

Síndrome de Cushing secundario a displasia adrenal micronodular familiar

A. GENTIL BALDRICH, T. MARTÍN HERNÁNDEZ,
V. GARCÍA-HIERRO, M. DÍAZ GÁLVEZ, M.J. PAREJA MEGÍA^a,
J.L. VILLAR RODRÍGUEZ^a, A. JIMÉNEZ GARCÍA^b
y E. HERRERA JUSTINIANO

Servicios de Endocrinología, ^aAnatomía Patológica
y ^bServicio de Cirugía General. Hospital Universitario
Virgen Macarena. Sevilla.

Dos hermanas (14 y 18 años) estudiadas por hipercortisolismo en nuestro servicio en el último año presentaron datos analíticos y bioquímicos de síndrome de Cushing independiente del ACTH, aun cuando los estudios de localización realizados no pudieron poner de manifiesto un agrandamiento uni o bilateral de las glándulas adrenales. En sus antecedentes figuraba una tía materna con hallazgos "similares". La clínica de hipercortisolismo sólo fue evidente en la mayor de las hermanas, mientras que la hiperfunción adrenal fue demostrada tras un estudio de secreción espontánea en 24 h en la más pequeña.

Fueron remitidas a cirugía siendo practicada en ambas una adrenalectomía bilateral. El estudio anatomopatológico reveló la presencia de múltiples nódulos entre 1 y 3 mm, de coloración oscura y atrofia perinodular confirmando la existencia de displasia micronodular pigmentaria. No se objetivaron datos de presencia de síndrome de Carney en ellas.

Presentamos la clínica, los hallazgos analíticos e histológicos de nuestras pacientes afectadas de esta inusual enfermedad y una revisión de la bibliografía científica.

FAMILIAL MICRONODULAR ADRENAL DYSPLASIA ORIGINATING CUSHING'S SYNDROME

Two sisters (14 and 18 years old) presented with hypercortisolism in our Department over the last year. They showed biochemical tests of ACTH-independent Cushing's syndrome without radiological adrenal gland enlargement. A maternal aunt also presented similar findings. Hypercortisolism was more evident in the elder one; her sister only showed elevated 24 hours spontaneous cortisol secretion.

Both patients underwent adrenalectomy. Pathological examination of the adrenal gland revealed dark nodules that ranged from 1 to 3 mm and perinodular atrophy, lesions specific for pigmented micronodular dysplasia. No other clinical data suggestive of the Carney complex were observed.

We present the clinical and analytical data of these two patients with an unusual pathology.

Key words: Hipercortisolismo. Cushing's syndrome. Pigmented micronodular dysplasia. Carney complex.

La displasia adrenal micronodular es una enfermedad congénita causante de un hipercortisolismo independiente del ACTH que afecta a ambas glándulas adrenales cuyo parénquima está sustituido por múltiples nódulos de pequeño tamaño y coloración oscura rodeados de un tejido perinodular atrófico¹⁻⁷.

Desde sus primeras descripciones en 1949, se han descrito alrededor de 140 casos⁸⁻¹³ de esta rara enfermedad, causante del síndrome de Cushing, siendo todavía de notable interés la descripción de su curso clínico y evolución.

Se asocia, en más de la mitad de los casos, a una neoplasia endocrina familiar que afecta a múltiples órganos y viene determinada por una pigmentación anormal de la piel y mucosas, mixomas cardíacos y otras neoplasias conocida como síndrome de Carney^{6,14-17}. Su presentación como responsable de la hiperfunción adrenal aislada se describe tan sólo en un 3-5% de todos los casos de síndrome de Cushing^{7,18} aunque en la infancia su frecuencia puede ser mucho más alta¹⁹, mientras que está presente en más de la tercera parte de los pacientes con este síndrome a su diagnóstico^{15,17,20,21}.

Dado lo temprano de su presentación, suele cursar con elevada morbilidad general y su seguimiento a largo plazo es obligado, ya que muchos de los constituyentes del síndrome de Carney pueden aparecer varios años tras el diagnóstico inicial.

Presentamos la clínica, los hallazgos analíticos e histológicos de dos hermanas afectadas de un síndrome de Cushing debido a una displasia

Palabras clave: Hipercortisolismo. Síndrome de Cushing. Displasia micronodular pigmentaria. Síndrome de Carney.

Correspondencia: Dr. A. Gentil Baldrich.
Genaro Parladé, 9, 6.º C. 41013 Sevilla.

Manuscrito recibido el 17-7-2000; aceptado para su publicación el 16-4-2001.

micronodular pigmentaria y una revisión de la bibliografía científica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Las concentraciones plasmáticas de las distintas hormonas evaluadas en nuestras pacientes fueron realizadas mediante kits comerciales: testosterona, dehidroepiandrosterona-S y androstendiona (Immunotech®), LH y FSH (Nichols®), cortisol (ICN Biomed®) y 17-OH progesterona (RIA-DPC®). Para el estudio del perfil secretorio de cortisol, éste fue medido por duplicado en las 72 muestras obtenidas a lo largo de 24 h según protocolo de exploración de nuestro servicio²². En ambas pacientes, además del examen clínico se realizó un estudio oftalmológico y ecocardiográfico para descartar la presencia de síndrome de Carney.

Casos clínicos

Paciente 1

Paciente de 18 años que desde hacía un año presentaba estrías cutáneas en la raíz de los miembros inferiores, las caderas y las mamas, hinchazón facial y dolorimiento de los miembros inferiores. No presentaba hipertensión arterial. La ganancia ponderal fue de 5 kg en ese período de tiempo, con aumento del apetito. Los ciclos menstruales eran normales. A la exploración presentaba facies redondeada, con rubeosis facial y grasa de predominio en el cuello y el tronco; estrías rojo-vinosas en las caderas, y en la raíz de los muslos y de las mamas; sin bocio ni signos de hipotiroidismo. La presión arterial (PA) de 130/90 mmHg era estable.

Con la sospecha de síndrome de Cushing se procede a su estudio hormonal: T4 libre: 1,20 ng/dl (normal: 0,89-1,78); TSH: 1 µU/ml (normal: 0,170-4,050); anticuerpos antimicrosomales: 71 U/ml (normal: 0-30); anticuerpos antitiroglobulina: 20 U/ml (0-100). Cortisol plasmático basal: 509 nmol/l (normal: 250-650). Cortisol tras 1 mg de dexametasona: 581 nmol/l (normal < 120). Cortisol tras 8 mg de dexametasona: 803 nmol/l. Cortisol libre urinario: 1.249 nmol/l (80-250); tras dexametasona: 596 nmol/24 h. ACTH basal: 1 nmol/l (normal: 7-70). DHEA-S: 309 ng/ml (normal: 20-2.600). Test de CRH (1 µg/kg/i.v.) para ACTH y cortisol: -15 min: < 1/1.018; basales: < 1/606; 15 min: < 1/650; 30 min: < 1/532; 45 min: < 1/660; 60 min: < 1/574; 75 min: < 1/570; 90 min: 6,9/543;

105 min: < 1/456; 120 min: < 1/442 pg/ml/nmol/l, respectivamente. Estos datos confirman la sospecha de hiper cortisolismo independiente del ACTH.

Los estudios funcionales y de imagen realizados aportaron los siguientes datos: a) gammagrafía adrenal tras frenación con DXM (1 mg/6 h/96 h) con ¹³¹I-norcolesterol: discreta hiperplasia suprarrenal bilateral de predominio derecho; b) TC y RM abdominal: glándulas suprarrenales de morfología conservada, tamaño y disposición normal, y c) RM de hipotálamo-hipófisis: dentro de la normalidad.

La paciente fue intervenida, practicándosele una adrenalectomía bilateral sin complicaciones.

Paciente 2

Paciente de 14 años, hermana de la anterior y asintomática al inicio de los estudios. Presenta menarquia a los 13 años con ciclicidad menstrual normal. A la exploración no se objetivan alteraciones. La PA era de 110/80 mmHg. El estudio hormonal reveló los siguientes datos: cortisol plasmático: 355 nmol/l basal, 348 nmol/l tras frenación con 1 mg de dexametasona y 432 nmol/l tras frenación con 8 mg de dexametasona; cortisol en orina: 202 y 183 nmol/24 h y tras frenación fuerte: 108 nmol/24 h. Ante la falta de frenación adecuada y dada la alta probabilidad de enfermedad, se procede al estudio de la secreción hormonal espontánea de cortisol en 24 h (fig. 1).

Estudios morfológicos: a) gammagrafía de suprarrenales con ¹³¹I-norcolesterol: estudio compatible con hiperplasia de ambas glándulas, y b) RM de abdomen: glándulas suprarrenales de morfología, tamaño normal.

Varios meses después la paciente inicia un curso clínico de discreta ganancia ponderal, con sensación de hinchazón en la cara, siendo remitida para adrenalectomía bilateral.

Estudio anatomopatológico

Descripción macroscópica

Paciente 1. La glándula derecha mide 5 × 2 × 0,5 cm y la izquierda 4,5 × 2 × 0,5 cm. Ambas presentan múltiples nódulos milimétricos (1-3 mm) de coloración pardusca, visibles tanto en la superficie externa como en las de corte.

Paciente 2. La suprarrenal derecha mide 2,5 × 1,3 × 1 cm y la

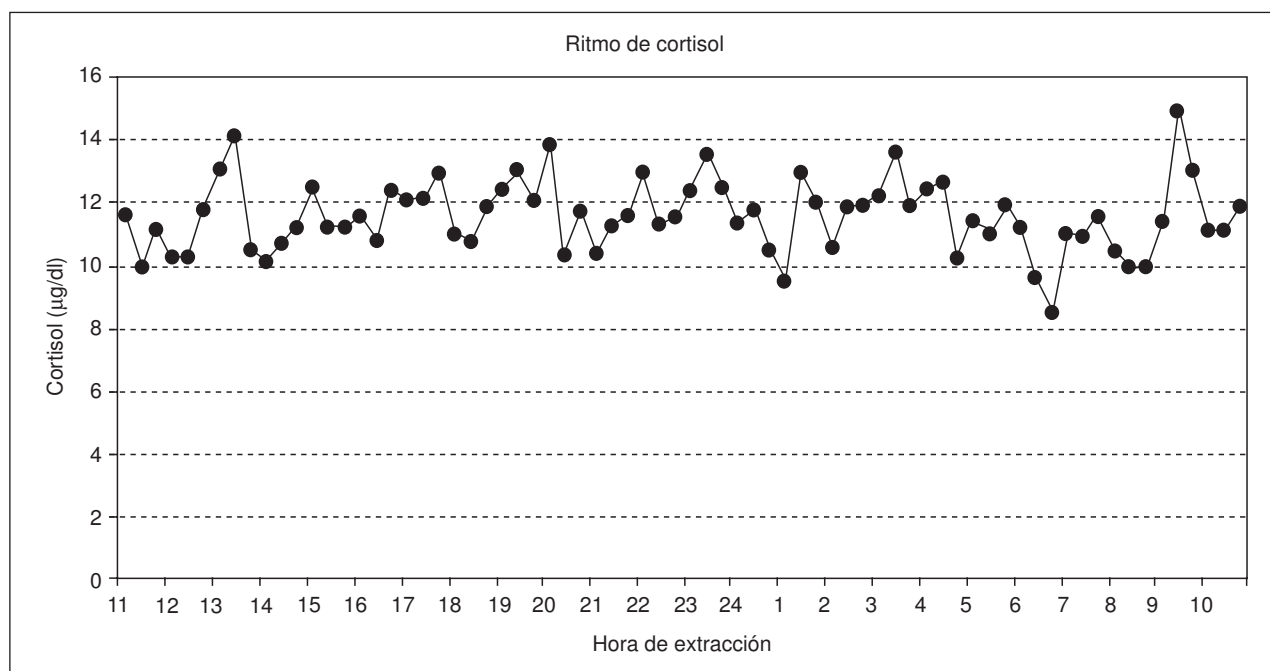


Fig. 1. Perfil secretorio de cortisol en 24 h de la paciente 2.

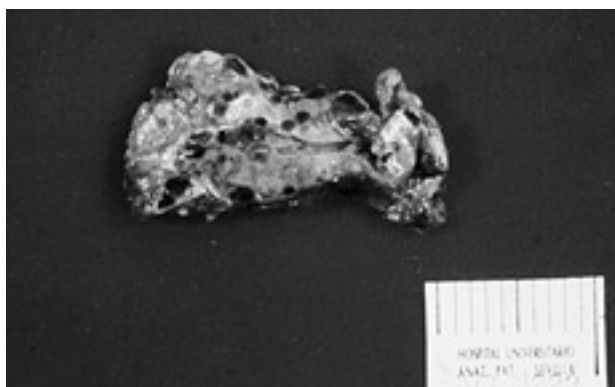


Fig. 2. Glándula suprarrenal (sección). Múltiples nódulos pigmentados en la corteza adrenal.

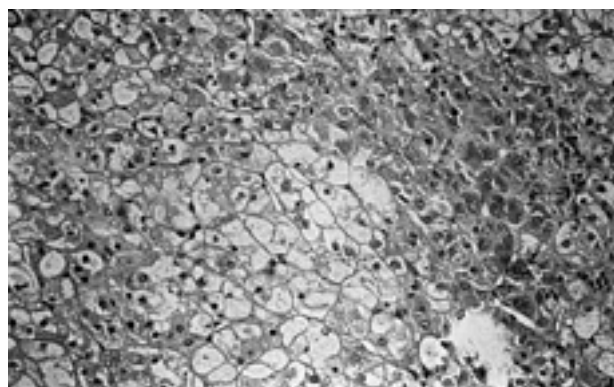


Fig. 3. Nódulo corticosuprarrenal constituido por células de morfología variable (eosinófilas y vacuoladas) con un fino pigmento granular en su citoplasma (HE, x400).

izquierda $3,7 \times 1,6 \times 1,3$ cm. Al igual que en el caso anterior, tanto en la superficie externa como en las de corte se advierten múltiples nódulos pardonegriscos, de diámetro no superior a 3 mm, distribuidos de manera irregular por una glándula amarillenta en la que no se distingue el límite corticomedular (fig. 2).

Descripción microscópica (ambos casos)

Los nódulos pigmentados se localizan en la corteza y en la unión corticomedular, no están encapsulados y tienen un contorno redondeado e irregular. Están constituidos por células con un amplio citoplasma eosinófilo y/o vacuolado, que contiene un pigmento pardo finamente granular (lipofuscina) (fig. 3). Los núcleos son hipercromáticos, de localización central, y tienen un nucléolo prominente y un moderado pleomorfismo. Son muy ocasionales las figuras de mitosis. Entre estas células pueden observarse linfocitos pequeños y acumulaciones de macrófagos espumosos. La corteza entre los nódulos tienen aspecto atrófico.

El diagnóstico definitivo en ambos casos fue de enfermedad adrenocortical nodular pigmentada primaria.

DISCUSIÓN

La presentación de la displasia micronodular es clínicamente similar a las demás causas de síndrome de Cushing, desarrollándose un morfotipo característico de obesidad centrípeta, hipertensión arterial, plétora facial, hirsutismo, miopatía proximal, equimosis espontáneas y estrías violáceas; mientras que la presencia de hipercortisolemia no suprimida con dosis altas de dexametasona y un ACTH normal o indetectable resultan características de una hiperfunción adrenal autónoma independiente del ACTH.

Datos sugerentes para sospechar una displasia micronodular son su presentación en las primeras décadas de la vida, su mayor frecuencia en mujeres y su agregación familiar^{23,24}. En nuestros casos existía el antecedente de una tía materna con “enfermedad adrenal”, diagnosticada e intervenida a mediana edad, y que tras su oportuna revisión histológica confirmó la existencia de una displasia micronodular pigmentaria como causa de la misma.

Debido a lo temprano del desarrollo del síndrome de Cushing los individuos afectados a veces son delgados, osteoporóticos, de pequeña estatura con grave afección muscular y cutánea^{6,7,10,12,15,16,21,25-28}. En los primeros estadios, la secreción de cortisol puede estar mínima y/o intermitentemente elevada, aunque ya se detecta una pérdida de ritmo de cortisol²⁸ entre un 6 y un 10% de los casos, el 84% presentan un síndrome de Cushing florido como diagnóstico y, hasta en un 6%, permanece latente sin ninguna anomalía^{6,21}, aparece de forma periódica²⁹ o incluso con remisiones espon-

táneas²⁰. Más raramente se ha comunicado una elevación paradójica de cortisol en los tests fuertes de supresión con dexametasona, como la observada en nuestras pacientes^{6,20,30,31}, y se ha sugerido que la alteración bioquímica hormonal es progresiva, como ocurrió en una de nuestras pacientes^{6,32}.

La persistencia de alteraciones en el ritmo de cortisol (hipercortisolismo diurno) trae a la larga fatales consecuencias para el metabolismo óseo, muscular y visceral, por lo que su diagnóstico temprano reviste especial importancia. Más difícil fue tomar la decisión de intervenir a la hermana en ausencia de signos clínicos evidentes. Aunque la naturaleza de la enfermedad tiene una base genética y estaba presente el antecedente familiar, sólo la demostración de anomalías bioquímicas puede justificar la intervención. Nuestro segundo caso, con cortisolemias plasmáticas normales pero con una incapacidad de frenar el cortisol con dosis bajas y elevadas de dexametasona presentaba, paradójicamente, una cortisolemia en orina repetidamente normal.

Por estas razones, se estudió su secreción espontánea de cortisol en 24 h y pudimos observar cómo existía una pérdida del ritmo circadiano normal de cortisol y que esa secreción “tónica” mantenida era suficiente para producir una inhibición de ACTH a lo largo del día (fig. 1), tal como ha sido descrito³³.

El hipercortisolismo de la displasia adrenal micronodular pigmentada tiene su origen en una excesiva actividad metabólica intranodular³⁴, coexistiendo con una atrofia del córtex adrenal restante. Las glándulas, en su conjunto, son de apariencia normal o incluso disminuidas de tamaño debido a la atrofia perinodular asociada y, si la evolución ha sido larga, pueden apreciarse irregularidades en su contorno y asimetría en su tamaño debido a un mayor crecimiento nodular³⁵.

En cualquiera de los casos, las pruebas morfológicas (TC o RM) suelen presentar un patrón muy inespecífico, siendo lo más frecuente el hallazgo de glándulas adrenales normales o agrandamiento bilateral discreto. Los casos en los que se encuentra agrandamiento unilateral o asimetría manifiesta entre ambas representan menos de un 25%^{32,35}. Más raramente pueden observarse los nódulos mediante TC o RM, debido a la acumulación pigmentaria y a la atrofia perinodular de las glándulas adrenales³⁵. La gammagrafía con ¹³¹I-norcolesterol es el estudio más sensible para la identificación de la hiperfunción adrenal⁶.

El diagnóstico definitivo, hoy por hoy, sólo puede establecerse tras el examen histológico de la pieza quirúrgica y la recomendación de tratamiento sigue siendo la adrenalectomía bilateral³⁶, dada la posibilidad de recurrencia tras la

misma²¹, aunque se han descrito remisiones prolongadas tras una adrenalectomía unilateral³⁷. No se ha descrito ningún caso de síndrome de Nelson en estos pacientes³².

Los hallazgos anatomopatológicos más relevantes son la presencia entre los nódulos parduscos de pequeño tamaño (3-6 mm) de una llamativa atrofia perinodular, casi patognomónica y que refleja la hiperactividad autónoma de los mismos. Este patrón histológico pudo observarse también en la histología glandular de nuestras pacientes (figs. 2 y 3).

Microscópicamente, los nódulos están constituidos de células grandes de la cortical con citoplasma eosinófilo y grandes núcleos hiperromáticos con prominentes nucléolos. El citoplasma es rico en pigmento lipofuscina y neuromelanina^{6,8,15,21,38} y presentan una fuerte tinción para sinaptofisina (una glucoproteína constituyente de membrana neuronal de las vesículas presinápticas³⁹ y marcador de neoplasias neuroendocrinas), lo que sugiere que una alteración en el tejido neuroendocrino es la consecuencia de la alteración genética, lo cual explicaría la presencia en el síndrome de Carney de adenomas somatotrofos, schwannomas y mixomas; además, permite diferenciar estos nódulos del tejido adrenal normal internodular⁴⁰.

La displasia micronodular pigmentada es, con todo, una entidad poco frecuente, sólo 6 de 122 pacientes, en una serie publicada recientemente de síndrome de Cushing intervenidos, resultaron ser displasias micronodulares pigmentarias, ninguno de los cuales se asoció a síndrome de Carney; la edad media al diagnóstico fue de 16,6 años y en estos casos el pronóstico fue algo peor, presentando uno de ellos una muerte súbita inexplicable¹⁸. En la infancia su incidencia puede ser más alta¹⁹, probablemente debido a lo temprano de sus manifestaciones²³.

Se han elaborado muchas teorías para justificar los hallazgos descritos, atribuyéndose a una hiperestimulación crónica de ACTH y una autonomización posterior⁴¹, en alteraciones en la migración embrionaria del córtex adrenal^{42,43}, en la estimulación por inmunoglobulinas anormales^{44,45} y, más recientemente, a la alteración genética⁴⁶.

El síndrome de Carney, descrito en la década de los ochenta, una neoplasia endocrina familiar que afecta a la corteza adrenal y otras glándulas endocrinas, viene determinada por una pigmentación anormal de la piel y la mucosas (nevus, efélides, lentiginosis)^{47,48}, schwannomas melanóticos, mixomas cardíacos y mucocutáneos y mamarios, incluyendo el adenoma ductal mamario^{49,50,53} de distinta localización y otras neoplasias^{2,6,47,54-56}.

Hasta en un 10% de los pacientes se han descrito adenomas productores de la GH^{17,57,58}, ya sean macroadenomas al diagnóstico o con elevaciones de GH en las 24 h previas a su desarrollo⁷. Otras anomalías endocrinas descritas son los tumores testiculares (hasta en una tercera parte de los varones afectados)⁵², las neoplasias foliculares del tiroides⁵⁹ y los prolactinomas⁶⁰. Estas manifestaciones pueden no estar presentes al diagnóstico y desarrollarse posteriormente a lo largo de los años, aunque en su inicio el síndrome hiper cortisolémico suele ser la norma.

Se han atribuido una herencia autosómica dominante¹⁶, aunque la mitad de los casos descritos parecen constituir nuevas mutaciones (esporádicas)^{6,61,62}. La alteración genética mejor descrita reside en el *locus* CNC del brazo corto del cromosoma 2 (2p16), aunque se han comunicado otras alteraciones distintas que afectan al brazo largo del cromosoma 17^{17,63-65}.

BIBLIOGRAFÍA

- Stratakis CA, Chrousos CP. Cushing's syndrome and disease. En: Finberg L, editor. Saunderson's manual of pediatric practice. Filadelfia: Saunders, 1997.
- Chrousos CP, Stratakis CA. Carney complex and the familial lentiginosis

syndromes: link to inherited neoplasias and developmental disorders and genetic loci. *J Intern Med* 1998; 243: 573-579.

- Salomon F, Froesch ER, Hedinger CE. Familial Cushing's syndrome (Carney complex). *N Engl J Med* 1990; 322: 1470.
- Schweizer-Cagianut M, Froesch ER, Hedinger CE. Familial Cushing's syndrome with primary adrenocortical microadenomatosis (primary adrenocortical nodular dysplasia). *Acta Endocrinol (Copenh)* 1980; 94: 529-535.
- Shenoy BV, Carpenter PC, Carney JA. Bilateral primary pigmented nodular adrenocortical disease. Rare cause of the Cushing's syndrome. *Am J Surg Pathol* 1984; 8: 335-344.
- Carney JA, Young WF. Primary pigmented nodular adrenocortical disease and its associated conditions. *Endocrinologist* 1992; 2: 6-21.
- Stratakis CA, Kirschner LS. Clinical and genetic analysis of primary bilateral adrenal diseases (micro and macronodular disease) leading to Cushing's syndrome. *Horm Metab Res* 1998; 30: 456-463.
- Aiba M, Hirayama A, Iri H, Kodama T, Fujimoto Y, Kusakabe K et al. Primary adrenocortical micronodular dysplasia: enzyme histochemical and ultrastructural studies of two cases with a review of the literature. *Hum Pathol* 1990; 21: 503-511.
- Chute AL, Robinson GC, Donohue WL. Cushing's syndrome in children. *J Pediatr* 1949; 34: 20-39.
- Kracht J, Tamm J. Bilaterale kleinknotige Adenomatose der Nebennierenrinde bei Cushing-Syndrom. *Virchows Arch Path Anat* 1960; 333: 1-9.
- Larsen JL, Cathey WJ, Odell WD. Primary adrenocortical nodular dysplasia, a distinct subtype of Cushing's syndrome. *Am J Med* 1986; 80: 976-984.
- Meador CK, Bowdoin B, Owen WC, Farmer TA. Primary adrenocortical nodular dysplasia: a rare cause of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol* 1967; 27: 1255-1263.
- Travis WD, Doppman JL, Chrousos GP, Loriaux DL. Primary pigmented nodular adrenocortical disease. A light and electron microscopic study of eight cases. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 921-930.
- Köhler G, Anding K, Böhm N. Primary pigmented nodular adrenocortical dysplasia. *Pathol Res Pract* 1998; 194: 201-204.
- Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, Shenoy BV, Go VLW. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine (Baltimore)* 1985; 64: 270-283.
- Carney JA, Hruska LS, Beauchamp GD, Gordon H. Dominant inheritance of the complex of myxomas, spotty pigmentation and endocrine overactivity. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 165-172.
- Stratakis CA, Carney JA, Lin J-P, Papanicolaou DA, Karl M, Kastner DL et al. Carney complex, a familial multiple neoplasia and lentiginosis syndrome: analysis of 11 kindreds and linkage to the short arm of chromosome 2. *J Clin Invest* 1996; 97: 699-705.
- Imai T, Funashashi H, Tanak Y, Tobinaga J, Wada M, Morita-Matsuyama T et al. Adrenalectomy for treatment of Cushing's syndrome: results in 122 patients and long-term follow-up studies. *World J Surg* 1996; 20: 781-787.
- Robyn JA, Koch CA, Montalto J, Yong A, Warne GL, Batch JA. Cushing's syndrome in childhood and adolescence. *J Pediatr Child Health* 1997; 33: 522-527.
- Grant CS, Carney JA, Carpenter PC, Van Heerden JA. Primary pigmented nodular adrenocortical disease: diagnosis and management. *Surgery* 1986; 100: 1178-1183.
- Sarlis NJ, Chrousos GP, Doppman JL, Carney JA, Stratakis CA. Primary pigmented nodular adrenocortical disease: reevaluation of a patient with Carney complex 27 years after unilateral adrenalectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1274-1278.
- Martín T, Díaz M, Torres A, Herrera Justiniano E. Growth hormone secretion in normal prepubertal children: importance of relations between endogenous secretion, pulsatility and body mass. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44: 327-334.
- Dumic M, Ille J, Batinica S, Cacic M, Cvitanovic M, Marinovic B et al. Primary adrenocortical micronodular dysplasia. *Lijec Vjesn* 1999; 121: 22-26.
- Taméz-Pérez HE, Cabello-Udave NA, Zavala-Pompa A. Un caso de síndrome de Cushing por hiperplasia nodular pigmentaria primaria. *Rev Invest Clin* 1998; 50: 351-354.
- Mellinger RC, Smith RW. Studies of the adrenal hyperfunction in 2 patients with atypical Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1955; 16: 350-366.
- Levin ME. The development of bilateral adenomatous adrenal hyperplasia in a case of Cushing's syndrome of eighteen years' duration. *Am J Med* 1966; 40: 318-324.
- De Moor P, Roels H, Delaere K, Crabbe J. Unusual case of adrenocortical hyperfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 1965; 25: 612-620.
- Gómez-Muguruza MT, Chrousos CP. Periodic Cushing's syndrome in a short boy: usefulness of the ovine corticotropin releasing hormone test. *J Pediatr* 1989; 115: 270-273.
- Carson DJ, Slaon JM, Cleland J, Russell CF, Atkinson AB, Sheridan B. Cyclical Cushing's syndrome presenting as short stature in a boy with recurrent atrial myxomas and freckled skin pigmentation. *Clin Endocrinol* 1988; 28: 173-180.
- Sarlis NJ, Papanicolaou DA, Chrousos GP, Stratakis CA. Paradoxical increase of urinary free cortisol and 17-hydroxy-steroids to dexamethasone during Liddle's test: a diagnostic test for primary pigmented adrenocortical disease [resumen P2-761]. En: Proceedings of the 79 th Annual Meeting of the Endocrine Society in Minneapolis. Bethesda: Endocrine

- Society Press, 1997; 303.
31. Caticha O, Odell WD, Wilson DE, Dowdell LA, Noth RH, Swislocki ALM. Estradiol stimulates cortisol production by adrenal cells in estrogen-dependent primary adrenocortical nodular dysplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 494-497.
 32. Samuels MH, Loriaux L. Cushing's syndrome and the nodular adrenal gland. *Endocrinol Metabol Clin North* 1994; 23: 555-569.
 33. Tourniaire J, Chalendar D, Rebattu B, Fevre-Montange M, Bajard L, Mazenod B et al. The 24-hours cortisol secretory pattern in Cushing's syndrome. *Acta Endocrinol* 1986; 112: 230-237.
 34. Sasano H, Miyazaki S, Sawai T, Sasano N, Nagura H, Funahashi H et al. Primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD): immunohistochemical and in situ hybridization analysis of steroidogenic enzymes in eight cases. *Modern Pathology* 1992; 5: 23-29.
 35. Doppman JL, Travis WD, Nieman L, Miller DL, Chrousos GP, Gómez et al. Cushing's syndrome due to primary pigmented nodular adrenocortical disease: findings at CT and MR imaging. *Radiology* 1989; 172: 415-420.
 36. Carney JA. The Carney complex (myxomas, spotty pigmentation, endocrine overactivity and schwannomas). *Dermatol Clin* 1995; 13: 19-26.
 37. García-Mayor RV, Pérez Méndez LF, Páramo C, Luna Cano R. Spontaneous complete remission of primary pigmented adrenocortical disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3517-3518.
 38. Limone P, Maccario M, Vigliani R, Isaia G, Massara F, Molinatti GM. Primary pigmented micronodular disease of the adrenals. *J Endocrinol Invest* 1990; 5: 171-175.
 39. Miettinen M. Synaptophysin and neurofilament proteins as marker for neuroendocrine tumors. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111: 813-818.
 40. Stratakis CA, Carney JA, Kirschner LS, Willenberg HS, Brauer S, Ehrhart-Bornstein M et al. Synaptophysin immunoreactivity in primary pigmented nodular adrenocortical disease: neuroendocrine properties of tumors associated with Carney complex. *J Endocrinol Metab* 1999; 84: 1122-1128.
 41. Arce B, Licea M. Familial Cushing's syndrome. *Acta Endocrinol* 1978; 87: 139-147.
 42. Böhm N, Lippmann-Grob B, Petrykowski W. Familial Cushing's syndrome due to pigmented multinodular adrenocortical dysplasia. *Acta Endocrinol* 1983; 102: 428-435.
 43. Hasleton PS, Ali HH, Anfield C, Beardwell CG, Shaler S. Micronodular adrenal disease: a light and electron microscopic study. *J Clin Pathol* 1982; 35: 1978-1985.
 44. Teding van Berkout F, Croughs RJ, Kater L, Schurman HJ, Gmelig Meyling FJ, Kooyman CD et al. Familial Cushing's syndrome due to nodular adrenocortical dysplasia. A putative receptor-antibody disease? *Clin Endocrinol* 1986; 24: 299-310.
 45. Wulffraat NM, Drehage HA, Wiersinga WM, Van der Gaag RD, Jeucken P, Mol JA. Immunoglobulins of patients with Cushing's syndrome due to pigmented adrenocortical micronodular dysplasia stimulated in vitro steroidogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 301-307.
 46. Sasano H, Shimizu S, Funahashi H, Demura H. Endocrine pathological analysis of primary pigmented nodular adrenocortical disease. *Folia Endocrinol Jn* 1994; 70: 31-36.
 47. Carney JA. Psammomatous melanotic schwannoma. A distinctive, heritable tumor with special associations, including cardiac myxoma and the Cushing's syndrome. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 206-222.
 48. Carney JA, Toorkey BC. Ductal adenoma of the breast with tubular features. A probable component of the complex of myxomas, spotty pigmentation, endocrine overactivity, and schwannomas. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 722-731.
 49. Kennedy RH, Flanagan JC, Eagle RC Jr, Carney JA. The Carney complex with ocular signs suggestive of cardiac myxoma. *Am J Ophthalmol* 1991; 111: 699-702.
 50. Carney JA, Ferreiro JA. The epitheloid blue nevus. A multicentric familial tumor with important associations, including cardiac myxoma and psammomatous melanotic schwannoma. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 259-272.
 51. Carney JA. Carney complex: the complex of myxomas, spotty pigmentation, endocrine overactivity, and schwannomas. *Semin Dermatol* 1995; 14: 90-98.
 52. Premkumar A, Stratakis CA, Shawker TH, Papanicolaou DA, Chrousos GR. Testicular ultrasound in Carney complex. *J Clin Ultrasound* 1997; 25: 211-214.
 53. Stratakis CA, Pras E, Tsigos C, Karl M, Papanicolaou DA, Kastner DL. Genetics of Carney complex: parent of origin effects and putative non-Mendelian features in an autosomal dominant disorder; absence of common defects of the ACTH receptor and RET genes. *Pediatr Res* 1995; 37: A99.
 54. Danoff A, Jormark S, Lorber D, Fleischer N. Adrenocortical micronodular dysplasia, cardiac myxoma, lentiginos, and spindle cell tumors. *Arch Intern Med* 1987; 147: 443-448.
 55. Larsen JL, Cathey WJ, Odell WD. Primary adrenocortical nodular dysplasia, a distinct subtype of Cushing's syndrome. *Am J Med* 1986; 80: 976-984.
 56. Rosenzweig JL, Lawrence DA, Vogel DL, Costa J, Gorden P. Adrenocorticotropic-independent hypercortisolemia and testicular tumors in a patient with a pituitary tumor and gigantism. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 421-426.
 57. Watanobe H, Kudo K, Okushima T, Nakazono M, Kudo M, Takebe K. Coexisting acromegaly and a unilateral cortisol-producing adrenal adenoma: a possible variant of multiple endocrine neoplasia type I. *J Endocrinol Invest* 1992; 5: 297-301.
 58. Mansell PI, Higgs E, Reckless JP. A young women with spotty pigmentation, acromegaly, acoustic neuroma and cardiac myxoma: Carney's complex. *J Res Soc Med* 1991; 84: 496-497.
 59. Stratakis CA, Courcoutsakis N, Abati A, Filie A, Doppman JL, Carney JA et al. Thyroid gland abnormalities in patients with the syndrome of spotty skin pigmentation, myxomas, and endocrine overactivity (Carney's complex). *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2037-2043.
 60. Handley J, Carson D, Sloan J, Walsh M, Thronton C, Hadden D et al. Multiple lentiginos, myxoid tumours and endocrine overactivity; four cases of Carney's complex. *Br J Dermatol* 1992; 5: 367-371.
 61. Rhodes AR, Silverman RA, Harrist TJ, Pérez-Atayde AR. Mucocutaneous lentiginos, cardiomyocutaneous myxomas, and multiple blue nevi: The "LAMB" syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10: 72-82.
 62. Fishel R, Ewel A, Lee S, Lescoe MK, Criffrith J. Binding of mismatched microsatellite DNA sequences by the human MSH2 protein. *Science* 1994; 266: 1403-1405.
 63. Basson CT, MacRae CA, Korf B, Merliss A. Genetic heterogeneity of familial atrial myxoma syndromes (Carney complex). *Am J Cardiol* 1997; 79: 994-995.
 64. Taymans SE, Kirschner LS, Giatzakis C, Stratakis CA. Radiation hybrid mapping of chromosomal region 2p15-p16: integration of expressed and polymorphic sequences maps at the Carney complex (CNC) and Doyme honeycomb retinal dystrophy (DHRD) loci. *Genomics* 1999; 56: 344-349.
 65. Casey M, Mah C, Merliss AD, Kirschner LS, Taymans SE, Denio AE et al. Identification of a novel genetic locus for familial cardiac myxomas and Carney complex. *Circulation* 1998; 98: 2560-2566.