

# Revisión del complejo de Carney a cuestión de dos paciente con mixomas cutáneos.



Hospital General Universitario  
Santa Lucía

**CARTAGENA**



HOSPITAL UNIVERSITARIO  
Santa María del Rosell

**Alberto Sànchez Espinosa**  
**R3 Anatomía Patología**

# ÍNDICE

- PRESENTACIÓN DE CASOS
- FOTOS CLÍNICAS O MACROSCÓPICAS
- FOTOS MICROSCÓPICA
- COMPLEJO DE CARNEY
- DISCUSIÓN
- CONCLUSIÓN
- BIBLIOGRAFÍA

**PACIENTE Nº1**

# DATOS CLÍNICOS



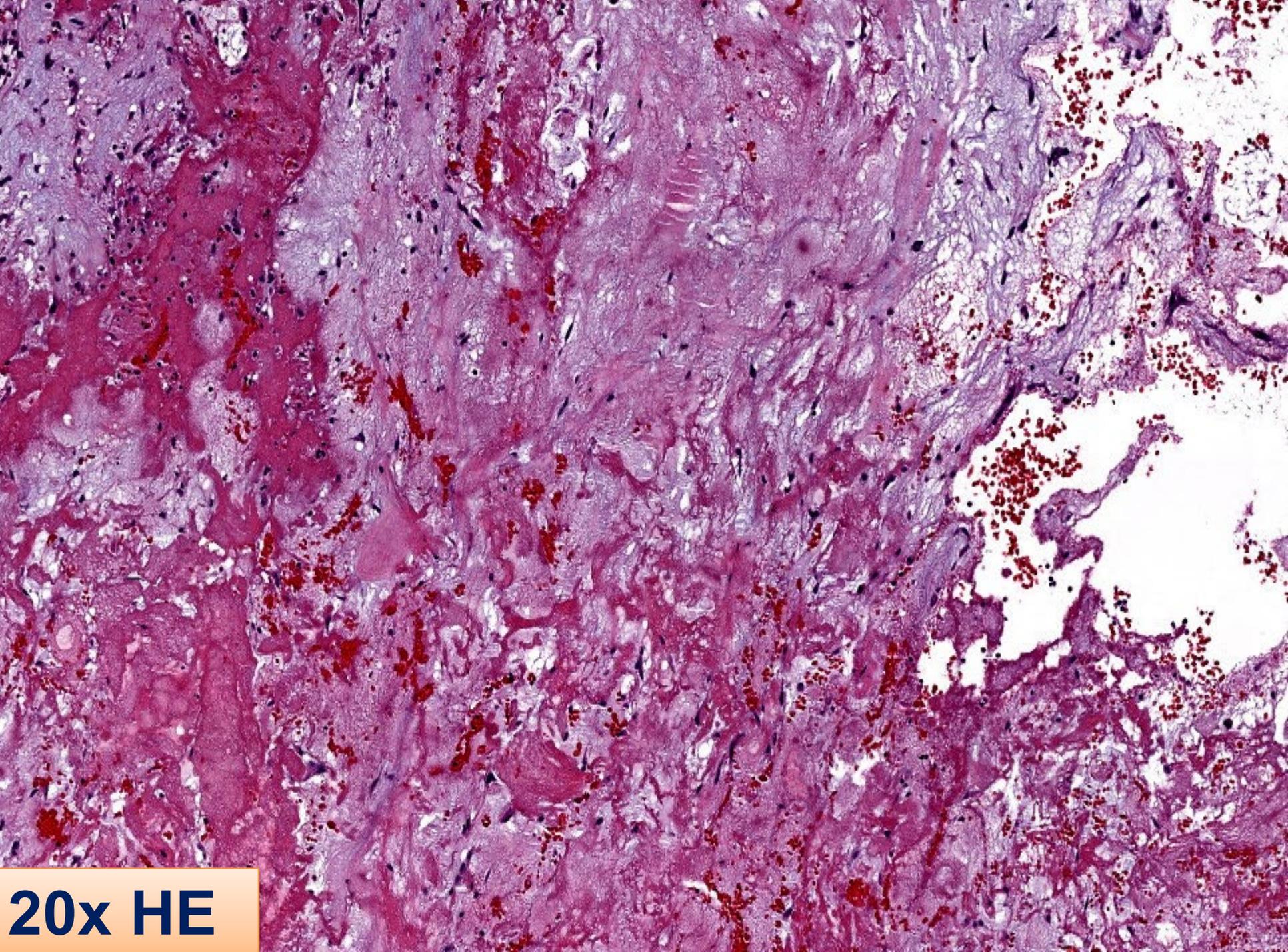
- Mujer de 46 años operada en 2010 con múltiples lesiones localizadas en tórax, abdomen y región genital de distinto tamaño. Estas lesiones son: pápulo-nodulares de consistencia fibromatosas, lesión de aspecto nódulo quística única y múltiples lesiones lentiginosas en cara y vulva. La paciente refiere que las lesiones comenzaron a aparecer a la temprana edad de 4 años. En la familia, refiere prima hermana con múltiples efélides y léntigos. Como antecedentes quirúrgicos relevantes destacan la extirpación de 3 angiomixomas.



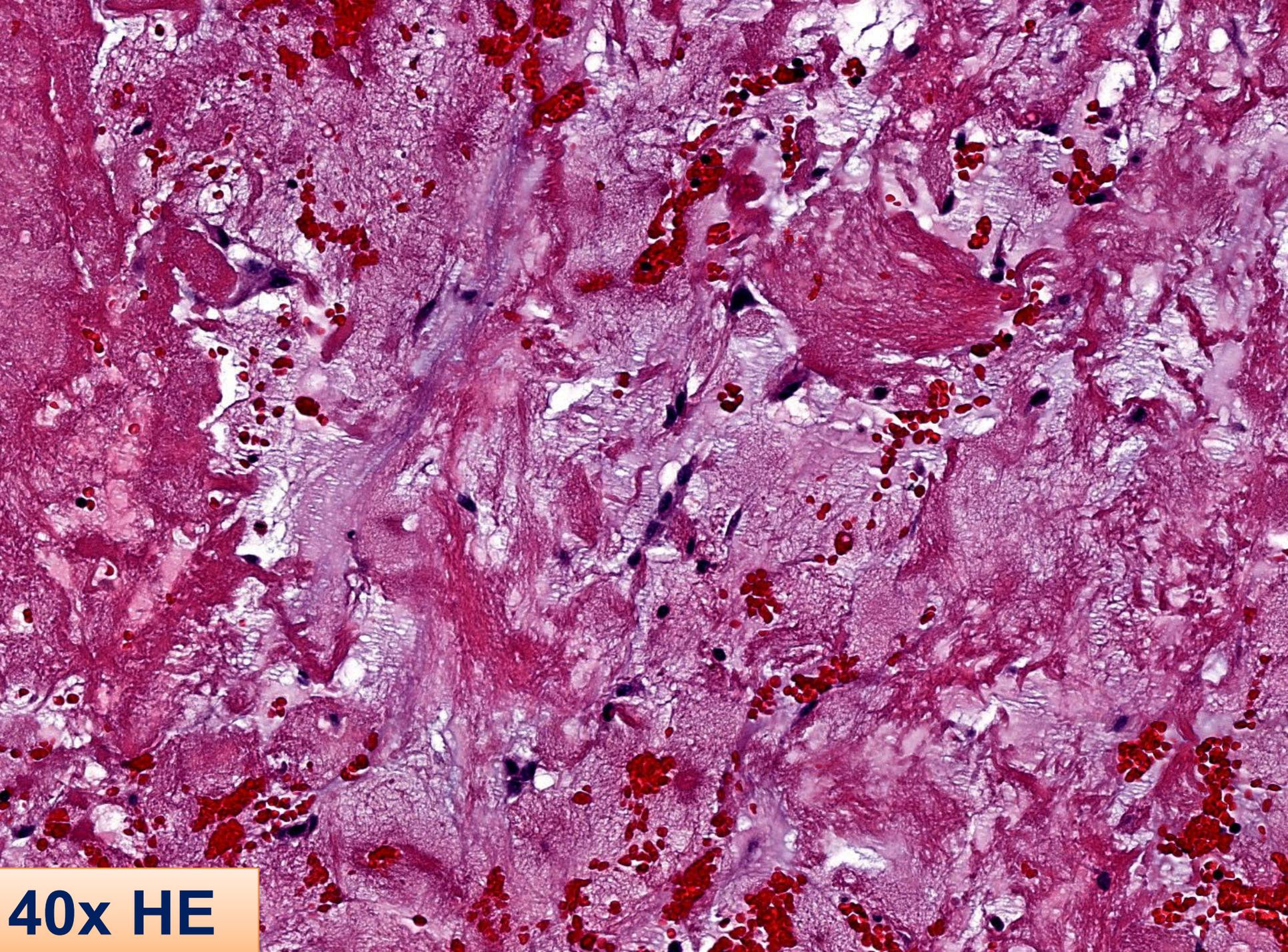






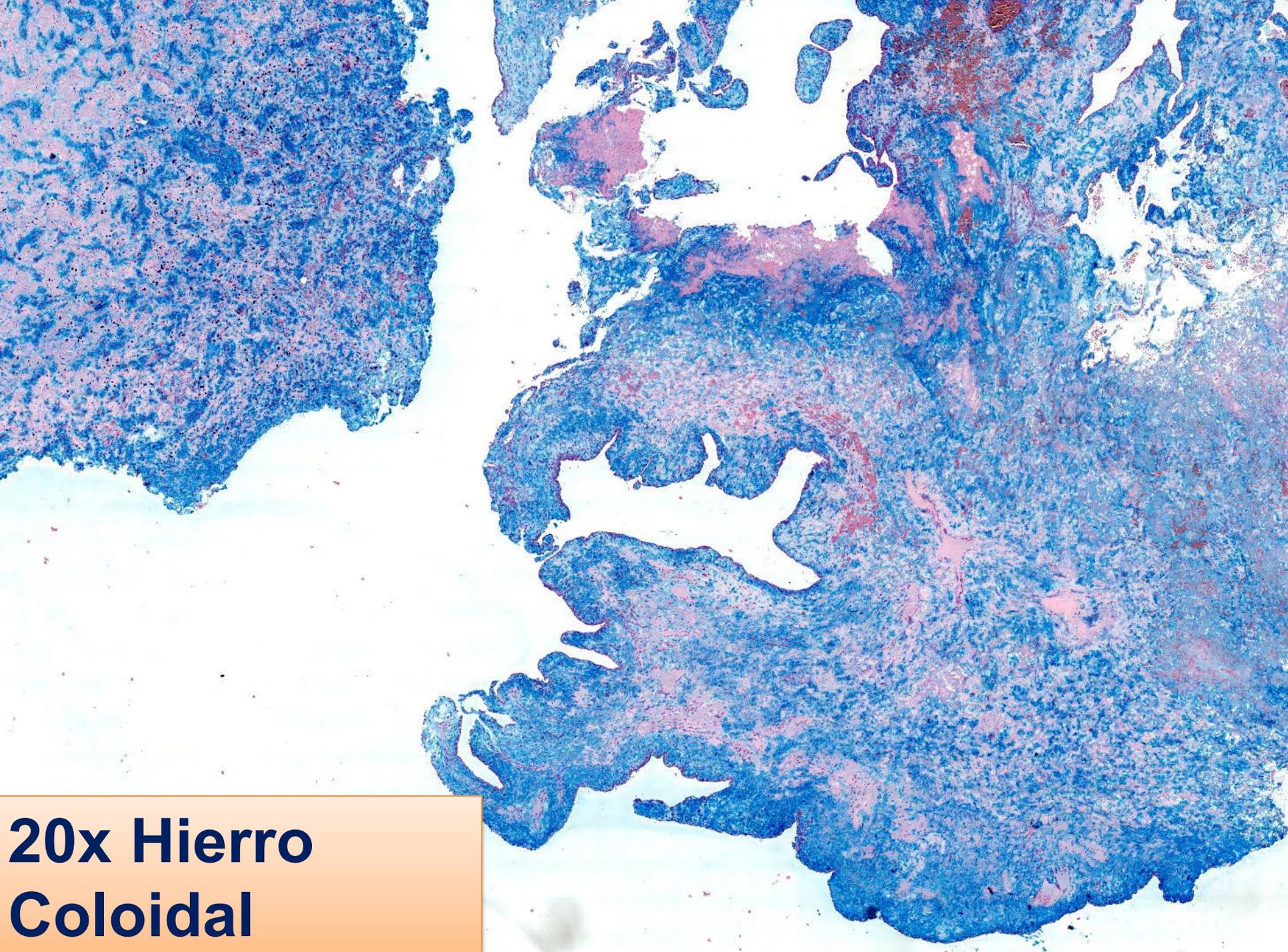


**20x HE**

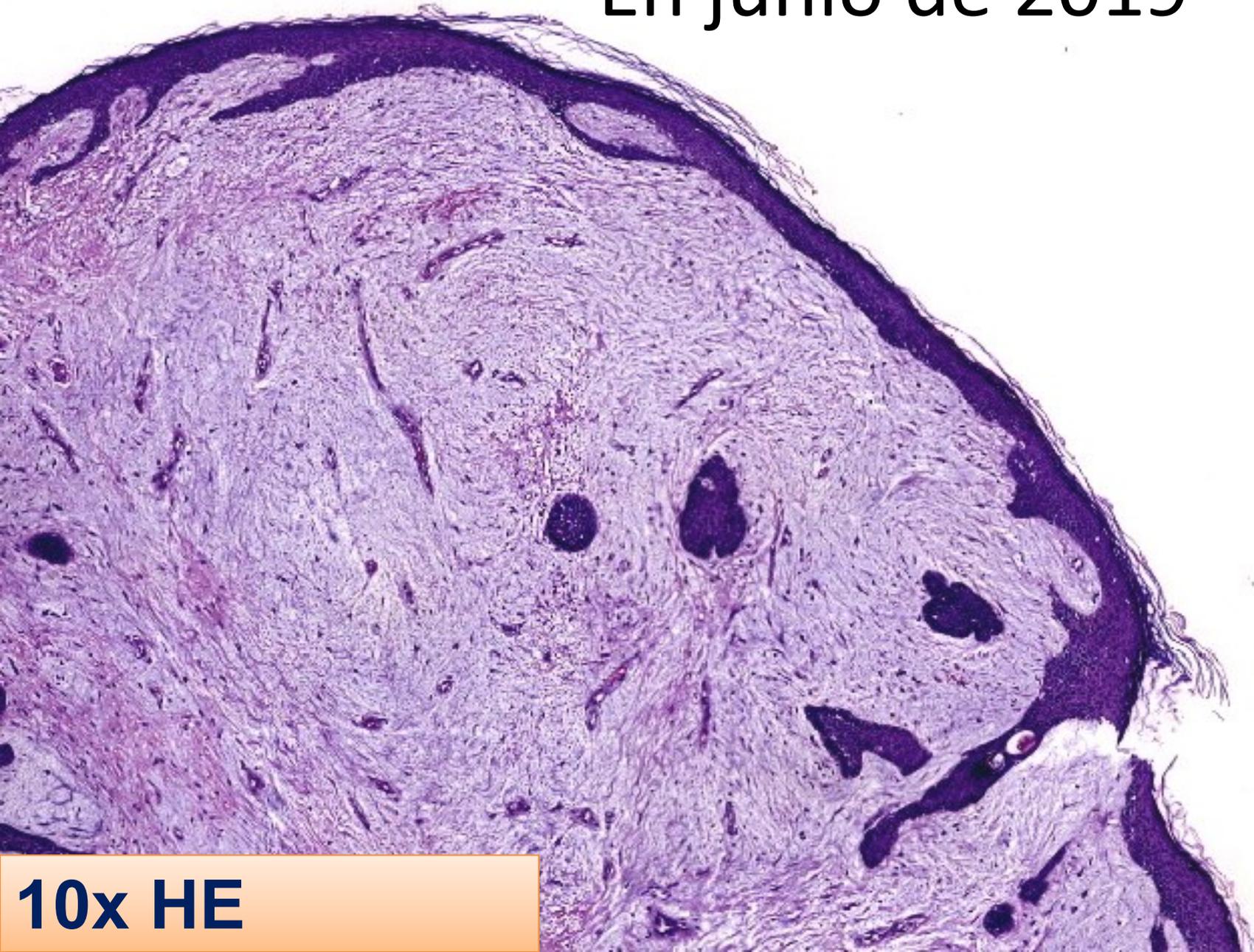


**40x HE**

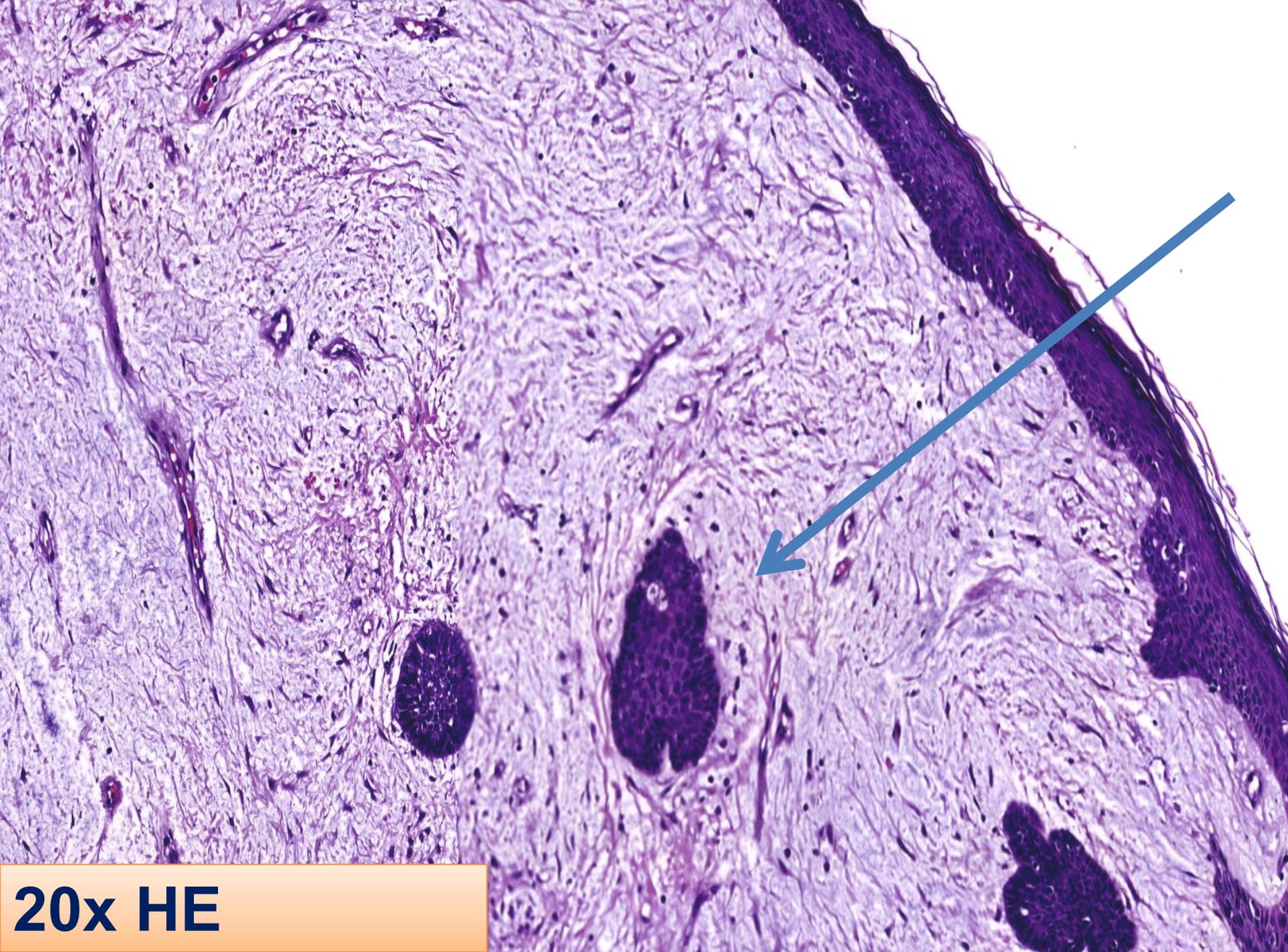
**20x Hierro  
Coloidal**



En junio de 2019



10x HE



**20x HE**

# DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

- **Descripción:** *“Muestras remitidas están constituidas por cuás dermoepidérmicas, caracterizadas por mostrar marcada sustitución del tejido conjuntivo dérmico por un material fibrilar y mixoide, entre el que encontramos numerosos fibroblastos, con cierto patrón lobulillado.”*
- **Dx Final:** *“Mixomas cutáneos. Nota: descartar complejo de Carney.”*

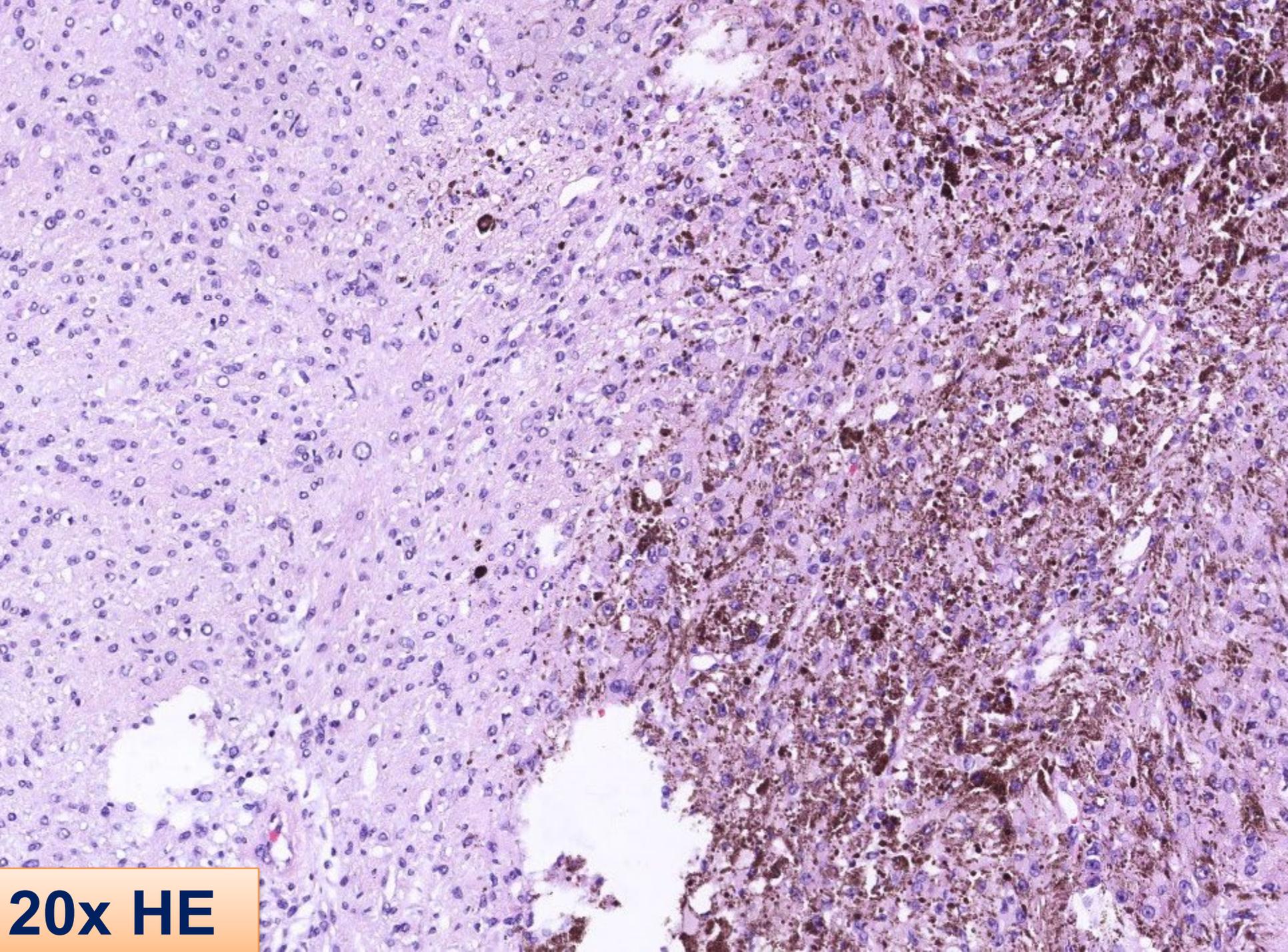


**PACIENTE Nº2**

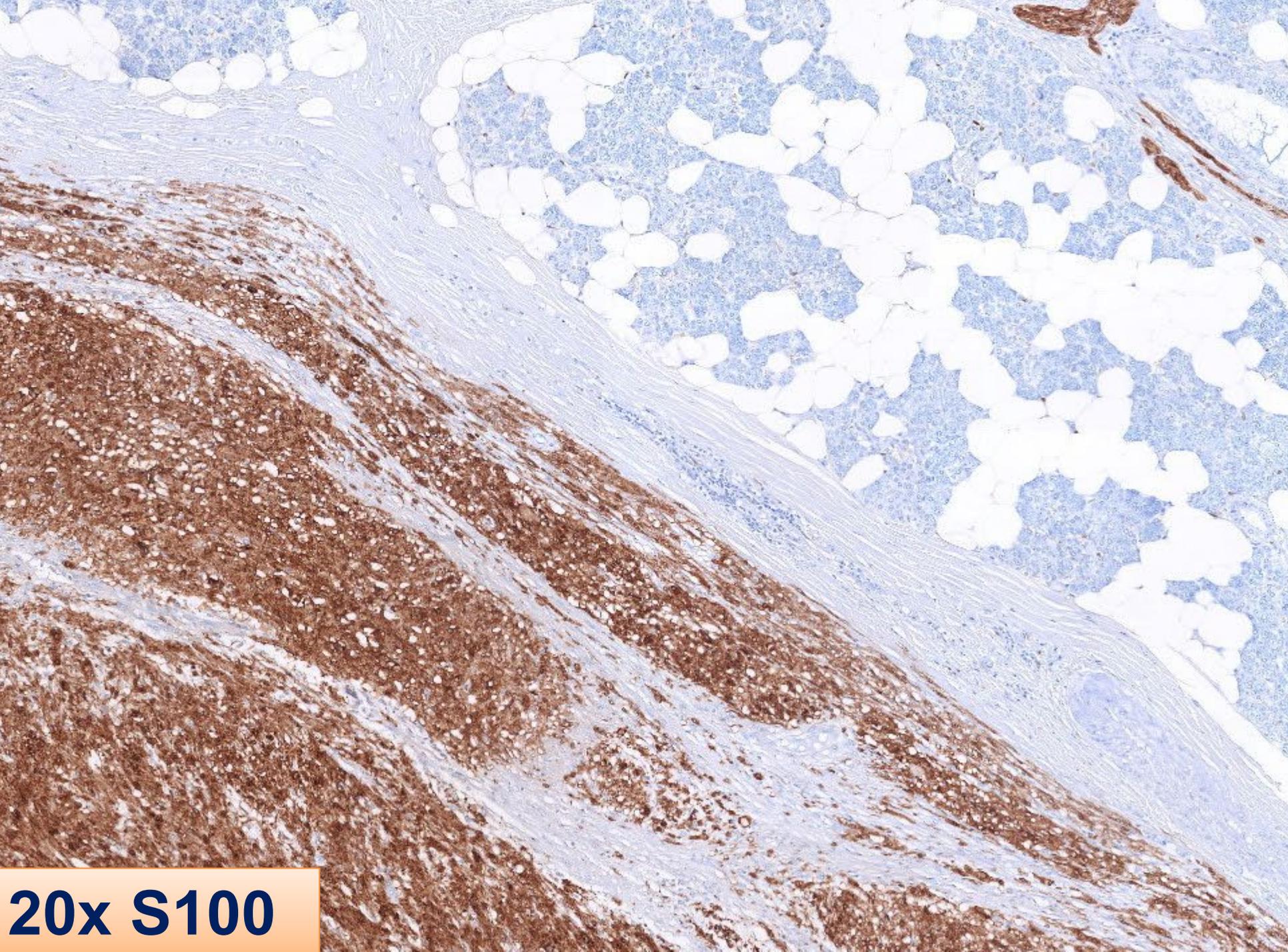
# DATOS CLÍNICOS



- Varón de **51 años** con antecedentes de **mixoma cardíaco** operado con éxito que porta un marcapaso bicameral en modo DDDR a una frecuencia básica de 60 cpm. Tras 19 años consulta por tumoración en parótida izquierda con **PAAF compatible con adenoma pleomorfo** (no se realiza foto macro).

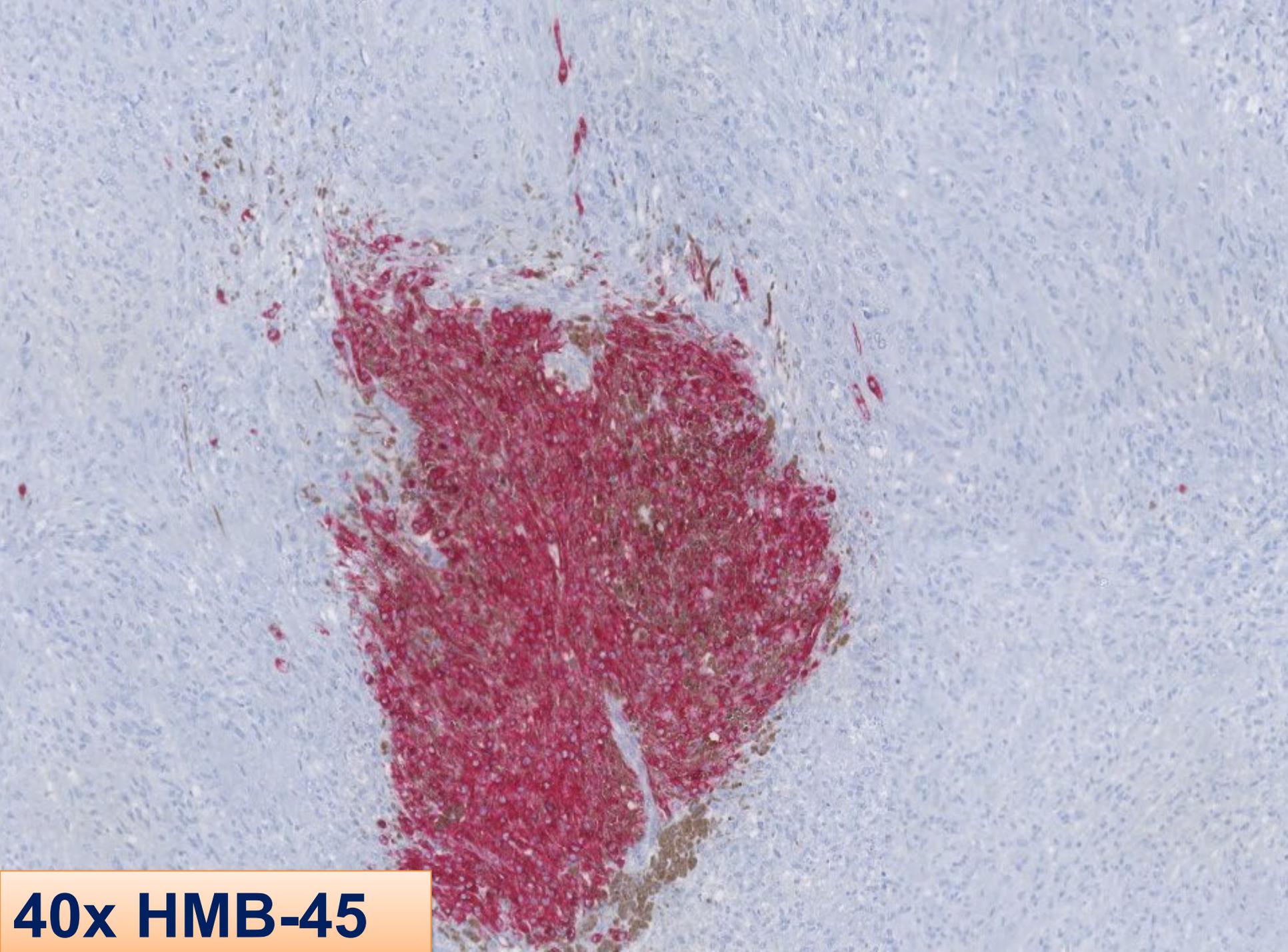


**20x HE**



**20x S100**

**40x HMB-45**





**20x Melan-A**

# DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

*“Fragmento de parénquima parotídeo con glándulas serosas donde se identifica un nódulo sin cápsula compuesto por células con un patrón arremolinado de aspecto fusiforme moderadamente pleomórficas con cromatina periférica y frecuente cromocentro y citoplasmas de límites indefinidos. Focalmente se identifica ligera cantidad de estroma hialinizado. Hay algún septo que contiene pequeños ductos glandulares. Además dentro de la lesión y de manera multifocal aparecen grupos de células cargadas con pigmento granular de coloración pardusca. El borde tumoral es lobulado, y focalmente hay "atrapamiento" del parénquima, con atrofia de los acinos y conservación de los pequeños conductos (en los septos antes descritos). No se identifica infiltración del parénquima circundante.”*

## INMUNOHISTOQUÍMICA:

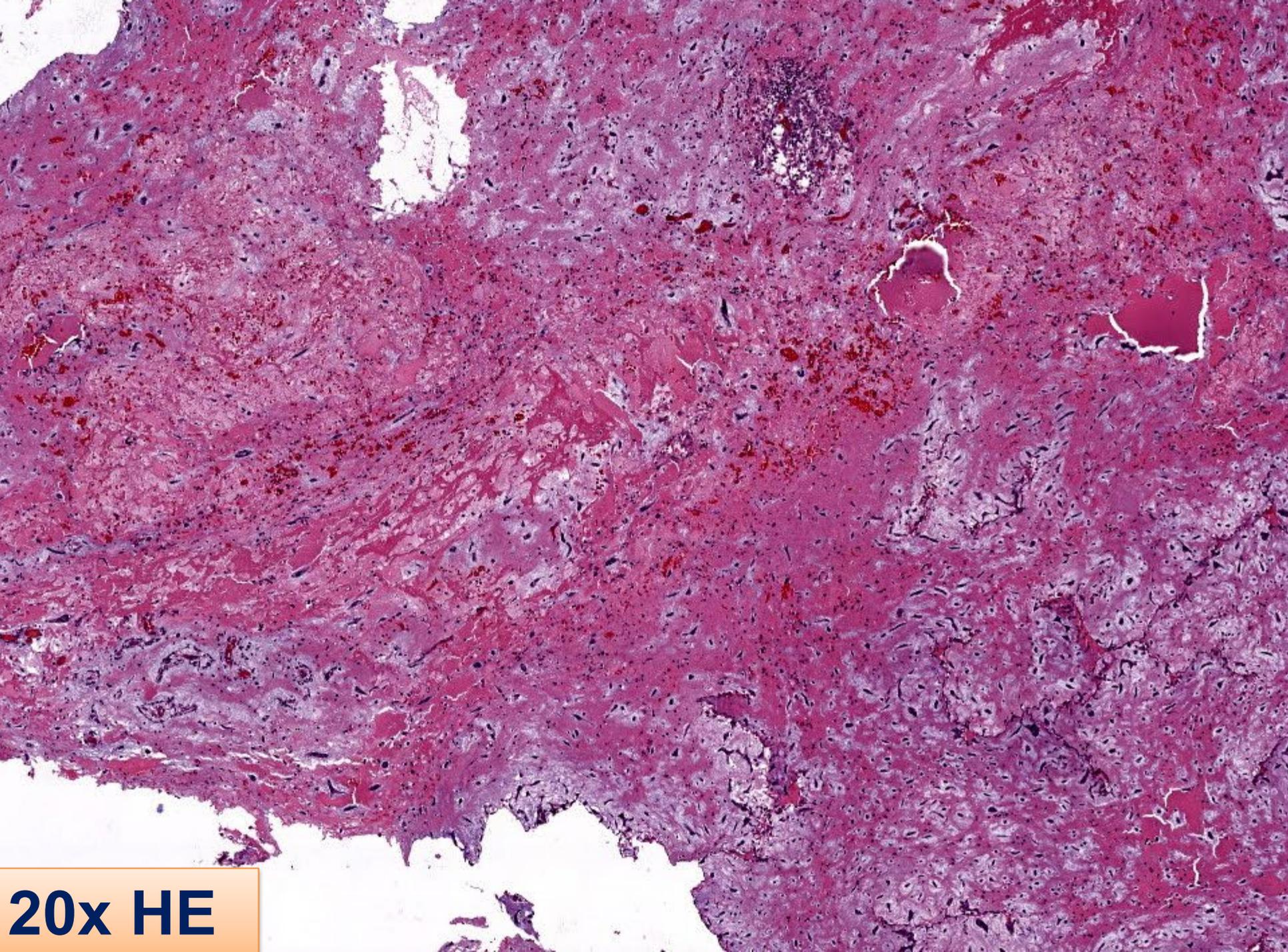
- **Negativo:** AML, AE1/AE3,
- **Positivo:** **S100, SOX-10, HMB45** (Focal, en los focos pigmentados). Melan A (Focal, también en los focos pigmentados), Perls (muy escaso y focal).
- El porcentaje de núcleos positivos para Ki67 es bajo, estimado en menos de 5 %.

# DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA

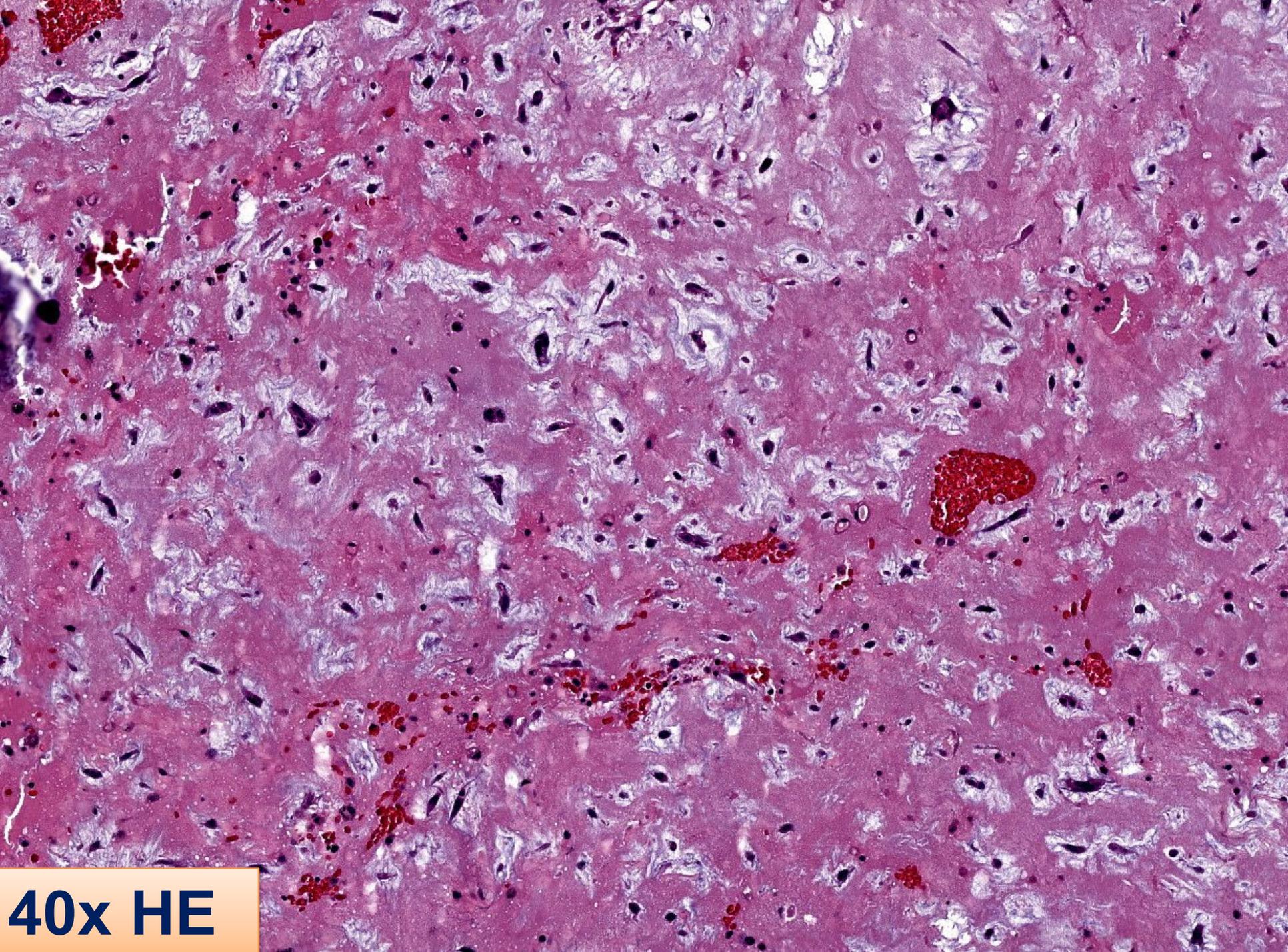
- Tras exéresis quirúrgica el diagnóstico es **de schwannoma melanótico (no psamomatoso)**.



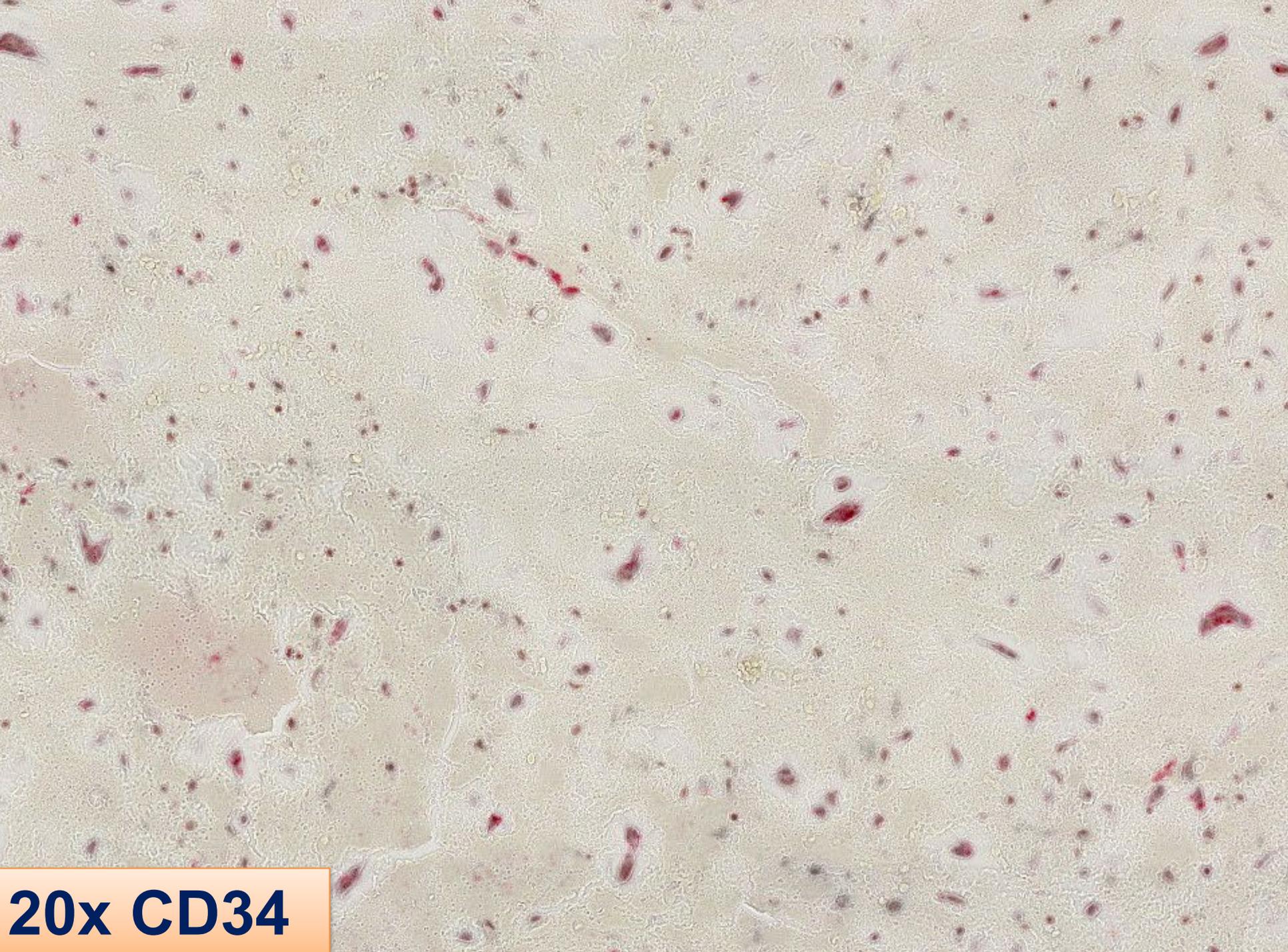
- Ante la sospecha de que pudiera cumplirse el segundo criterio mayor se añade la **siguiente nota**: *“Ante los antecedentes clínicos de mixoma cardiaco se aconseja descartar Complejo de Carney. Con los datos de la historia clínica y anatomopatológicos se sugiere que cumple al menos 2 criterios mayores para su diagnóstico.”*



**20x HE**



**40x HE**



**20x CD34**

# Complejo de Carney

- El complejo de Carney, es un síndrome **autosómico dominante de neoplasias múltiples** que se acompaña de manifestaciones cardio-cutáneas. La principal mutación ocurre en el **gen PRKAR1A** localizado en **17q22-24** siendo esta la mutación denominada **como tipo 1**, la más frecuente. Se describe adicionalmente el **tipo 2**, que se ha relacionado con el cromosoma 2p16, lo que indica heterogeneidad genética.
- Las neoplasias pueden ser de **origen tanto endocrino** (típicamente de procedencia tiroidea, testicular, ovárica o suprarrenal) o **no endocrinas (mixomas o schwannomas)**. Las lesiones cutáneas se dividen principalmente en lesiones no pigmentadas, principalmente mixomas cutáneos; y pigmentadas, como nevus azules o léntigos. La afectación del sistema endocrino con múltiples neoplasias y afectación cutánea se dan en otros síndromes/enfermedades como pueden ser: Sd. McCune-Albright, Sd. Peutz-Jeghers Sd. Cowden, neurofibromatosis...
- Más frecuente en **mujeres, con un ratio de 2:1**
- Principal **causa de muerte** suele ser el fallo cardiaco por un **mixoma intracardiaco**.
- Se han establecido diferentes criterios (mayores, suplementarios o sugestivos) para el complejo de Carney que se describen a continuación.

## Criterios Diagnósticos de complejo de Carney

(Se da un diagnóstico definitivo si: 2 o más manifestaciones principales están presentes, o 1 manifestación mayor + 1 criterio suplementario)

### Criterios Mayores

- 
- Pigmentación cutánea con manchas con distribución típica (labios, conjuntiva y canto interno o externo, mucosa vaginal y del pene)
  - Mixomas (cardíaco, cutáneo, mucoso o mamario) o RM con supresión de la grasa que sugieran este diagnóstico
  - Respuesta positiva paradójica de la excreción de glucocorticoides en orina a la administración de dexametasona durante la prueba de Liddle
  - Acromegalia por adenoma productor de GH.
  - Tumor de células de Sertoli de calcificación de células grandes o calcificación característica en ecografía testicular. Carcinoma tiroideo o nódulos hipoecoicos múltiples en la ecografía tiroidea en pacientes jóvenes
  - Schwannomas melanóticos psamomatosos
  - Nevo azul, nevo epitelioide azul
  - Adenomas ductales de mama
  - Osteocondromixoma

### Criterios suplementarios

- Pariente de primer grado afectado
- Inactivación de la mutación del gen PRKARIA
- Activación de mutación o aumento en el número de copias de PRKACA o PRKACB.

### Criterios sugestivos pero no diagnósticos

- Pecas intensas (sin manchas de pigmentación oscura o distribución típica), nevo azul, tipo común (si es múltiple)
- Café con leche u otras "marcas de nacimiento"
- Niveles elevados de IGF-I, GTT anormal o respuesta paradójica de la GH a las pruebas de TRH en ausencia de acromegalia clínica
- Miocardiopatía
- Seno pilonidal
- Historia de síndrome de Cushing, acromegalia o muerte súbita en la familia
- Múltiples marcas de piel u otras lesiones cutáneas
- Lipomas
- Pólipos colónicos (generalmente en asociación con acromegalia)
- Hiperprolactinemia (generalmente leve y casi siempre combinada con acromegalia clínica o subclínica)
- Nódulo tiroideo único y benigno en paciente joven; Nódulos tiroideos múltiples en pacientes mayores (detectados en ultrasonido)
- Antecedentes familiares de carcinoma, en particular de tiroides, colon, páncreas y ovario; Otros tumores múltiples benignos o malignos.

# Discusión

¿Qué hacer ante el hallazgo de un criterio de complejo de Carney como patólogos?

**¡TODOS  
CARNEYS!  
¡PONGO NOTA  
ADICIONAL!**

Investigar antecedentes tanto de anatomía patológica como clínicos del paciente (Ej. SELENE)

Cumple varios o alguno muy poco frecuente en la práctica habitual (Ej. Mixoma cardiaco, schwannomas melanóticos psamomatosos)

Nota adicional sugiriendo que se investigue la posibilidad

Enfermedades frecuentes, no cumple criterios clínicos...

Informar de la patología sin poner nota adicional

# Conclusión

- Diagnóstico difícil. La dificultad no sólo radica en **que deben asociarse diferentes lesiones** de aparatos diferentes, si no tener en el momento del diagnóstico los datos de la historia clínica suficientes como para llegar al menos a generar la duda. Se debe tener en consideración siempre a **los pacientes que presenten mixomas cardíacos** a los cuales se le diagnostiquen alguna nueva lesión. Por si ésta última, pudiera ser el segundo criterio mayor o criterio adicional para alcanzar el diagnóstico definitivo de Complejo de Carney. Otra consideración que debería tenerse en cuenta son los pacientes **con múltiples lesiones cutáneas** tanto pigmentadas como no pigmentadas, y en especial interés a los mixomas cutáneos.
- Ante la sospecha debe valorarse **una exploración cardiológica**, determinación de parámetros hormonales para descartar alteraciones endocrinas ( tiroideas, suprarrenales, hipofisarias), de marcadores tumorales (carcinoma testicular de Sertoli, carcinoma de tiroides), una exploración de las lesiones pigmentadas y un estudio radiológico.
- Si nuestro centro dispone de biología molecular y con una lesión compatible, la realización de **PCR para el diagnóstico** de la mutaciones asociadas al complejo, pudiera conllevar a un diagnóstico más certero

# Bibliografía 1/2

- Idrees MT et al: The World Health Organization 2016 classification of testicular non-germ cell tumours: a review and update from the International Society of Urological Pathology Testis Consultation Panel. *Histopathology*. 70(4):513-521, 2017.
- Kaltsas G, Kanakis G, Chrousos G. Carney Complex. 2018 Jun 18. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279117/>
- Lowe KM et al: Cushing syndrome in Carney complex: clinical, pathologic, and molecular genetic findings in the 17 affected mayo clinic patients. *Am J Surg Pathol*. 41(2):171-181, 2017
- Hannah-Shmouni F et al: Genetics of gigantism and acromegaly. *Growth Horm IGF Res*. 30-31:37-41, 2016
- Peiling Yang S et al: Familial non-medullary thyroid cancer: unraveling the genetic maze. *Endocr Relat Cancer*. 23(12):R577-R595, 2016
- Scherthaner-Reiter MH et al: MEN1, MEN4, and Carneycomplex: pathology and molecular genetics. *Neuroendocrinology*. 103(1):18-31, 2016
- Stratakis CA: Hereditary syndromes predisposing to endocrine tumors and their skin manifestations. *Rev Endocr Metab Disord*. 17(3):381-388, 2016
- Stratakis CA: Carney complex: a familial lentiginosis predisposing to a variety of tumors. *Rev Endocr Metab Disord*. 17(3):367-371, 2016
- Berthon AS et al: PRKACA: the catalytic subunit of protein kinase A and adrenocortical tumors. *Front Cell Dev Biol*. 3:26, 2015
- Correa R et al: Carney complex: an update. *Eur J Endocrinol*. 173(4):M85-97, 2015
- Salpea P et al: Carney complex and McCune Albright syndrome: an overview of clinical manifestations and human molecular genetics. *Mol Cell Endocrinol*. 386(1-2):85-91, 2014
- Gaal J et al: SDHB immunohistochemistry: a useful tool in the diagnosis of Carney-Stratakis and Carney triad gastrointestinal stromal tumors. *Mod Pathol*. 24(1):147-51, 2011
- Janeway KA et al: Defects in succinate dehydrogenase in gastrointestinal stromal tumors lacking KIT and PDGFRA mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 108(1):314-8, 2011

# Bibliografía 2/2

- Nosé V: Familial thyroid cancer: a review. *Mod Pathol.* 24 Suppl 2:S19-33, 2011
- Saggini A et al: Skin lesions in hereditary endocrine tumor syndromes. *Endocr Pract.* 17 Suppl 3:47-57, 2011
- Smith JR et al: Thyroid nodules and cancer in children with PTEN hamartoma tumor syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 96(1):34-7, 2011
- Zhang Y et al: Endocrine tumors as part of inherited tumor syndromes. *Adv Anat Pathol.* 18(3):206-18, 2011
- Almeida MQ et al: Solid tumors associated with multiple endocrine neoplasias. *Cancer Genet Cytogenet.* 203(1):30-6, 2010
- Chahal HS et al: Clinical, genetic and molecular characterization of patients with familial isolated pituitary adenomas (FIPA). *Trends Endocrinol Metab.* 21(7):419-27, 2010
- Horvath A et al: Mutations and polymorphisms in the gene encoding regulatory subunit type 1-alpha of protein kinase A (PRKAR1A): an update. *Hum Mutat.* 31(4):369-79, 2010
- Kirschner LS: PRKAR1A and the evolution of pituitary tumors. *Mol Cell Endocrinol.* 326(1-2):3-7, 2010

