

Complexo de Carney esporádico com tumor testicular e mixoma atrial: relato de caso

Sporadic Carney complex with testicular tumor and atrial myxoma: case report

Andrea Folchini Forest¹, Fernanda Dal Bello¹, Kalinca Schmidt¹, Júlia Vieira Oberger¹, Juliana Corvo Fernandes¹, Luis Augusto Garcia^{1,2}, Maria Carolina Casa Souza¹

Recebido da Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí, SC, Brasil.

RESUMO

O complexo de Carney é uma rara forma de neoplasia endócrina múltipla familiar autossômica dominante. Está associado à alteração de pigmentação cutânea e mucosa, doença nodular adrenal pigmentosa primária, mixomas cardíacos e cutâneos, adenomas hipofisários funcionantes, neoplasia testicular, adenoma ou carcinoma de tireoide, além de cistos ovarianos. Aproximadamente 70% dos indivíduos diagnosticados com complexo de Carney têm pais afetados, e 30% apresentam forma esporádica. O objetivo deste estudo foi relatar um caso de complexo de Carney esporádico por mixoma cardíaco e tumor testicular. Ressalta-se a importância do caso por sua raridade e sua forma curiosa de apresentação. Homem, 33 anos, manifestou dois quadros de acidentes vasculares cerebrais em 4 meses. Na investigação apresentou pressão arterial elevada com sopro sistólico discreto e fraqueza muscular (força grau 4 em membro superior direito e grau 3 em membro inferior direito). História morbida de tumor testicular de células de Sertoli há 7 anos com orquiectomia bilateral. História familiar sem particularidades. Na investigação, evidenciaram-se sobrecarga atrial esquerda ao eletrocardiograma e massa tumoral pedunculada compatível com mixoma atrial esquerdo ao ecocardiograma transesofágico. Foi configurada síndrome de Carney pela presença de dois critérios maiores, e o paciente foi submetido à atriotomia esquerda, com ressecção da massa tumoral e confirmação anatomopatológica. A curiosa apresentação do caso recorda que, diante de um caso de acidente vascular cerebral em paciente jovem, a suspeita clínica seja direcionada a causas mais raras. O complexo de Carney esporádico é raro, dificultando ainda mais a elucidação.

Descritores: Complexo de Carney; Mixoma; Tumor células de Sertoli; Neoplasia endócrina múltipla; Humanos; Relatos de casos

ABSTRACT

Carney complex is a rare form of autosomal dominant multiple endocrine neoplasia familial. Changing skin pigmentation and mucos, primary pigmented nodular adrenal disease, cardiac and cutaneous myxomas, functioning pituitary adenomas, testicular cancer, thyroid adenoma or carcinoma is associated, and ovarian cysts. Approximately 70% of individuals diagnosed with Carney complex have affected parents and 30% have sporadically. The aim of this study was to report a case of sporadic Carney complex due to cardiac myxoma and testicular tumor. We emphasized the importance of the case for its rarity and curious form of presentation. Man, 33, showed two episodes of strokes in 4 months. In research presented high blood pressure with mild systolic murmur and muscle weakness (grade 4 strength in the right arm and grade 3 in the right lower limb). Morbid history of testicular Sertoli cell tumor 7 years ago with bilateral orchiectomy. No special family history. On investigation, left atrial enlargement and was evident on the electrocardiogram, and transesophageal echocardiogram revealed the presence of pedunculated tumor mass setting a left atrial myxoma. Carney's syndrome was characterized by the existence of two major criteria and patient underwent left atriotomy with resection of the tumor mass and anatomic-pathologic confirmation. The curious case presentation reminded us that before a case of stroke in a young patient should direct the clinical suspicion for rarer causes. The Carney complex sporadic is rare, yet difficult to elucidate.

Keywords: Carney complex; Myxoma; Sertoli cell tumor; Multiple endocrine neoplasia; Humans; Case reports

INTRODUÇÃO

O complexo de Carney é uma síndrome endócrina múltipla, de herança autossômica dominante, descrita pela primeira vez em 1985. A doença é caracterizada pela existência de mixomas em várias localizações, hiperatividade endócrina (adenoma hipofisário primário, tumores testiculares das células de Sertoli, entre outros), pigmentação anormal da pele ou mucosas e tumores neurais.⁽¹⁻⁴⁾ Descrevemos aqui o caso de um paciente que apresentou tumor testicular de células de Sertoli e mixoma atrial com apresentação embólica curiosa na forma de dois acidentes vasculares cerebrais.

¹ Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí, SC, Brasil.

² Hospital e Maternidade Marieta Konder Bornhausen; Instituto do Coração de Itajaí, Itajaí, SC, Brasil.

Data de submissão: 20/4/2014 – Data de aceite: 24/4/2014

Conflito de interesse: não há.

Endereço para correspondência:

Júlia Vieira Oberger

Rua Francisco Manoel de Souza, 107, Apto. 902 – Pioneiros

CEP: 88331-080 – Balneário Camboriú, SC, Brasil.

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 33 anos, melanodermo, apresentou, há 2 meses, quadro súbito de hemiplegia à direita associado a hiper-reflexia tendinosa, espasticidade e afasia de expressão, além de disartria, com ausência de alteração de consciência. Apresentou, 6 meses antes, quadro semelhante, porém com hemiparesia em membro inferior direito. Foi admitido em setor de internação para investigação dos episódios relatados. Na admissão, apresentava-se disártrico, com desvio de rima à direita. Na avaliação cardiovascular, apresentava-se com pressão arterial de 160/100mmHg, ausculta com presença de bulhas hiperfonéticas em foco tricúspide, e ritmo regular em dois tempos com sopro sistólico ++/6+ em foco tricúspide com ictus visível e palpável em duas polpas digitais. Área pulmonar e abdominal sem alterações. Ao exame neurológico, evidenciou-se força grau 4 em membro superior direito e força grau 3 em membro inferior direito. Como história mórbida pregressa, relatou tumor de células de Sertoli tipo grandes células calcificante há 7 anos, com orquiectomia bilateral. História familiar mostrou-se sem particularidades.

A investigação prosseguiu-se com solicitação de eletrocardiografia (ECG) que evidenciou sobrecarga atrial esquerda e exames laboratoriais, que afastaram trombofilias e alterações metabólicas. Para a elucidação do diagnóstico, também solicitou-se tomografia computadorizada (TC) de crânio, que demonstrou múltiplas áreas hipodensas localizadas na região subcortical do hemisfério cerebral direito, porém, após a infusão endovenosa (EV) do meio de contraste iodado, não foram identificadas áreas de realce nessas topografias, sendo sugerida ressonância nuclear magnética (RNM). A RNM aventou a possibilidade de lesões isquêmicas em fase subaguda, devendo a etiologia embólica considerada entre os diagnósticos diferenciais. Diante desses achados, foi solicitado também Doppler de carótidas, que não demonstrou ateromatose. Prosseguiu-se com o desafio diagnóstico, sendo realizado ecocardiograma transesofágico, que demonstrou regurgitação mitral de grau moderado; hipertrofia excêntrica ventricular esquerda; átrio esquerdo com aumento do diâmetro interno; presença de massa tumoral pedunculada, aderida ao septo interatrial, isoecogênica, irregular, medindo 90x35mm, com profusão para o interior do ventrículo esquerdo (VE), compatível com mixoma atrial esquerdo (Figuras 1 e 2). Com esse achado no ecocardiograma diagnosticou-se o complexo de Carney, pela presença de mixoma cardíaco associado a tumor de células de Sertoli tipo grandes células calcificante, configurando dois critérios maiores. Foi submetido à atriotomia esquerda, com retirada da massa tumoral e confirmação anatomopatológica.

DISCUSSÃO

O complexo de Carney, descrito em 1985 por JA Carney,⁽¹⁾ é caracterizado pela existência de múltiplas lesões de pele, mixomas, tumores endócrinos, schwannomas e outras neoplasias.⁽⁵⁾ Foi anteriormente designado como “síndrome de LAMB” (nome do inglês inglês: *lentiginosis, auricular myxoma, mucocutaneous myxomas, blue nevi*) ou “síndrome de NAME” (nome do inglês

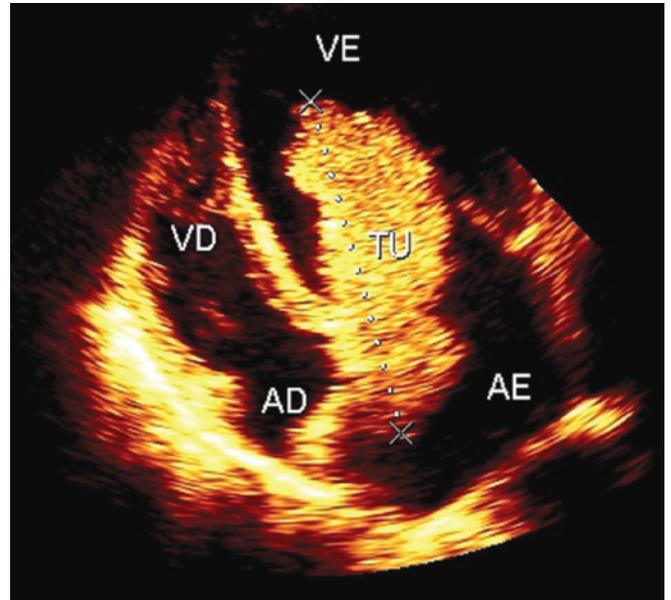


Figura 1. Ecocardiograma transesofágico em sístole demonstrando presença de massa tumoral pedunculada, aderida ao septo interatrial, isoecogênica, irregular, medindo 90x35mm, com profusão para o interior do ventrículo esquerdo, compatível com mixoma atrial esquerdo.

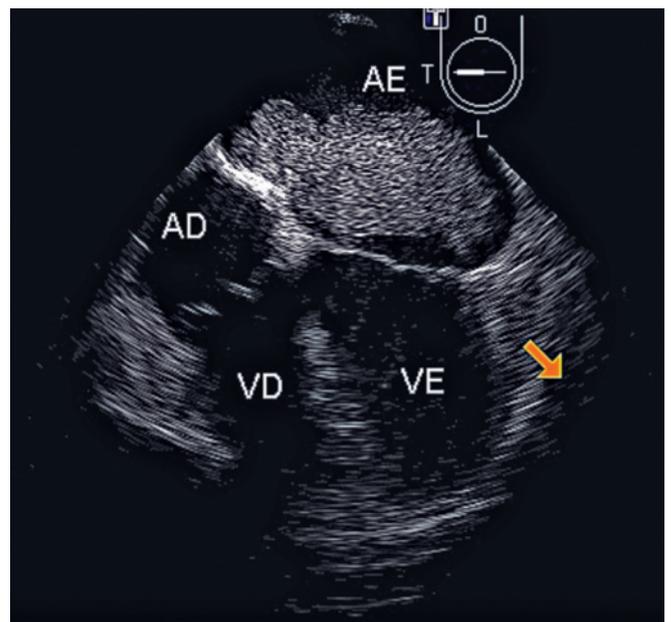


Figura 2. Ecocardiograma transesofágico em diástole, demonstrando massa tumoral em átrio esquerdo.

inglês: *nevi, atrial myxoma, mucinosis of the skin, endocrine overactivity*).⁽⁶⁾ Seu acometimento é extremamente raro, sendo que pouco mais de 500 pacientes de diversas etnias foram registrados com a doença pelo *National Institutes of Health* (NIH), pela Mayo Clinic, nos Estados Unidos, e pelo Cochin Hospital, na França.⁽⁶⁾

Nos últimos anos, o complexo de Carney tem sido associado a mutações no gene *PRKARIA*, localizado no braço longo do cromossomo 17q22-24. O gene *PRKARIA* age como um clássico supressor tumoral, responsável pela produção da subunidade reguladora tipo 1-alfa da proteína quinase A. A proteína quinase A está envolvida com importantes vias da sinalização endócrina. A subunidade reguladora tipo 1-alfa inibe a função da proteína quinase A, e a mutação de *PRKARIA* origina uma subunidade com função praticamente nula, levando, assim, ao aumento da sinalização intracelular da proteína quinase A e às consequentes hiperatividade endócrina e formação de tumores. Outro locus, no cromossomo 2p168, também tem sido implicado na patogênese da doença.⁽⁷⁾ Diante desse quadro genético envolvido na doença, aproximadamente 70% dos indivíduos diagnosticados com complexo de Carney têm parente de primeiro grau afetado e aproximadamente 30% têm uma mutação nova, sendo designado complexo de Carney esporádico.^(6,8)

O diagnóstico da doença é baseado na presença de critérios para complexo de Carney e considera-se portador da síndrome o doente que apresentar dois ou mais critérios maiores. Os critérios presentes devem ser confirmados com histologia, com testes bioquímicos e com exames de imagem. Além disso, considera-se portador da doença o paciente que apresentar um critério maior e possuir uma mutação conhecida do gene *PRKARIA*, sendo este considerado um critério menor. No paciente em questão, foi possível a identificação do complexo devido à comprovação de achado do mixoma atrial e por meio da presença de história positiva para tumor de células de Sertoli, totalizando os dois critérios maiores necessários para que o diagnóstico fosse fechado. No entanto, não foram encontrados outros achados claros de manifestações da síndrome, como tumores ou hiperatividade endócrina e lesões cutâneas, por exemplo. Distanciando do padrão normalmente encontrado na síndrome, o paciente não possuía história familiar para o complexo de Carney. A tabela 1 demonstra esses critérios diagnósticos⁽⁹⁾.

Bastante raros, mais de 75% dos tumores primários cardíacos são benignos, e o mixoma cardíaco é a principal causa etiológica para essas massas cardíacas. Os mixomas geralmente aparecem como uma condição esporádica isolada no átrio esquerdo de uma mulher de meia-idade, com nenhuma outra patologia coincidente. No entanto, uma pequena porcentagem dos tumores cardíacos benignos pode ter característica familiar.⁽¹¹⁾ Uma parte desses mixomas cardíacos pode estar relacionada com a síndrome do complexo de Carney. No complexo, os mixomas podem ocorrer em qualquer câmara cardíaca ou em todas elas, sendo mais comum o achado no átrio esquerdo, seguido pelo átrio direito. Esses mixomas têm taxas de recorrência bastante altas, podem aparecer ainda na infância e outros membros da família normalmente são igualmente atingidos.⁽¹²⁾

O mixoma cardíaco no complexo de Carney é responsável por mais de 50% das causas de morte específicas da doença nesses pacientes. Por isso, a detecção precoce e o rastreamento regular para mixomas cardíacos por ecocardiograma torna-se essencial, uma vez que esses tumores podem levar a morte súbita por embolia, acidente vascular cerebral ou insuficiência cardíaca. Mixomas cardíacos são as lesões não cutâneas mais comuns clinicamente significativas na síndrome do complexo de Carney.⁽¹³⁾

Ao contrário do que acontece com o mixoma auricular isolado, as manifestações do complexo de Carney podem estar presentes desde o nascimento ou aparecer nos primeiros anos de vida, principalmente com relação às lesões cutâneas. Já os tumores testiculares das células de Sertoli e os nódulos da tireoide aparecem frequentemente nos primeiros 10 anos de vida. Os mixomas cardíacos e cutâneos aparecem em qualquer idade, havendo ligeiro predomínio em adultos jovens; podem aparecer em qualquer cavidade cardíaca, mas existe também preferência pela aurícula esquerda. Tende a afetar mais homens jovens.^(2,4,9,14,15)

O complexo de Carney é uma das mais recentes síndromes endócrinas múltiplas descoberta. É uma doença extremamente rara, com cerca de 500 casos registrados na literatura.

Tabela 1. Critérios para o complexo de Carney

Critérios	Critérios
Pigmentação cutânea com distribuição típica (lábio, conjuntiva, mucosa vaginal e peniana)	Parente de primeiro grau afetado
Mixomas (cutâneo e mucosa)	Mutação inativadora do gene da <i>PRKARIA</i>
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 hipofisários ao ultrassom	
Schwannoma melanocítico	
Nevos azuis múltiplos	
Adenoma mamário ductal (múltiplo)	
Osteocondromixoma	

Fonte: Almeida et al.⁽¹⁰⁾

REFERÊNCIAS

1. Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, Shenoy BV, Go VL. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine (Baltimore)*. 1985;64(4):270-83.
2. Puntilla J, Hakala T, Salminen J, Pihkala J. Positive genetic test led to an early diagnosis of myxoma in a 4-year-old boy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2006;5(5):662-3.
3. 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.
4. Akbarzadeh Z, Esmailzadeh M, Yousefi A, Safaei A, Raisi K, Sharifi F. Multicentric familial cardiac myxoma. *Eur J Echocardiogr*. 2005;6(2):148-50.
5. Briassoulis G, Quezado M, Lee CC, Xekouki P, Keil M, Stratakis CA. Myxoma of the ear lobe in a 23-month-old girl with Carney complex. *J Cutan Pathol*. 2012;39(1):68-71.
6. Amano J, Kono T, Wada Y, Zhang T, Koide N, Fujimori M, et al. Cardiac myxoma: its origin and tumor characteristics. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;9(4):215-21.
7. Pan L, Peng L, Jean-Gilles J, Zhang X, Wieczorek R, Jain S, et al. Novel PRKAR1A gene mutations in Carney Complex. *Int J Clin Exp Pathol*. 2010;3(5):545-8.
8. 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. *Sao Paulo Med J*. 2006;124(6):336-9.
9. Kirschner LS, Sandrini F, Monbo J, Lin JB, 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.
10. Almeida MQ, Villares MC, Mendonça BB. Carney complex: a case report and literature review. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2004;48(4):544-54.
11. Rodriguez FJ, Stratakis CA, Evans DG. Genetic predisposition to peripheral nerve neoplasia: diagnostic criteria and pathogenesis of neurofibromatosis, Carney complex, and related syndromes. *Acta Neuropathol*. 2012;123(3):349-67.
12. Havrankova E, Stenova E, Olejarova I, Sollarova K, Kinova S. Carney complex with biatrial cardiac myxoma. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2013. Epub ahead of print.
13. Tamura Y, Seki T. Carney Complex with Right Ventricular Myxoma following Second Excision of Left Atrial Myxoma. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2013. Epub ahead of print.
14. Alexander WR, Schilant RC, Fuster V. *Hurst's the heart, arteries and veins*. ed. New York: McGraw-Hill; 2011.
15. Carney JA. Carney complex: the complex of myxomas, spotty pigmentation, endocrine overactivity, and schwannomas. *Semin Dermatol*. 1998;14(1):90-8.