

# Complexo de Carney a Propósito de um Caso Clínico [19]

ROGÉRIO TEIXEIRA, CAROLINA LOURENÇO, LOURENÇO COELHO, HENRIQUE VIEIRA, DOMINGOS RAMOS, GRAÇA CASTRO, PEDRO MONTEIRO, PAULO DONATO, MARIA J. FERREIRA, LUÍS A. PROVIDÊNCIA

Serviço de Cardiologia – Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal  
Serviço de Imagiologia – Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Rev Port Cardiol 2009; 28 (2): 211-222

## RESUMO

O mixoma cardíaco é o tumor cardíaco benigno mais frequente e em cerca de 10 % dos casos está associado a formas familiares. Os autores apresentam neste artigo uma revisão da literatura sobre o complexo de Carney, a propósito de um caso clínico de um doente do sexo masculino com 68 anos, com uma massa intra-cardíaca, que estava associada a uma importante história familiar e no qual foi também diagnosticada uma embolização coronária.

### Palavras-Chave

Mixoma familiar; Complexo de Carney; Embolização coronária.

## ABSTRACT

### Carney Complex: A Case Report

Cardiac myxoma is the most common benign cardiac tumor, and 10% of cases are familial forms. The authors present a review of the literature on the Carney complex, and a case report of a 68-year-old man with a cardiac mass, associated with a significant family history and a diagnosis of coronary embolism.

### Key words

Familial myxoma; Carney complex; Coronary embolism

## INTRODUÇÃO

As neoplasias cardíacas primárias são entidades clínicas raras, com uma frequência de 0,02% em séries de autópsias<sup>(1)</sup>, ao contrário das neoplasias secundárias que são identificadas em cerca de 1% das séries anatomopatológicas, geralmente no contexto de doença cancerígena disseminada<sup>(2)</sup>. Três quartos dos tumores cardíacos são benignos, dos quais 50% são mixomas, sendo os restantes habitualmente lipomas, fibroelastomas, e rhabdomyomas<sup>(3)</sup>. De acordo com a maioria das séries, os mixomas cardíacos afectam predominantemente o sexo feminino<sup>(4)</sup> e a idade média de apresentação são os 50 anos<sup>(5)</sup>. A aurícula esquerda é o local mais frequentemente afectado, concretamente nos bordos da fossa oval<sup>(6)</sup>, embora

## INTRODUCTION

Primary cardiac tumors are rare, with an incidence of 0.02% in autopsy studies<sup>(1)</sup>, unlike secondary tumors, which are found in 1% of anatomopathological series, usually in the context of disseminated cancer<sup>(2)</sup>. Three-quarters of cardiac tumors are benign; of these, half are myxomas, the others including lipomas, fibroelastomas, and rhabdomyomas<sup>(3)</sup>. According to most series cardiac myxomas mainly affect women<sup>(4)</sup> and mean age at presentation is 50 years<sup>(5)</sup>. The most frequent location is the left atrium, particularly at the border of the fossa ovalis<sup>(6)</sup>, although they have also been reported in the right atrium, the left ventricle and the right ventricle. They can be multiple, in one or

estejam descritos mixomas localizados à aurícula direita, ao ventrículo esquerdo e o ventrículo direito. Há casos de neoplasia em múltiplos locais, quer intra, quer inter cavitários<sup>(7)</sup>. A maior parte (75%) são pediculados, e o tamanho médio da massa varia entre 5 e 6 cm, embora na literatura se encontrem casos com 1 e com 15 cm de maior diâmetro<sup>(4)</sup>.

As manifestações clínicas dividem-se em três grupos: obstrutivas, embolização sistémica, e sintomatologia geral. De acordo com uma revisão de 112 casos, os sinais e sintomas de obstrução intra-cardíaca (particularmente a nível mitral) são os mais frequentes, surgindo em 67% dos casos. A embolização surge em 29% dos doentes (sendo o território cerebrovascular o mais frequentemente atingido), e as manifestações sistémicas em 34% dos casos<sup>(4)</sup>.

Trata-se de uma neoplasia benigna que terá origem em células pluripotenciais mesenquimatosas que persistem após a embriogénese, e que se diferenciam não só em células endocárdicas, mas também em células adiposas, conjuntivas, musculares e cartilaginosas. É considerada uma neoplasia benigna, embora estejam descritos casos de localização secundária particularmente no cérebro, no contexto de embolização cerebrovascular, com posterior implantação no sistema nervoso central<sup>(8)</sup>.

O diagnóstico é realizado na maior parte das ocasiões pela ecocardiografia trans-torácica, com um complemento crucial da ecocardiografia trans-esofágica. No entanto outros métodos de imagem podem ser utilizados, como a Tomografia Axial Computorizada e a Ressonância Magnética Cardíaca. Estes exames fornecem secções transversais com utilidade para a correcta identificação do local de origem do mixoma, do pedículo, e do tamanho da massa<sup>(9)</sup>.

O tratamento é a ressecção cirúrgica. Segundo Bjessmo *et al*, o prognóstico a longo prazo do mixoma cardíaco é favorável. Nesta revisão de 63 casos de mixoma cardíaco submetidos a tratamento cirúrgico, foi demonstrada uma taxa de sobrevida de 85% aos 20 anos, e uma taxa de recidiva local muito baixa, 0,13% por doente por ano<sup>(10)</sup>.

A recidiva do mixoma cardíaco foi estimada em 3% para as formas isoladas e em 20% para a forma familiar do complexo de Carney. Pode surgir por uma exérese incompleta da massa primitiva local, doença *multi-focal ab initio* não identifi-

more chambers<sup>(7)</sup>. Most (75%) are pedunculated; mean size is 5-6 cm, although they can range from 1 to 15 cm<sup>(4)</sup>.

Clinical manifestations can be classified into three types: obstruction, systemic embolization, and general symptoms. Based on a review of 112 cases, signs and symptoms of intracardiac obstruction, particularly of the mitral valve, are the most common (67% of cases). Embolization occurs in 29% of patients, with the cerebral territory most often affected, and systemic manifestations are found in 34% of cases<sup>(4)</sup>.

Cardiac myxomas originate in multipotent mesenchymal stem cells that persist after embryogenesis and differentiate into not only endocardial cells but also adipose cells, connective tissue, muscle and cartilage. They are considered benign, although secondary tumors have been reported, particularly in the brain following cerebrovascular embolization and implantation in the central nervous system<sup>(8)</sup>.

Diagnosis is usually by transthoracic echocardiography, but transesophageal echo can be crucial. Other techniques used include computerized tomography and cardiac magnetic resonance imaging, which provide transverse sections that are useful in identifying the myxoma's site of origin, stalk, and size<sup>(9)</sup>.

Treatment is surgical removal. According to Bjessmo *et al*., the long-term prognosis of cardiac myxoma is good; in this review of 63 cases treated surgically, 20-year survival was 85% and the rate of local recurrence was very low (0.13% per patient per year)<sup>(10)</sup>.

Recurrence has been estimated at 3% for isolated forms and 20% for the familial form in Carney complex. It may result from incomplete excision of the original mass, multifocal disease that was not initially detected, or regrowth from pretumor or reserve cells<sup>(8-11)</sup>. Recurrent myxomas tend to present more rapid growth and local invasion. In a review of 584 patients with operated cardiac myxoma, Shinfeld *et al*. found 42 cases of local recurrence an average of 32.7 years after the initial surgery; in 85% of cases the tumor regrew at the original site in the left atrium<sup>(12)</sup>.

Familial forms of cardiac myxoma account for 10% of the total. They usually present earlier, are more likely to occur in atypical locations, and are generally associated with cutaneous and endocrinal manifestations<sup>(13)</sup>.

cada, ou por recrudescimento de uma forma pré-tumoral (células de reserva)<sup>(8,11)</sup>. A recidiva pode inclusive apresentar um crescimento mais rápido, e uma maior invasão local. Shinfeld *et al*, numa revisão de 584 doentes com mixoma cardíaco operados, identificaram 42 com uma recidiva local, em média 32,7 anos após a cirurgia inicial, sendo que em 85% dos casos o tumor recidivou no local original a nível da aurícula esquerda<sup>(12)</sup>.

As formas familiares do mixoma cardíaco correspondem a 10% do total; a apresentação clínica é habitualmente mais precoce, a probabilidade de localizações atípicas é superior e estão habitualmente associadas outras manifestações cutâneas e endócrinas<sup>(13)</sup>.

### COMPLEXO DE CARNEY

A associação de mixomas cardíacos, alterações da pigmentação cutânea e hiperatividade endócrina (nomeadamente hiperplasia das supra renais independente da ACTH) foi inicialmente descrita em 1985 por Carney *et al*. Os autores realizaram um estudo de associações de doenças raras num mesmo doente como os mixomas cardíacos, mixomas cutâneos, síndrome de Cushing, manchas hiperpigmentadas da pele e fibroadenoma mamário, na clínica Mayo, e detectaram 40 doentes, sendo que 10 tinham uma história familiar de patologia semelhante na família<sup>(14)</sup>.

No entanto, um dos primeiros doentes identificado na literatura foi referenciado em 1981 para o *National Institutes of Health* (NIH), por duas raras neoplasias endócrinas, acromegalia e síndrome de Cushing, bem como por alterações difusas da pigmentação cutânea<sup>(15)</sup>. Há também casos descritos de associações esporádicas de mixomas cardíacos e alterações da pigmentação cutânea nos anos 50 e 60<sup>(16,17)</sup>.

Em 1984 Shenow *et al* num estudo anatómo-patológico descreveram 30 doentes com hipercortisolismo independente da ACTH, nos quais em 4 havia história familiar de tumores do testículo, mixomas cutâneos e cardíacos. A patologia endócrina da supra renal foi denominada de lesão nodular pigmentada primária da supra renal<sup>(18)</sup>.

O termo complexo de Carney foi proposto em 1986 por Bain *et al*<sup>(19)</sup> após a descrição dos 10 casos por Carney *et al*. As denominações anteriores, de síndrome *NAME* em 1980 por

### CARNEY COMPLEX

The association of cardiac myxoma, spotty skin pigmentation and endocrine overactivity (particularly ACTH-independent adrenal hyperplasia) was first described in 1985 by Carney *et al*. They found 40 patients with this association, 10 of whom had a family history of a similar condition, in the course of a study at the Mayo Clinic of individual patients with an association of rare diseases including cardiac and cutaneous myxoma, Cushing syndrome, skin hyperpigmentation and breast fibroadenoma<sup>(14)</sup>.

However, one of the first patients in the literature on the Carney complex was referred in 1981 to the US National Institutes of Health (NIH) for two rare types of endocrine neoplasia, acromegaly and Cushing syndrome, as well as spotty skin pigmentation<sup>(15)</sup>. Sporadic cases of cardiac myxoma associated with spotty skin pigmentation were described in the 1950s and 1960s<sup>(16,17)</sup>.

In an anatomopathological study published in 1984, Shenow *et al*. described 30 patients with ACTH-independent hypercortisolism, of whom four had a family history of testicular tumors and cutaneous and cardiac myxomas. The underlying endocrine disease was termed primary pigmented nodular adrenocortical disease<sup>(18)</sup>.

The name Carney complex was proposed in 1986 by Bain *et al*.<sup>(19)</sup> after the description of 10 cases by Carney *et al*. Previous terms, including *NAME* syndrome proposed by Atherton *et al*. in 1980<sup>(20)</sup> for nevi, atrial myxomas, and ephelides, and *LAMB* syndrome proposed by Rhodes *et al*. in 1983<sup>(21)</sup> for lentigines, atrial myxomas, and blue nevi, are now considered inadequate and are accepted as being part of the Carney complex<sup>(22)</sup>.

This complex is a multiple endocrine neoplasia that, besides tumors (endocrinal and non-endocrinal), can also involve cutaneous pigmentation abnormalities and cardiac, cutaneous or vaginal myxomas. It should not be confused with Carney triad or syndrome, which is a completely different entity consisting of gastric leiomyosarcoma, pulmonary chondroma and extra-adrenal paraganglioma<sup>(23)</sup>.

A joint registry of the NIH (the Mayo Clinic) and a French center (Hôpital Cochin) in France<sup>(24)</sup> has to date identified 500 patients with Carney complex. The largest published series, by

Atherton et al<sup>(20)</sup> para casos de *nevus* cutâneos, mixoma cardíaco e efélides neurofibromatosas, e de síndrome *LAMB* por Rhodes et al em 1983<sup>(21)</sup> aos casos de pigmentação cutânea difusa, mixoma cardíaco e *naevus* azuis, ficaram desajustadas, e no presente é aceite que se enquadrem no complexo de Carney<sup>(22)</sup>.

O complexo de Carney é uma neoplasia endócrina múltipla que pode compreender para além das neoplasias (endócrinas e não endócrinas) alterações da pigmentação cutânea, mixomas cardíacos, cutâneos ou vaginais. De notar que a síndrome ou tríade de Carney é uma entidade clínica totalmente diferente, e compreende a associação de leiomiossarcoma gástrico, condroma pulmonar e paraganglioma extra-adrenal<sup>(23)</sup>.

Estão atualmente identificados 500 doentes com complexo de Carney num registo conjunto do NHI – Clínica Mayo e de um centro Francês – *Cochin Center*<sup>(24)</sup>. A maior série da literatura foi publicada em 2001 por Stratakis et al e considerou 338 doentes deste mesmo registo<sup>(25)</sup>. Desta série 57% eram do sexo feminino, 70% tinham história familiar positiva, a idade média de apresentação da doença foram os 20 anos, e as manifestações clínicas mais frequentes foram por ordem decrescente: pigmentação cutânea difusa (77%), mixoma cardíaco (53%), mixoma cutâneo (33%), neoplasia pigmentar nodular da supra renal (26%), tumor de células de Sertoli (33%), Schwannoma (10%); acromegalia (10%), neoplasia da tiróide (5%) e neoplasia da mama (em 3% das mulheres). Em relação ao mixoma cardíaco surgiu numa idade média inferior ao esperado, apresentou uma tendência para ser múltiplo, e para não ter uma localização auricular esquerda. Para além disso, em 51 doentes foi notado uma recidiva tumoral. Para o mixoma cardíaco e para a neoplasia primária pigmentada da supra renal foi constatada uma distribuição bi-modal com um segundo pico de incidência pelo segundo a terceiro ano de vida. De notar que a esperança de vida deste grupo de doentes está diminuída. Cinquenta e um doentes faleceram durante o seguimento, sendo que em mais de metade a causa da morte foi cardiovascular, atribuída concretamente ao mixoma cardíaco (25%), embolização provocado pelo mixoma (12%), complicação da cirurgia cardíaca (10%), cardiomiopatia (4%) e provável disritmia (6%). Na maior parte dos restantes, a etiologia tumoral

Stratakis et al. in 2001, was of 338 cases from this registry<sup>(25)</sup>. Of these, 57% were female and 70% had a family history of the condition. Median age at presentation was 20, and the most common clinical manifestations were, in decreasing order, spotty skin pigmentation (77%), cardiac myxoma (53%), cutaneous myxoma (33%), pigmented nodular adrenocortical disease (26%), Sertoli cell tumor (33%), schwannoma (10%), acromegaly (10%), thyroid nodules (5%) and breast tumors (3% of the women). Cardiac myxomas developed at a younger mean age than expected; they tended to be multiple and not to be located in the left atrium. Tumor recurrence was found in 51 patients. The incidence of cardiac myxoma and primary pigmented nodular adrenocortical neoplasia had a bimodal age distribution, with a secondary peak from the second to third year of life. The life expectancy of these patients was decreased: 51 died during follow-up, more than half from cardiovascular causes, including cardiac myxoma (25%), embolization resulting from myxoma (12%), complications of cardiac surgery (10%), cardiomyopathy (4%) and probable arrhythmia (6%). In most other cases the cause of death was related to the tumor. Autosomal dominant inheritance was detected in 74% of the patients, from 67 families, the remaining 26% of cases being sporadic.

Table II. Diagnostic criteria of the Carney complex

Major criteria
Spotty pigmentation with typical distribution (lips, conjunctiva, penile or vaginal mucosa)
Cardiac or cutaneous myxoma
Breast myxomatosis
Primary pigmented nodular adrenocortical disease
Acromegaly
Sertoli cell tumor
Thyroid nodules or cancer
Multiple epitheloid-type blue nevi
Breast ductal adenoma
Osteochondromyxoma
Minor criteria
First-degree relative affected
Genetic study (inactivating PRKARIA mutation)

Adapted from<sup>(25)</sup>.

Diagnosis of the Carney complex is based on the presence of two major criteria, which can include histological, biochemical or imaging findings, or one major criterion plus a history of

foi responsável pela morte. Foi constatada uma transmissão autossômica dominante em 74% dos doentes, que correspondiam a 67 famílias. Os casos esporádicos representavam os restantes 26%.

O diagnóstico de complexo de Carney é concluído na presença de duas manifestações *major*, (que podem incluir um comprovativo histológico, bioquímico ou imagiológico). Alternativamente o diagnóstico pode ser concretizado na presença apenas de um critério *major* com uma história num familiar de primeiro grau de complexo de Carney (*Tabela II*), ou num critério *major* com um estudo genético positivo. No presente, as alterações descritas na *Tabela III* não são suficientes para o diagnóstico, embora seja aceite na literatura a sua prevalência no complexo de Carney.

*Tabela II.* Critérios de diagnósticos do Complexo de Carney<sup>(25)</sup>

<b>Critérios Major</b>
1. Pigmentação cutânea com distribuição típica (lábios, conjuntiva, mucosa peniana ou vaginal)
2. Mixoma cardíaco ou cutâneo
3. Mixomatose mamária
4. Lesão pigmenta nodular primária da supra-renal
5. Acromegália
6. Tumor de células de Sertoli
7. Neoplasia da tiróide
8. <i>Neavus</i> azuis múltiplos (epitelióide)
9. Adenoma mamária ductal
10. Osteocondromixoma
<b>Critérios Suplementares</b>
1. Familiar de primeiro grau afectado
2. Estudo genético (mutação inactivadora com gene PRKARIA)

### Dados moleculares

O complexo de Carney é uma neoplasia endócrina múltipla, com transmissão autossômica dominante descrita desde 1984 por Carney *et al*<sup>(26)</sup>. Em 2000, dois grupos distintos, demonstraram que o gene PPKARIA (*protein kinase A type 1a regulatory sub – unit*) localizado

Carney complex in a first-degree relative, or one major criterion plus positive genetic study (*Table II*). The abnormalities listed in *Table III* are not currently considered sufficient for diagnosis, although the literature shows that they are frequently found in the Carney complex.

*Table III.* Clinical manifestations suggestive of Carney complex

Spotty pigmentation with atypical distribution
Café-au-lait spots
Elevated IGF-I; paradoxical growth hormone response to TRH administration in the absence of clinical acromegaly
Cardiomyopathy
Pilonidal sinus
Family history of Cushing syndrome, acromegaly, or sudden death
Colon polyps (usually associated with acromegaly)
Hyperprolactinemia
Isolated benign thyroid nodule in young patients; multiple thyroid nodules in adults (detected by echocardiography)
Family history of carcinoma, particularly of thyroid, colon, pancreas or ovary, or other multiple benign or malignant tumors

IGF-I: insulin-like growth factor I; TRH: thyroid-releasing hormone  
Adapted from<sup>(25)</sup>.

### Molecular studies

The Carney complex is a multiple endocrine neoplasia of autosomal dominant inheritance, first described by Carney *et al.* in 1985<sup>(26)</sup>. In 2000 two separate groups demonstrated that the gene coding for the protein kinase A type I-A regulatory subunit (*PRKARIA*), consisting of 11 exons, in band 24 of the long arm of chromosome 17 (17q24), was responsible. A deletion of two base pairs in exon 5, corresponding to position 163 of the protein, is the commonest mutation<sup>(27)</sup>. When 53 patients diagnosed with Carney complex over a 20-year period were screened, 15 out of 34 families and 7 out of 20 sporadic cases had mutations in this gene, a mutation rate of 40.7%<sup>(28)</sup>.

Most of these mutations result in the formation of a stop codon, leading to a truncated protein product. Protein kinase A is a cAMP-dependent intracellular second messenger involved in a range of cell mechanisms including

na banda 24 do braço longo do cromossoma 17 (17q24) seria o responsável. O gene da PPKARIA compreende 11 exões. Uma deleção de dois pares de bases no exão 5 (que corresponde à posição 163 da proteína) é a forma de mutação mais frequente<sup>(27)</sup>. Num rastreio de 53 casos com diagnóstico de complexo de Carney, ao longo de 20 anos, 15 em 34 famílias e 7 em 20 casos esporádicos apresentaram mutações no gene em questão, a que correspondeu uma taxa de mutação de 40,7%<sup>(28)</sup>.

Tabela III. Alterações clínicas sugestivas do diagnóstico do Complexo Carney<sup>(25)</sup>

1. Pigmentação cutânea com distribuição atípica
2. Manchas <i>café au lait</i>
3. Valores elevados de IGF-I, resposta paradoxal da hormona de crescimento à estimulação com TRH na ausência de acromegalia clínica
4. Cardiomiopatia
5. <i>Sinus Pilonidalis</i>
6. História Familiar de síndrome de Cushing, acromegalia, ou morte súbita
7. Pólipos do Cólon (habitualmente associados à acromegalia)
8. Hiperprolactinémia
9. Nódulo tiroideu benigno isolado num doente jovem; múltiplos nódulos tiroideos no adulto (detectados por ecografia)
10. História familiar de carcinoma em particular da tiróide, do cólon, do pâncreas, e do ovário, ou história de outros tumores benignos ou malignos múltiplos.

A maioria das mutações resulta na formação de um codão *stop* com posterior síntese de uma proteína truncada. A proteína cinase A é um segundo mensageiro intracelular, com atividade dependente de AMPc, que está implicada numa variedade de mecanismos da biologia celular, como a transcrição e a apoptose<sup>(24)</sup>. A proteína é um tetrâmero, que compreende duas sub-unidades regulatórias (R) e duas sub-unidades catalíticas (C); é o gene da sub-unidade R1- $\alpha$  que está mutado. O gene PRKARIA funciona como um gene supressor tumoral através da regulação da atividade da proteína cinase A. Dessa forma, uma mutação inativadora da sub-unidade regulatória leva a um aumento da atividade da sub-unidade catalítica, com a estimulação da transcrição de genes dependentes do AMPc, com posterior

transcription and apoptosis<sup>(24)</sup>. It is tetrameric, consisting of two regulatory subunits (R) and two catalytic subunits (C); the mutations are found in the gene for the R1- $\alpha$  subunit. The *PRKARIA* gene functions as a tumor suppressor by regulating the activity of protein kinase A, and so a mutation that inactivates the regulatory subunit and hence enhances the activity of the catalytic subunit will stimulate the transcription of cAMP-dependent genes, leading to increased and uncontrolled cell proliferation. The gene is implicated in the genesis of colorectal, breast, kidney and ovarian cancers. Animal studies have shown that mice homozygous for the R1- $\alpha$  subunit deletion die in utero due to cardiac developmental abnormalities<sup>(29)</sup>, while transgenic mice with heterogeneous expression of the gene for the same subunit have phenotypic alterations that are typical of Carney complex, such as adrenocortical hyperplasia with hypercortisolism that is not suppressed by dexamethasone, and thyroid follicular hyperplasia<sup>(30)</sup>.

In a study of 51 unrelated patients with Carney complex, 65% had mutations in the *PRKARIA* gene<sup>(31)</sup>. As well as deletions, other types of mutation are found, including nonsense, frameshift and splice site, which usually result in gene haploinsufficiency<sup>(23)</sup>. Another locus on the short arm of chromosome 2 has been suggested, but no specific gene has been identified. Mutations in the *PRKARIA* gene are responsible for only two-thirds of cases, and familial forms have been reported with no link to chromosome 17. There may thus be other genetic mechanisms that remain to be clarified<sup>(32)</sup>.

### Follow-up

The literature suggests that patients with a diagnosis of Carney complex should undergo echocardiography, measurement of urinary free cortisol, overnight dexamethasone suppression testing, and annual serum insulin-like growth factor assessment. Male patients should also have annual testicular ultrasonography, while women should have annual breast imaging, although pelvic ultrasonography to screen for ovarian cancer need not be repeated. Magnetic resonance imaging of the pituitary and spinal column should also be performed to screen for the characteristic neoplasia of Carney complex and thus help to improve prognosis<sup>(25)</sup>.

Given the likelihood of recurrence, patients

promoção e descontrolo da proliferação celular. A atividade do gene está implicada na génese do cancro colorectal, da mama, do rim e do ovário. Estudos em modelos animais demonstraram que ratos homozigóticos para a deleção da subunidade R1- $\alpha$  morriam *in utero* por patologia da embriogénese cardíaca<sup>(29)</sup>, enquanto ratos transgênicos com expressão heterogênea do gene da mesma sub-unidade apresentavam alterações fenotípicas típicas do complexo de Carney, como hiperplasia adrenocortical com hipercortisolismo não suprimido pela dexametasona e hiperplasia folicular da tiróide<sup>(30)</sup>.

Numa análise de 51 doentes não relacionados, com complexo de Carney, 65% apresentavam mutações no gene PPKARIA<sup>(31)</sup>. Para além da deleção, outro tipo de mutação identificada, como nonsense, *frameshift* e *splice*, geralmente conduz a haploinsuficiência do gene em questão<sup>(23)</sup>. Outro locus no cromossoma 2p foi sugerido, embora nenhum gene tenha sido concretamente identificado. A mutação do gene do PPKARIA é responsável por apenas 2 em cada 3 doentes com a síndrome e estão descritos casos de várias famílias sem ligação ao gene do cromossoma 17 em questão; assim, outras hipóteses genéticas estão por esclarecer<sup>(32)</sup>.

### Seguimento

Em termos de seguimento de doentes com o diagnóstico de complexo de Carney, é sugerido na literatura a realização de uma ecocardiografia, doseamento de cortisol livre urinário, teste de supressão nocturna com a dexametasona e determinação sérica anual do factor de crescimento relacionado com a insulina. Os doentes do sexo masculino deverão também realizar ecografia testicular anualmente. Em relação ao sexo feminino sugere-se ainda controlo anual imagiológico da mama, não estando recomendado, no entanto, a realização seriada de ecografia pélvica para diagnóstico de carcinoma do ovário. É também de referir a necessidade de um estudo imagiológico da hipófise e da coluna vertebral com Ressonância Magnética, por forma a detectar precocemente patologia neoplásica característica e assim melhorar o prognóstico<sup>(25)</sup>.

Pela hipótese de recidiva, há também a necessidade de realização de seguimento clínico e imagiológico anual nos doentes com mixoma cardíaco operado e complexo de Carney.

Em relação aos familiares de primeiro grau

with operated cardiac myxoma and Carney complex should undergo annual clinical and imaging follow-up.

Unaffected first-degree relatives should be assessed by echocardiography and hormone study. If this proves positive, genetic study should be considered.

### Coronary embolization

In a review of 112 patients with cardiac myxoma, systemic arterial embolization was found in 30% of cases, the cerebral territory being most often affected<sup>(4)</sup>. Embolization to other vascular territories has also been reported, particularly the coronaries. According to Lehrman et al., coronary embolization is rare in left atrial myxoma, which may be explained by the fact that the coronary ostia are perpendicular to the aortic flow and are shielded in systole by the valve cusps<sup>(33)</sup>. In a literature review of 26 cases of left atrial myxoma and acute myocardial infarction, the right coronary artery territory was the most affected (47.6%), while in 25% of cases no vascular injury was detected. Fibrinolysis is not indicated in this patient group due to the high risk of embolization<sup>(34)</sup> and cardiac tamponade<sup>(35)</sup>. According to an echocardiographic review by Goswami et al.<sup>(36)</sup>, a small tumor of friable and irregular appearance is more likely to lead to systemic embolization.

### CASE REPORT

The authors present the case of a 68-year-old man, white, who was admitted to the emergency room (ER) on May 17 2007 with global aphasia, sudoresis and reduced muscle strength in the right side of the body of 30 minutes' evolution. This was the second such episode in 15 days. The only relevant personal history was longstanding vitiligo. Family history included cardiac and endocrine tumors; his eldest daughter, now aged 45, had undergone surgical excision of a right atrial myxoma at the age of 31, bilateral adrenalectomy due to Cushing syndrome arising from primary adrenal hyperplasia at age 9, and surgery via a transsphenoidal approach to remove an ACTH- and prolactin-producing pituitary microadenoma at age 43. She had also apparently had melanoderma, vaginal myxoma and thyroid nodules. One of the patient's grandchildren, now

não afectados, está recomendado a realização de uma consulta de rastreio com suporte de ecocardiografia e de estudo hormonal. Se disponível (e se posteriormente conclusivo), o rastreio genético deve ser considerado.

### Embolização coronária

De acordo com uma revisão de 112 doentes com mixomas cardíacos, a embolização arterial sistémica está presente em 30 % dos casos, sendo o território cerebral o mais frequentemente atingido<sup>(4)</sup>. A embolização para outros territórios vasculares está também descrita, concretamente para o território coronário. De acordo com Lehrman *et al*, a incidência de embolização coronária é muito rara no contexto de mixoma da aurícula esquerda; e poderá ser explicado pela orientação perpendicular dos *ostios* coronários em relação ao fluxo aórtico, e ao encerramento dos *ostios* coronários na sístole com as cúspides valvulares<sup>(33)</sup>. Numa revisão da literatura de 26 casos de mixomas auriculares esquerdos e enfarte agudo do miocárdio o território da artéria coronária direita foi o mais significativamente afetado (47,6%), sendo que em 25% dos casos não foi detectada qualquer lesão vascular. A fibrinólise não está indicada neste grupo de doentes pelo risco elevado de embolização<sup>(34)</sup> e de tamponamento cardíaco<sup>(35)</sup>. A presença de um tumor de pequenas dimensões, com aspecto friável e irregular favorece a embolização sistémica, de acordo com uma revisão ecocardiográfica de Gosawi *et al*<sup>(36)</sup>.

### CASO CLÍNICO

Os autores apresentam o caso de um indivíduo do sexo masculino, de 68 anos, caucasiano, que recorreu ao Serviço de Urgência (SU) no dia 17 de Maio de 2007 por afasia global, sudação e diminuição da força muscular no hemitórax direito com 30 minutos de duração. Tratava-se do segundo episódio em 15 dias. Nos antecedentes pessoais destacava-se apenas vitiligo cutâneo com uma evolução de longa data. Nos antecedentes familiares constatou-se uma história de neoplasias cardíacas e endocrinológicas. Assim, a primogénita, no presente com 45 anos foi submetida a cirurgia de um mixoma da aurícula direita aos 31 anos. Tinha antecedentes de supra-renalectomia bilateral aos 9 anos no Porto por

aged 13, was also operated at the age of 2 to remove a left atrial myxoma.

One hour after arrival in the ER the patient was conscious, oriented to self and others, hemodynamically stable, and with no muscle or speech disturbances. Cardiac auscultation was regular, with accentuated first heart sound. There were no signs of vascular congestion such as jugular distension, peripheral edema, ascites or pulmonary rales.

The electrocardiogram showed sinus rhythm with a ventricular rate of 60 bpm and a pattern of early repolarization, which continued throughout hospitalization. Laboratory tests showed a slight elevation of creatine kinase (CK) and glutamic oxaloacetic transaminase (GOT) (Table I), with no other significant alterations.

Table I. Cardiac biomarkers during hospitalization

	May 17	May 21	May 22	May 27
GOT (U/L)	50	25	22	20
CK (U/L)	451	89	86	50
CK-MB (ng/ml)	-	1.7	1.4	0.7
Myoglobin (ng/ml)	-	57	-	-
Troponin I (ng/ml)	-	5.67	2.61	0.06

GOT: glutamic-oxaloacetic transaminase; CK: creatine kinase

Transthoracic echocardiography in the ER revealed a cardiac mass about 5 cm long in the left atrium, prolapsing into the left ventricular chamber, with a well-defined outline, irregular edges and a friable appearance, compatible with a cardiac myxoma (Figure 1).

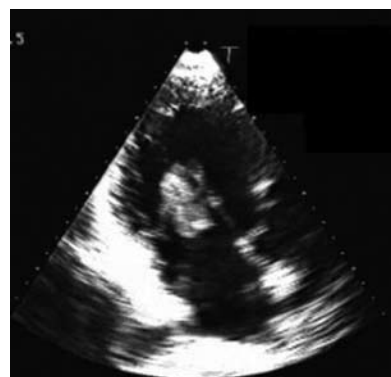


Figure 1. Imagem ecocardiográfica bi-dimensional, numa incidência apical de 3 câmaras. É notória uma massa a nível da aurícula esquerda, com aspecto friável e prolapsante para a cavidade ventricular esquerda.

Figure 1. Two-dimensional echocardiogram in apical 3-chamber view, showing a left atrial mass, of friable appearance and prolapsing into the left ventricular chamber.

síndrome de Cushing secundário a hiperplasia primária das supra-renais, cirurgia hipofisária por via transfenoidal por microadenoma hipofisário produtor de ACTH e prolactina, aos 43 anos. Havia também referência a melanodermia, mixoma vaginal e nódulos tiroideus. Um dos netos do doente, hoje com 13 anos, foi também submetido a cirurgia aos 2 anos para excisão de um mixoma da aurícula esquerda.

Uma hora após a entrada no SU o doente encontrava-se consciente, orientado alo e auto psiquicamente, hemodinamicamente estabilizado, sem *deficits* musculares e sem perturbações da fala. A auscultação cardíaca era regular e identificava um reforço do primeiro tom cardíaco. Não eram evidentes sinais de congestão vascular, como distensão jugular, edemas periféricos, ascite ou fevres à auscultação pulmonar.

O doente apresentava no electrocardiograma, um ritmo sinusal, com frequência ventricular de 60 por minuto com um padrão de repolarização precoce, que se manteve durante todo internamento. Em termos analíticos destacava-se uma discreta elevação da creatina quinase (CK) e da transaminase glutamo-oxaloacética (TGO) (*Quadro I*), sem outras alterações significativas.

Quadro I. Biomarcadores cardíacos durante o internamento

	17/05	21/05	22/05	27/05
TGO (U/L)	50	25	22	20
CK (U/L)	451	89	86	50
CKMB (ng/ml)	-	1.7	1.4	0.7
Mioglobina (ng/ml)	-	57	-	-
Troponina (ng/ml)	-	5.67	2.61	0.06

TGO – transaminase glutâmo-oxaloacética; CK – creatina quinase

Foi realizada uma ecografia transtorácica no SU que identificou uma massa cardíaca, com localização à aurícula esquerda, prolapsante para a cavidade ventricular esquerda, com cerca de 5 cm de comprimento. A massa apresentava um contorno bem definido, bordos irregulares, e um aspecto friável, compatível com um mixoma cardíaco (*Figura 1*).

Foi internado no Serviço de Cardiologia para estudo complementar da massa e orientação pré-cirurgia.

Em meio hospitalar realizou uma ecografia cardíaca trans-esofágica que evidenciou uma massa intra-auricular, aderente à parede posterior da aurícula esquerda, com 5,4 cm

The patient was admitted to the cardiological department for further tests and preparation for surgery.

Transesophageal echocardiography following hospitalization showed an atrial mass adhering to the posterior wall of the left atrium, 5.4 cm in length, of friable and heterogeneous appearance, prolapsing through the mitral valve, but without significant hemodynamic repercussions. Coronary angiography revealed no obstructive vascular disease, and cardiac magnetic resonance imaging (MRI) detected, as well as the atrial mass, an area of delayed enhancement in the lower third of the left ventricular lateral/inferior wall (*Figures 3, 4 and 5*).

An elevation of biomarkers of myocardial necrosis was observed, with a peak troponin I level of 5.67 UI/l on the fourth day, but the patient remained asymptomatic throughout his hospital stay.

He was transferred to the Cardiac Surgery Unit on May 31, and the atrial mass was removed on the following day. Pathological study confirmed the histological diagnosis of myxoma.

The postoperative period was uneventful and the patient was discharged on June 6 2007.

In light of his family history, the patient was subsequently admitted to the Endocrinology Department for further study of the endocrine pathology, including hormone analysis (total and urinary free cortisol, dexamethasone suppression testing and thyroid hormones), MRI of the pituitary and spinal column, and testicular ultrasonography. Neither hormone nor imaging studies revealed significant abnormalities. He was also referred for genetic study.

He was recently seen by a cardiologist and has been followed for four months. There were no signs of tumor recurrence on echocardiography.

## DISCUSSION

When a cardiac mass is found in a patient with a history of cardiac myxoma in first-degree relatives, this immediately suggests familial cardiac myxoma. In the case reported, histological study of the surgical specimen confirmed the diagnosis of cardiac myxoma, and a review of the clinical records of the patient's daughter and grandson indicate a diagnosis of Carney complex according to the criteria of one major and one minor manifestation (*Figure 2*).

de comprimento, com aspecto friável e não homogêneo, insinuando-se na válvula mitral, mas sem repercussão hemodinâmica significativa. A coronariografia não evidenciou doença vascular obstrutiva, e a ressonância magnética nuclear (RMN) cardíaca, para além da massa descrita, identificou uma área de realce tardio, a nível do terço basal da parede lateral/inferior do ventrículo esquerdo (*Figura 3, 4 e 5*).

Durante o internamento foi notada uma elevação dos biomarcadores de necrose miocárdica (Quadro I), com um valor máximo de troponina I detectado ao quarto dia de internamento de 5,67 UI/L. De notar que o paciente se manteve sempre assintomático durante o internamento.

O doente foi transferido para o Serviço de Cirurgia Cardíaca a 31 de Maio, e a 1 de Junho foi submetido a exérese da massa intra-auricular. O estudo anatomopatológico da massa confirmou o diagnóstico histológico de mixoma cardíaco.

O pós-operatório não teve complicações e o doente teve alta a 6 de Junho de 2007.

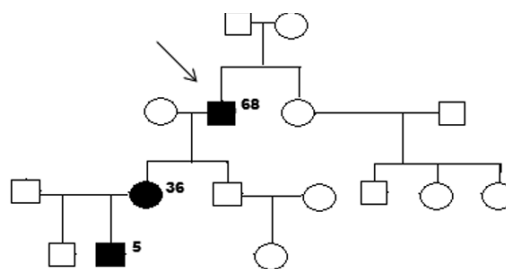
Foi posteriormente internado no Serviço de Endocrinologia para estudo de patologia endócrina, a propósito da sua história familiar. Realizou doseamentos hormonais (cortisol total e livre urinário, teste de supressão pela dexametasona, hormonas da tiróide), bem como RMN à hipófise e à coluna vertebral, e ecografia testicular. Quer o estudo hormonal, quer o estudo imagiológico não evidenciaram alterações significativas. Também foi referenciado para uma consulta de Genética.

Foi recentemente observado em consulta de Cardiologia com um seguimento clínico de 4 meses. Por ecografia não houve sinais de recidiva da massa cardíaca.

## DISCUSSÃO

A identificação de uma massa cardíaca com uma história de mixoma cardíaco em familiares do primeiro grau sugeriu-nos desde logo uma hipótese de mixoma cardíaco familiar. A análise histológica da peça operatória foi conclusiva para o diagnóstico de mixoma cardíaco e a revisão dos processos clínicos da filha e do neto do doente, de acordo com os critérios de diagnóstico atrás referidos (um critério *major* e outro *minor*) apontam para o diagnóstico de complexo de Carney (*Figura 2*).

The case presented also indicates a diagnosis of acute myocardial infarction according to the European Society of Cardiology's universal definition<sup>(37)</sup>, based on elevated enzyme levels and the detection of an area of delayed enhancement on MRI. The infarction is likely to have been caused by embolization, given the absence of significant atherosclerotic lesions in the coronary tree and the presence in the left atrium of a friable mass with echocardiographic features compatible with myxoma, which may also have been the cause of the patient's two transient ischemic accidents.



*Figura 2. Genograma.*

*Figure 2. Genogram.*

## CONCLUSION

This case highlights the importance of a family history of cardiac myxoma and the various clinical features of the Carney complex in diagnosing this rare disease and improving its prognosis. It is also important to maintain a high level of clinical suspicion for a diagnosis of coronary embolism.

Pedido de separatas para:

Address for reprints:

ROGÉRIO TEIXEIRA  
Serviço de Cardiologia  
Hospitais da Universidade de Coimbra  
Praceta Prof. Mota Pinto  
3000 – Coimbra  
Tel: 239 400 400 / Tlm:936740242

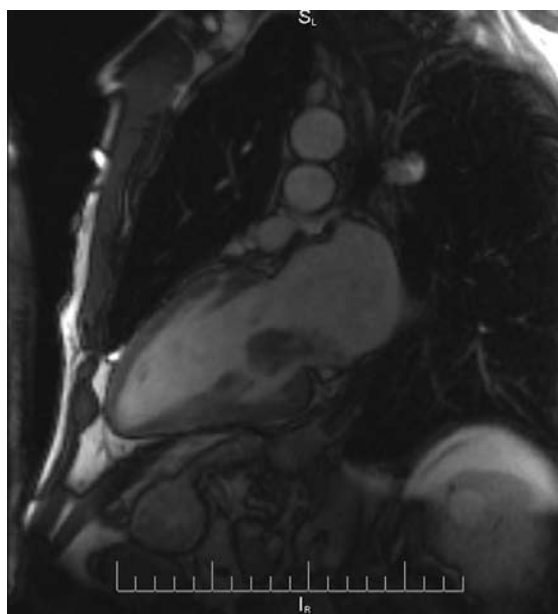


Figura 3 e 4. RMN cardíaca, incidência do eixo longo-2 câmaras, sequência “Steady State Free Precession” com 25 imagens por ciclo cardíaco. 3) diástole 4) sístole. Visualiza-se uma massa pediculada com origem na parede posterior da aurícula esquerda, prolapsante através da mitral para o ventrículo esquerdo.

Figure 3 and 4. Cardiac MRI, long-axis 2-chamber view, steady-state free precession sequence, with 25 images per cardiac cycle. Figure 3: diastole; Figure 4: systole. A pediculated mass can be seen attached to the posterior wall of the left atrium, prolapsing through the mitral valve into the left ventricle.

O presente caso evidencia também um diagnóstico de enfarte agudo do miocárdio de acordo com a definição universal de enfarte da Sociedade Europeia de Cardiologia<sup>(37)</sup>, baseado na elevação enzimática e na detecção por RMN de uma área de realce tardio de sinal. Parece-nos provável a etiologia embólica do enfarte dada a ausência de lesões ateroscleróticas significativas na árvore coronária e a presença na aurícula esquerda de uma massa friável com aspecto ecocardiográfico compatível com um mixoma, que também poderia estar na gênese dos dois acidentes isquémicos transitórios que o doente apresentou.

## CONCLUSÃO

Fica claramente realçada a importância da história familiar do mixoma cardíaco e das várias entidades clínicas do complexo de Carney por forma a diagnosticar e melhorar o prognóstico desta rara doença. Importa também reforçar a necessidade de uma suspeita clínica elevada para o diagnóstico de embolização coronária.

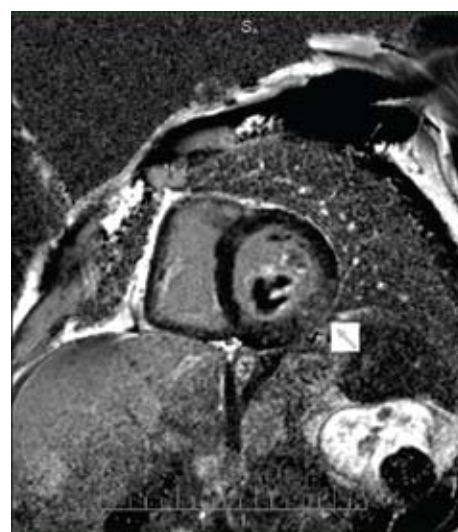


Figura 5. RMN cardíaca, incidência do eixo curto, sequência eco de gradiente com pulso de inversão efectuada 10 minutos após a injeção endovenosa de 0,2mmol/kg de quelato de gadolínio. Seta: área de realce tardio transmural localizada na parede infero-lateral do ventrículo esquerdo.

Figure 5. Cardiac MRI, short-axis view, gradient echo sequence with inversion pulse 10 minutes after iv administration of 0.2 mmol/kg of gadolinium chelate. Arrow: Area of transmural delayed enhancement in the infero-lateral wall of the left ventricle.

## BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. McAllister HA; Fenoglio, J, Tumors of the cardiovascular system. In: Atlas of Tumor Pathology. Vol. 2, Fascicle 15. 1978, Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology. 1-3.
2. Lam KY, Dickens P, and Chan AC, Tumors of the heart. A 20 year experience with a review of 12,485 consecutive autopsies. Arch Pathol Lab Med 1993. 117: p. 1027-1031.
3. Reynen K, Cardiac myxomas. NEJM, 1995. 333(24): p. 1610-1615.
4. Pinede L, Duhaut P, and Loire R, Clinical Presentation of Left Atrial Cardiac Myxoma, A Series Of 112 Consecutive Cases. Medicine, 2001. 80: p. 159-172.
5. Yoon DH and Roberts W, Sex distribution in cardiac myxomas. Am J Cardiology, 2002. 90: p. 563-565.
6. Sutton MG, Mercier LA, Giuliani ER, Lie JT, Atrial myxomas. A review of clinical experience in 40 patients. Mayo Clin Proc 1980. 55: p. 371-376.
7. Blondeau P, Primary cardiac tumors — French studies of 533 cases. Thorac Cardiovasc Surg, 1990(38): p. 192-195.
8. Altundag M, Ertas G, Ucer A, et al., Brain metastasis of cardiac myxoma: case report and review of the literature. Journal of Neuro-Oncology, 2005. 75: p. 181-184.
9. Reddy DB, Jena A, Venugopal P, Magnetic resonance imaging in evaluation of left atrial masses: An in vitro and in vivo study. J Cardiovasc Surg, 1994. 35: p. 289-294.
10. Bjessmo S, Ivert T, Cardiac Myxoma: 40 Years' Experience in 63 Patients. Ann Thorac Surg, 1997(63): p. 697-700.
11. Amano J, Kono T, Wada T, et al., Cardiac myxoma: its origin and tumor characteristics. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2003. 9: p. 215-221.
12. Shinfield A, Katsumata T, and Westaby S, Recurrent cardiac myxoma: seeding or multifocal disease? Ann Thorac Surg, 1998(66): p. 285-288.
13. Zipes D, Libby P, Bonow R, Braunwald E, Braunwald's Heart Disease, a Textbook of Cardiovascular Medicine, 7th ed. 2005, Philadelphia. 1741-1755.
14. Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, Shenoy BV, Go WL, The complex of myxomas, spotty pigmentation and endocrine overactivity. Medicine, 1985. 64: p. 270-83.
15. Rosenzweig JL, Lawrence DA, Vogel DL, Adrenocorticotropin-independent hypercortisolemia and testicular tumors in a patient with a pituitary tumor and gigantism. J Clin Endocrinol Metab, 1982(55): p. 421-427.
16. Kendall D and Symonds B, Epileptiform attacks due to myxoma of the right auricle. Br Heart J, 1952. 14: p. 139-143.
17. Frankenfeld RH, Waters CH, and Steiner RC, Bilateral myxomas of the heart. Ann Intern Med, 1960. 53: p. 139-143.
18. Shenoy BV, Carpeneter P, Carney JA, Bilateral primary pigmented nodular adrenocortical disease. Rare cause of the Cushing's syndrome. Am J Surg Pathol, 1984. 8: p. 335-344.
19. Bain F, Carney Complex. Mayo Clinical Proc, 1986. 61: p. 508.
20. Atherton DJ, Wells RS, and Macdonald DM, A syndrome of various cutaneous pigmented lesions, myxoid neurofibromata and atrial myxoma: the NAME syndrome. Br J Dermatology, 1980. 103: p. 421-429.
21. Rhodes AR, Silverman RA; Harrist TJ, Perez-Athaid AR, Mucocutaneous lentiginos, cardiomyocutaneous myxomas and multiple blue nevi: the LAMB syndrome. J Am Acad Dermatol, 1984. 10: p. 72-82.
22. Stratakis CA, Genetics of Carney complex and related familial lentiginos, and other multiple tumor syndromes. Pediatr Pathol Mol Med, 2000. 19: p. 41-68.
23. Wilkes D, MacDermott D, Basson C, Clinical phenotypes and molecular genetic mechanisms of Carney complex. Lancet, 2005. 6: p. 501-508.
24. Boikos SA and Stratakis CA, Carney Complex: the first 20 years. Current Opinion in Oncology, 2007(19): p. 24-29.
25. Stratakis C, Kirschner L, and Carney J, Clinical and Molecular Features of the Carney Complex: Diagnostic Criteria and Recommendations for Patient Evaluation. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2001. 86(9): p. 4041-4046.
26. Carney J, Hruska L, Beauchamp D, Gordon H. Dominant inheritance of the complex of myxomas, spotty pigmentation and endocrine overactivity. Mayo Clin Proc, 1986. 1986(61): p. 165-172.
27. Kirschner L, Carney J, and Pack S, Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-A regulatory subunit in patients with the Carney complex. Nat Genet, 2000(26): p. 89-92.
28. Kirschner LS, Sandrini F, Monbo J, Lin JP, Carney J, Stratakis CA, Genetic heterogeneity and spectrum of mutations of the PRKARIA gene in patients with Carney complex. Hum Mol Genet 2000(9): p. 3037-3046.
29. Amieux PS, Cummings DE, Motammed K, Compensatory regulation of R1alpha protein levels in protein kinase A mutant mice. J Biol Chem, 1997(272): p. 3993-3998.
30. Griffin KJ, Kirschner LS, Matyakhina L, 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 PRKARIA induced lesions. J Med Genetic, 2004. 41: p. 923-931.
31. Veugelers M, Wilkes D, and Burbon K, Comparative PRKARIA genotype-phenotype analyses in humans with Carney complex and prkar1a haploinsufficient mice. Proc Natl Acad Sci, 2004. 101(14222-27).
32. Stratakis C, Carney J, and Lin P, Carney complex, a familial multiple neoplasia and lentiginosis syndrome: analysis of 13 kindreds and linkage to the short arm of chromosome 2. J Clin Invest, 1996(97): p. 699-705.
33. Lehrman KL, Prozan GB, Ulliot D, Atrial myxoma presenting as acute myocardial infarction. American Heart Journal, 1985. 110(6): p. 1293.
34. Abascal VM, Kasznica J, Aldea G, Davidoff R, Left Atrial Myxoma and Acute Myocardial Infarction: A Dangerous Duo in the Thrombolytic Agent Era. Chest, 1996. 109(4): p. 1106-1108.
35. Panos A, Kalangos A, Sztajzel S, Left atrial myxoma presenting with myocardial infarction. Case report and review of the literature. International Journal Cardiology, 1997. 62: p. 73-75.
36. Goswami K, Shrivastava S, Bahl V, Saxena A, Manchanda S, Wasir H, Cardiac myxomas: Clinical and echocardiographic profile. International Journal of Cardiology 1998. 63: p. 251-259.
37. Thygesen K, Alpert S, White HD, on behalf of the joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. European Heart Journal, 2007. 28: p. 2525-2538.