como mixomas cardíacos e de pele, PPNAD, cistos ovarianos em mulheres e nevus azuis múltiplos⁹.

Os mixomas cardíacos são em sua maioria benignos, presentes no átrio esquerdo e costumam aparecer como manifestação isolada. Podem desencadear sintomas variados, dependendo de seu tamanho e localização, entre eles pode-se citar a tontura, falta de ar, palpitação e sintomas de embolização cerebral ou hipertensão pulmonar. Apresentam risco de recorrência elevada e quando presente em ambos os átrios devem chamar a atenção para o diagnóstico do complexo¹⁰. Acredita-se que a IL-6 é um mar-

cador bioquímico útil desses mixomas, e que apresenta queda importante após retirada do mesmo¹¹. Mixomas cutâneos se apresentam como nódulos ou pápulas de consistência macia e podem ter cores diversas (branco, rosado, opaco, cor da pele)¹². Lesões de pele (lentigos) são em sua maioria pequenas, máculas de cor marron-preta, nevus azuis que se localizam em lábios, conjuntiva, mucosa genital e peniana. Os tumores endócrinos encontrados são: adenoma produtor de GH (acromegalia), neoplasia de tireoide, tumor testicular e cistos ovarianos. A síndrome de Cushing relacionada à PPNAD é encontrada em quase 30% dos pacientes com o diagnóstico do complexo⁹, sendo a PPNAD a principal manifestação endócrina do complexo, e causa rara de hipercortisolismo ACTH independente na Síndrome de Cushing⁷. Outros tumores também podem ser encontrados, como o raro schwannoma melanocítico, o osteocondromixoma e o adenoma mamário ductal múltiplo, além da mixomatose mamária.

A condução e tratamento da doença são baseados na manifestação e acometimento apresentado pelo paciente, sendo realizado de forma individualizada e acompanhada durante o decorrer de sua vida para intervir quando necessário. Vale ressaltar que, parentes de primeiro grau do indivíduo afetado também devem ser investigados. Aqueles que possuem apenas as alterações genéticas compatíveis devem ser submetidos a acompanhamento regular anual com exame físico e exames complementares necessários a descoberta das patologias associadas à síndrome. No caso daqueles que apresentam alterações, a condução e seguimento do caso varia, como por exemplo: Mixomas cardíacos são retirados cirurgicamente e uma ecocardiografia é feita de seis em seis meses para avaliar possíveis recorrências. Outras intervenções podem ser necessárias no surgimento de outros sintomas associados ou na suspeita de malignidade⁹. A PPNAD tem na adrenalectomia bilateral o tratamento mais comum; mas em alguns casos o tratamento medicamentoso também é realizado, ou a adrenalectomia unilateral pode ser feita⁹. Microcalcificações testiculares que sugerem tumor de células de Sertoli calcificados (possui baixo potencial para metástase) devem ser acompanhadas com ultrassonografia anual e manejadas de forma conservadora, já que a orquiectomia é realizada em casos específicos. Os Tumores mamários podem ser ressecados ou biopsados para acompanhar a progressão da lesão. A tireoide deve ser avaliada por ultrassonografia na consulta inicial e reavaliada caso haja necessidade.

Sabe-se, portanto, que a investigação para o Complexo de Carney e suas complicações ainda precisa avançar, uma vez que, a origem genética de 59% desses pacientes ainda não foi desvendada⁵. Tais achados nos mostra que ainda há muito que pesquisar para que esta síndrome seja compreendida e novos caminhos sejam traçados no intuito de contribuir para aumentar a sobrevida desses pacientes.

CONCLUSÃO

O trabalho apresentado teve como objetivo demonstrar as principais características do Complexo de Carney, a partir do relato de caso de um jovem de 14 anos que foi diagnosticado com o mesmo. Muitos profissionais da área de saúde não tinham conhecimento sobre a síndrome, como foi levantado durante a realização do trabalho, por se tratar de uma afecção rara, e que associa manifestações clínicas independentes entre si. É importante ressaltar que apesar de sua singularidade, o Complexo de Carney possui diagnóstico de fácil realização baseado nos critérios apresentados, e muitas vezes necessita apenas de ser levantado como hipótese quando houver um paciente que possui critérios sugestivos ou que fazem parte do diagnóstico. Portanto, o conhecimento sobre tal afecção possui importância relevante para a prática dos profissionais da saúde, e sua disseminação pode auxiliar na descoberta de novos casos que ainda não foram solucionados, e que podem servir como base de estudos para que mais informações possam ser descobertas sobre o Complexo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, Shenoy BV, Go VL. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine*. 1985; 64(4):270-83.
- Forest AF, Bello FD, Schmidt K, Oberger JV, Fernandes JC, Garcia LA, et al. Complexo de Carney esporádico com tumor testicular e mixoma atrial: relato de caso Sporadic Carney complex with testicular tumor and atrial myxoma: case report. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2015;13(1):61-4.
- Pan L, Peng L, Jean-Gilles J, Zhang X, Wiczorek R, Jain S. et al. Novel PRKAR1A gene mutations in Carney Complex. *Int J ClinExpPathol*. 2010; 3(5):545-8.
- Tamura Y, Seki T. Carney complex with right ventricular myxoma following second excision of left atrial myxoma. *Ann ThoracCardiovasc Surg*. 2014; 20 Suppl:882-4.
- Amano J, Kono T, Wada Y, Zhang T, Koide N, Fujimori M, et al. Cardiac myxoma: its origin and tumor characteristics. *Ann ThoracCardiovasc Surg*. 2003;9(4):215-21.
- Almeida MQ, Villares MCBF, Mendonça BB. Complexo de Carney: relato de um caso e revisão da literatura. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2004; 48(4):544-54.
- Gonçalves FT, Feibelman TC, Mendes CM, Fernandes ML, Miranda GH, Gouvêa AP, et al. Primary pigmented nodular adrenocortical disease associated with Carney complex: case report and literature review. *São Paulo Med J*. 2006; 7;124(6):336-9.
- Coelho Júnior LG, Silva DG. Complexo de Carney esporádico com Schwannoma melanocítico e carcinoma papilífero de tireóide: relato de caso. *Rev Med (São Paulo)*. 2016;95(1):33-6.
- Bertherat J. Carney complex (CNC). *Orphanet J Rare Dis*. 2006; 6;1:21.
- Havrank HYPERLINK “https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Havrankova%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24088910” ova E, Stenova E, Olejarov HYPERLINK “https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Olejarova%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24088910” a I, Sollarova K, Kinova S. Carney complex with biatrial cardiac myxoma. *Ann ThoracCardiovasc Surg*. 2014; 20 Suppl:890-2.
- Imai Y, Taketani T, Maemura K, Takeda N, Harada T, Nojiri T. et al. Genetic analysis in a patient with recurrent cardiac myxoma and endocrinopathy. *Circ J*. 2005; 69(8):994-5.
- Briassoulis G, Qu HYPERLINK “https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Quezado%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21880053” ezado M, Lee CC, Xekouki P, Keil M, Stratakis CA. Myxoma of the ear lobe in a 23-month-old girl with Carney complex. *J CutanPathol*. 2012; 39(1):68-71.
- Puntila J, Hakala T, Salminen J, Pihkala J. Positive genetic test led to an early diagnosis of myxoma in a 4-year-old boy. *Interact CardiovascThorac Surg*. 2006;5(5):662-3.
- Akbarzadeh Z, Esmailzadeh M, Yousefi A, Safaei A, Raisi K, Sharifi F. Multicentric familial cardiac myxoma. *Eur J Echocardiogr*. 2005;6(2):148-50.
- 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; 9(20):3037-46.
- Hoff AO, Hauache OM. Neoplasia endócrina múltipla tipo 1: diagnóstico clínico, laboratorial e molecular e tratamento das doenças associadas. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2005; 49(5):735-746.