

REVISIÓN

Revisión del complejo de Carney: Aspectos genéticos



María Belén Bosco Schamun^{a,*}, Ricardo Correa^{b,c}, Patricia Graffigna^d,
Valeria de Miguel^a y Patricia Fainstein Day^a

^a Sección de Endocrinología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^b División de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Facultad de Medicina Warren Alpert de la Universidad de Brown, Providence, RI, Estados Unidos

^c National Institute of Health (NIH), Bethesda, Estados Unidos

^d Sección Medicina y Unidad de Tratamiento Intermedio, Hospital Doctor Luis Tisné Brousse, Universidad de Los Andes, Santiago, Chile

Recibido el 4 de mayo de 2017; aceptado el 27 de septiembre de 2017

Disponible en Internet el 20 de noviembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Complejo de Carney;
Hiperplasia adrenal
nodular primaria
pigmentada;
Lentiginosis

KEYWORDS

Carney complex;
Primary pigmented
nodular
adrenocortical
disease;

Resumen El complejo de Carney es un síndrome de neoplasia múltiple de tumores endocrinos y no endocrinos, que incluye la presencia de mixoma, lentiginosis cutánea y enfermedad nodular primaria pigmentada, entre otros criterios para el diagnóstico.

En la mayoría de los casos es de transmisión autosómica dominante, por lo que su diagnóstico hace necesario el estudio y seguimiento familiar. Se ha identificado la presencia de mutaciones inactivantes del gen *PRKAR1A* como causante de la enfermedad. Desde el año 2015 se han agregado otros genes relacionados, como variantes activantes del gen *PRKACA* y *PRKACB*.

En este trabajo se ahondará en los aspectos genéticos relacionadas con el complejo de Carney. © 2017 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Carney complex review: Genetic features

Abstract Carney complex is a multiple neoplasia syndrome having endocrine and non-endocrine manifestations. Diagnostic criteria include myxoma, lentigines, and primary pigmented nodular adrenocortical disease, amongst other signs/symptoms.

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: maria.bosco@hospitalitaliano.org.ar (M.B. Bosco Schamun).

Lentigines

In most cases it is an autosomal dominant disease, and diagnosis therefore requires study and follow-up of the family members. Inactivating mutations of the *PRKAR1A* gene were identified as the main cause of the disease, although since 2015 other disease-related genes, including *PRKACA* and *PRKACB* activating mutations, have also been related with Carney complex.

This review will address the genetic aspects related to Carney complex.
 © 2017 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El *complejo de Carney* (*CNC*, *OMIM 160980*) fue inicialmente descrito en 1985 por J. Aidan Carney, como la asociación de mixoma, lesiones cutáneas pigmentadas e hiperactividad de ejes endocrinos^{1,2}. Se trata de un síndrome de neoplasia múltiple con presencia de tumores endocrinos y no endocrinos. En el 70% de los casos es transmitido siguiendo un patrón de herencia autosómica dominante con

penetrancia completa, mientras que en el resto es de presentación esporádica³⁻⁵.

La prevalencia del CNC se desconoce hasta el momento debido a su baja frecuencia. En la cohorte internacional más grande se han descrito aproximadamente 750 casos^{5,6}.

La principal manifestación endocrina con que se relaciona al CNC es la *hiperplasia adrenal nodular primaria pigmentada* (*PPNAD* por sus siglas en inglés)^{7,8}. Esta es una causa de síndrome de Cushing independiente de ACTH^{9,10}.

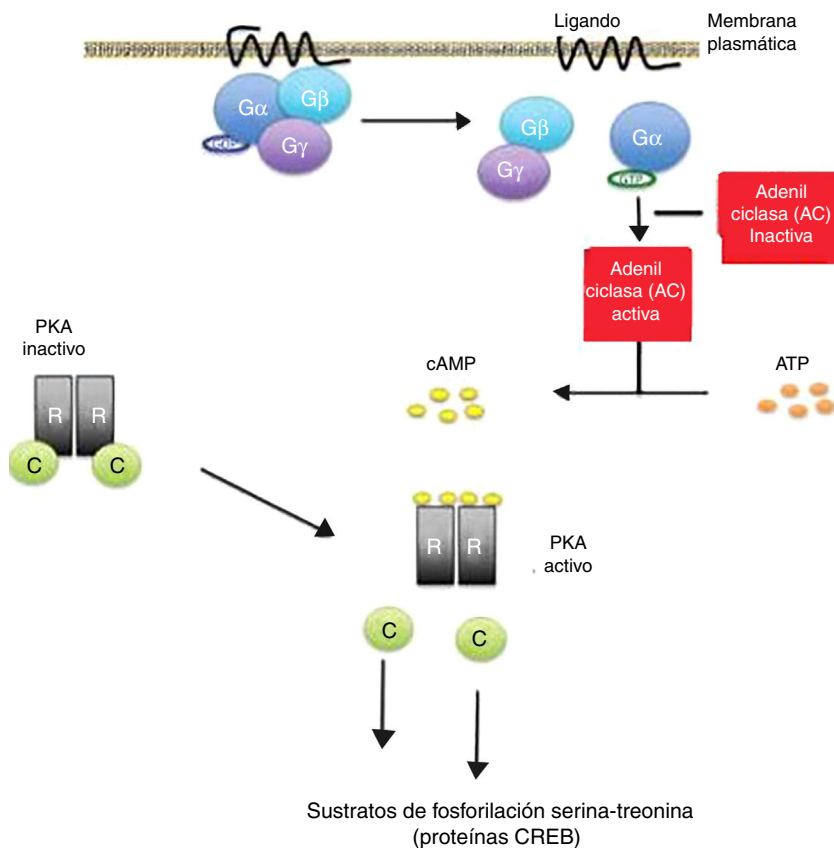


Figura 1 Vía de activación del adenosín monofosfato cíclico (AMPc): La activación del receptor de *proteína G* por unión de un ligando estimula la enzima adenilato ciclasa (*AC*) para la síntesis de AMPc. Todos los genes regulados por AMPc contienen una secuencia de ADN de acción cis, llamado elemento de respuesta al AMPc (*CRE*), que fija la forma fosforilada de un factor de transcripción denominado proteína de unión CRE (*CREB*).

La liberación de las subunidades catalíticas (*C*) del complejo proteína quinasa A (*PKA*) se traslocan al núcleo y fosforilan a las proteínas CREB en los sustratos de fosforilación serina-treonina, en respuesta a niveles aumentados de AMPc.

Las mutaciones inactivantes del gen *PRKAR1A* en el complejo de Carney resultan en amplificación de la señal del AMPc.

En el año 2000 se describió que el CNC es causado por mutaciones con pérdida de función o grandes deleciones del gen *PRKAR1A* (OMIM 188830) localizado en el cromosoma 17q22.24, que codifica a la subunidad reguladora alfa I de la proteína cinasa A¹¹. También se encontró un segundo locus del CNC ubicado en el cromosoma 2p16¹². Más recientemente se han publicado otras mutaciones, incluyendo defectos en los genes *PRKACA* y *PRKAC*⁹.

Desde la descripción inicial del CNC y la identificación de las mutaciones clásicamente relacionadas con la enfermedad, se han publicado variantes genéticas y clínicas de la misma.

Aspectos moleculares

Los mecanismos moleculares del CNC están relacionados con amplificación de la señal del adenosín monofosfato cíclico (AMPC), por mutaciones en componentes de su vía intracelular¹¹.

El AMPC actúa induciendo una cascada de fosforilaciones que determinan modificaciones en proteínas y en la transcripción de genes. Está localizado en todo el cuerpo humano y es esencial para regular numerosas funciones biológicas. Su activación por la subunidad alfa ($G\alpha$) de receptores de membrana acoplados a proteína G desencadena el inicio de su actividad en las células.

La fijación de ciertos ligandos o «primeros mensajeros» al receptor de membrana asociado a proteína Gs conduce a un aumento del AMPC, que actúa como un «segundo mensajero» (fig. 1). Este último induce diversos cambios en el metabolismo celular que difieren en los distintos tipos de células^{13,14}. El final de la respuesta inducida por AMPC es a través de las enzimas fosfodiesterasas, que actúan hidrolizando a esta molécula^{15,16}.

El complejo enzimático proteína cinasa A (PKA por sus siglas en inglés) es el receptor intracelular más importante del AMPC en las células eucariotas. La PKA modula la actividad de varias proteínas, fosforilando el grupo hidroxilo en los residuos serina y/o treonina de varias proteínas, por lo que se trata de una serina/treonina proteína cinasa específica¹⁷.

En estado inactivo, la PKA es un complejo tetramérico que consiste en 2 subunidades reguladoras (R): tipo I- α (RI- α) y tipo II- β (RII- β) y 2 subunidades catalíticas (C): tipo I- α (CI- α) y tipo II- β (CII- β). Es decir, se trata de un dímero de subunidades reguladoras unidas a 2 subunidades catalíticas. Cada subunidad R tiene 2 sitios de fijación al AMPC separados. La fijación del AMPC a ambos sitios en una subunidad R conduce a la liberación de la subunidad C asociada, desenmascarando su sitio catalítico y activando su actividad cinasa¹⁸. La función más conocida que se le atribuye a las subunidades R es la inhibición de la actividad cinasa que poseen las subunidades C¹⁹.

La fijación del AMPC a una subunidad R sucede de modo cooperativo, es decir, la unión de la primera molécula de AMPC disminuye la constante de velocidad de la reacción directa (Kd) para la fijación de la segunda. Así, pequeños cambios en el nivel de AMPC citosólico pueden causar grandes cambios en la cantidad de subunidades catalíticas disociadas y consecuentemente, en la actividad cinasa del complejo^{14,20}.

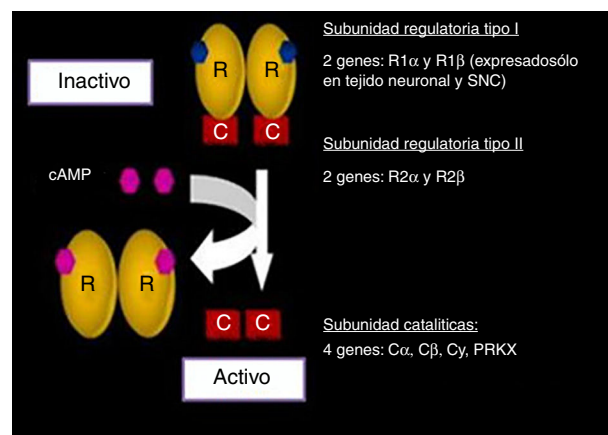


Figura 2 Complejo proteína cinasa A (PKA) y genes relacionados. Modificado y publicado con permiso de Stratakis²².

Se estudiaron los genes que codifican para cada una de las subunidades que conforman el complejo PKA (fig. 2). La subunidad RI se encuentra ampliamente en todo el organismo codificado por el gen *PRKAR1A* o gen de la subunidad reguladora 1A de la proteína cinasa A. En tejido neuronal esta subunidad está codificada por *R1 β* , expresado únicamente en dichos tejidos^{11,12,19}.

En cuanto a la subunidad RII, su expresión está mediada por los genes *R2 α* y *R2 β* . Por otra parte, las 2 subunidades catalíticas están reguladas por 4 genes: *Ca*, *Cb*, *Cy*, *PRKX*. Cada uno de estos ha sido ampliamente estudiado, tanto en su expresión normal como mutada¹⁸⁻²⁵.

Activación de la transcripción genética

Todos los genes regulados por AMPC contienen una secuencia de ADN de acción cis, llamado elemento de respuesta al AMPC (CRE), que fija la forma fosforilada de un factor de transcripción denominado proteína de unión CRE (CREB), que se encuentra solo en el núcleo de las células. Cuando se produce la liberación de las subunidades C de PKA en respuesta a niveles aumentados de AMPC, estas se traslocan al núcleo y fosforilan a las proteínas CREB en la serina-133. Las proteínas CREB fosforiladas se unen a los genes diana que contienen CRE y también interactúan con un coactivador denominado CBP/300, que enlaza CREB a la maquinaria transcripcional basal y permite que estimule la transcripción del ADN^{14,21}.

La PKA tiene una amplia participación en procesos celulares, incluyendo la transcripción, el metabolismo, la progresión del ciclo celular y la apoptosis. En condiciones normales de inactivación, es decir sin la unión del AMPC, las 4 subunidades de la PKA se encuentran asociadas conformando un complejo tetramérico en estado inactivo. Cuando existe una reducción de un 50% de la función reguladora de la subunidad R1, se origina un incremento en la cascada de fosforilaciones inducidas por PKA, R1 libera su acción reguladora sobre las subunidades C y por consiguiente se produce una falta en el control de la actividad cinasa que poseen estas últimas²⁰⁻²⁷. De esta forma la inactivación funcional del gen *PRKAR1A* está asociada con exceso en la vía de señalización de la PKA en los tejidos afectados.

Tabla 1 Criterios diagnósticos mayores del complejo de Carney

1. Lentiginosis cutánea con distribución típica (labios, conjuntivas, mucosas)^a
2. Mixomas (cutáneos y mucosos)^a o mixoma cardíaco^a
3. Mixomatosis mamaria^a o hallazgos en RMN (con supresión grasa) sugestiva del diagnóstico
4. Enfermedad nodular primaria pigmentada^a o aumento paradójico en la excreción de glucocorticoides urinarios tras la administración de dexametasona
5. Acromegalia asociada con adenoma hipofisario productor de GH^a
6. Tumor testicular de células grandes calcificadas de Sertoli^a o presencia de calcificaciones en ecografía testicular
7. Carcinoma de tiroides^a o presencia de múltiples nódulos hipoeoicos en ecografía tiroidea en edad prepuberal
8. Schwannomas melanocíticos psamomatosos^a
9. Nevus azul, múltiples nevus azules epitelioides^a
10. Múltiples adenomas mamarios ductales^a
11. Osteocondromixoma^a

Criterios suplementarios

1. Familiar de primer grado afectado
2. Presencia de mutaciones inactivantes del gen *PRKAR1A* (4)
3. Variantes activantes del gen *PRKACA* o del *PRKACB* (9,30,50)

Hallazgos sugestivos

1. Múltiples lesiones pigmentadas sin distribución típica
2. Múltiples nevus azules
3. Manchas café con leche u otra desde el nacimiento
4. Aumento de factor de crecimiento insulínico tipo 1, test de SOG para GH anormal o aumento paradójico de GH con el test de TRH, aún sin hallazgos clínicos de acromegalia
5. Cardiomiopatía
6. Antecedente de familiares con síndrome de Cushing, acromegalia o muerte súbita
7. Quiste pilonidal
8. Pólipos colónicos (con frecuencia asociado a acromegalia)
9. Múltiples lunares en piel u otras manifestaciones cutáneas pigmentadas, lipomas múltiples
10. Hiperprolactinemia (con frecuencia leve y combinada con acromegalia clínica o subclínica)
11. Nódulo tiroideo aislado en joven menor de 18 años, múltiples nódulos tiroideos en paciente mayor de 18 años (hallazgo ecográfico)
12. Antecedente familiar de carcinoma, en particular de tiroides, colon, páncreas y ovario; otros tumores múltiples benignos o malignos

^a Requieren confirmación histológica.

Fuente: Stratakis et al.⁴, Losada Grande et al.⁷, Correa et al.⁹.

El estudio de la función de la vía del AMPc-PKA y de los genes que la codifican fue esencial para comprender la patogenia y los hallazgos genéticos de los pacientes con CNC. Por otra parte, estudios más recientes involucran esta vía en otras causas de síndrome de Cushing de origen adrenal, desde la PPNAD y el carcinoma adrenal hasta adenomas unilaterales productores de cortisol²⁸⁻³².

Manifestaciones clínicas del complejo de Carney

Este síndrome se caracteriza por la presencia de tumores de glándulas endocrinas y de otros órganos no endocrinos.

Los criterios diagnósticos fueron revisados en el 2001; en el año 2015 se describieron alteraciones en otros genes aparte del *PRKAR1A* (tabla 1).

El diagnóstico se establece por la presencia de 2 o más criterios clínicos mayores. Si el paciente tiene una mutación

germinal del *PRKAR1A* y/o un familiar de primer grado afectado con CNC, una sola manifestación clínica es suficiente para el diagnóstico^{3,4,9}.

La *lentiginosis en piel y mucosas* es la presentación más común del CNC; típicamente incrementa su número durante la pubertad. Presenta una distribución característica alrededor de labios, conjuntivas, mucosa oral y genital³³.

En relación con la presencia de *mixomas cardíacos*, estos ocurren a temprana edad en cualquier cámara cardíaca. Se manifiestan por obstrucción del flujo sanguíneo intracardiaco, fenómenos embólicos y/o insuficiencia cardíaca. Otras localizaciones de mixomas incluyen piel, mama, orofaringe y tracto genital femenino⁹.

La *PPNAD* es causa de síndrome de Cushing de origen adrenal y es el tumor endocrino más frecuente relacionado con el CNC, presente en el 25% de los casos. Es sugestivo de esta entidad el aumento paradójico de los niveles de cortisol libre urinario en respuesta a la administración de dexametasona^{29,34}. La PPNAD continúa siendo un desafío

diagnóstico por estudios de imagen debido a la apariencia normal de la glándula adrenal y el pequeño tamaño de los nódulos; la confirmación de la entidad es histológica⁹.

Más de 3 cuartas partes de los hombres con CNC pueden presentar un *tumor testicular de células grandes calcificadas de Sertoli*. Estos generalmente son bilaterales y multifocales⁹.

Por otra parte, más de un 75% de los individuos con CNC presentan *múltiples nódulos tiroideos*, la mayoría relacionados con adenomas foliculares.

Respecto al *schwannoma melanocítico psamomatoso*, una lesión neoplásica benigna derivada de las células de Schwann, se presenta en el 10% de los pacientes con CNC alrededor de los 20 años.

Con respecto a las lesiones hipofisarias, más de un 75% de los pacientes con CNC presentan aumento asintomático de la hormona de crecimiento (GH), del factor de crecimiento insulínico tipo 1 o de prolactina; sin embargo, en menos de 10% se evidencia tumor detectable. Es decir, las alteraciones bioquímicas pueden darse en ausencia de adenoma hipofisario³⁵. Recientemente se publicó el único caso de corticotropinoma en un paciente con CNC³⁶.

Genes relacionados con el complejo de Carney

Gen *PRKAR1A*

Las mutaciones inactivantes del *PRKAR1A* son responsables de las manifestaciones fenotípicas del CNC en más de un 70% de los casos^{5,6}; estos son reconocidos como CNC tipo 1 (CNC 1).

Estas mutaciones en línea germinal también se han encontrado en casos aislados de PPNAD (OMIM 610489) sin expresión del resto de las manifestaciones del CNC^{31,32}.

Hasta la fecha se han descrito más de 125 mutaciones diferentes del gen *PRKAR1A* en más de 400 familias de diversos orígenes étnicos con CNC (<http://prkar1a.nichd.nih.gov/hmdb/intro.html>).

La mayoría de las mutaciones dan como resultado la aparición de un codón de terminación. Son mutaciones «nonsense» que originan un ARN mensajero que codifica una proteína más corta de lo habitual (proteína truncada). Esta anomalía es detectada por un mecanismo de vigilancia de la transcripción genética o sistema de *degradación del ARN mensajero mediada por mutación terminadora* (NMD, por sus siglas en inglés). El mismo se inicia en el momento en que se detecta una codificación de proteínas truncadas que impedirían el funcionamiento celular normal, y da lugar a la degradación de este ARN; en consecuencia, no se produce la expresión de la proteína anómala detectable^{6,9,14,24,37}. Por otra parte, si dichos cambios están hacia el final del gen, es muy posible que este sistema no se active, lo que da lugar a un fenotipo diferente en los pacientes con CNC, como se describirá más adelante³⁸.

La mayoría de las mutaciones inactivantes del *PRKAR1A* originan una reducción del 50% de la expresión de la proteína RI- α , dado que únicamente se expresa el gen en el alelo no mutado. Este fenómeno, conocido como *haploinsuficiencia del PRKAR1A*, resulta de la incapacidad de un solo gen no

mutado de mantener el fenotipo normal de un individuo, y se considera la base genética del CNC^{6,7,11,24,39}.

Con menos frecuencia, también existen mutaciones del gen *PRKAR1A* que se expresan a nivel proteico por falta de activación de las NMD. Se trata de pequeñas inserciones y deleciones que no dan lugar a cambio en el marco de lectura y variantes tipo «splicing», que no llevan a la enfermedad por haploinsuficiencia proteica, sino por originar proteínas defectuosas que fallan en responder apropiadamente al AMPc³⁸.

Sitios hotspots

A pesar de la heterogeneidad molecular del CNC se identificaron varios sitios calientes o «hotspots» del gen *PRKAR1A* donde se concentran la mayoría de las mutaciones relacionadas con la enfermedad. Por ejemplo, la mutación por cambio del marco de lectura («frameshift») c.491_492delTG (p.Val164Aspfs) en el exón 5, se encontró en más de 14 familias. Otros ejemplos son la deleción c.709-2_709-7delATTTTT hallada en 11 familias, y la variante de un solo nucleótido en el exón 2: c.82C>T (p.Gln28Ter) observada en varios pacientes con CNC^{5,6,24,39,40}.

Correlación genotipo-fenotipo

Los estudios multicéntricos han permitido establecer que ciertos grupos de pacientes con CNC presentan características clínicas del síndrome que se correlacionan con mutaciones específicas. Esta heterogeneidad genética de la enfermedad y la correlación con ciertos fenotipos clínicos refuerzan la importancia del estudio genético de los pacientes con CNC. Por ejemplo, la variante de mutación «hotspot» c.491_492delTG (p.Val164Aspfs) está asociada con la presencia de léntigos, mixomas cardíacos y nódulos tiroideos^{5,24,39,40}.

Aquellos pacientes con PPNAD presentan con más frecuencia la mutación c.709-2_709-7delATTTTT y la sustitución c.1A>G que afecta el codón de iniciación de la proteína. Es difícil correlacionar la base molecular subyacente a esta expresión fenotípica, pero ambas originan un codón de terminación y activación del mecanismo de NMD^{5,6,9}.

Por otra parte, las mutaciones del *PRKAR1A* que no están relacionadas con el mecanismo NMD, se asocian con una mayor expresión fenotípica de todas las manifestaciones de CNC^{5,6,9,38}.

También se encontraron grandes deleciones del gen *PRKAR1A* (328 bp a 3 Mb) asociadas con una variedad de fenotipo más severo e inusual, posiblemente por un estado de haploinsuficiencia de genes adicionales⁴⁰.

Por otro lado, en pacientes con criterios clínicos de CNC sin mutación del *PRKAR1A* se encontró un segundo locus del CNC; se trata de una región de 10 Mb en el cromosoma 2p16 hallada por análisis de ligamiento. En tumores de pacientes con CNC se han encontrado cambios en el número de copias de esta región; este grupo se ha denominado *CNC tipo 2* (OMIM 605244). Aunque el gen afectado en este sitio aún no ha sido identificado, dado que los fenotipos de CNC1 y CNC2 no son significativamente diferentes se ha indicado que los genes implicados podrían estar involucrados en la misma vía molecular^{6,12,24}.

Fosfodiesterasa 11

A partir de los hallazgos de cierta correlación entre genotipo y fenotipo en CNC, se postuló que la expresión de ciertos genes adicionales al *PRKAR1A* podría ser modificadora del fenotipo de la enfermedad. Este es el caso del gen que codifica a la *fosfodiesterasa 11* (*PDE11* por sus siglas en inglés). Esta es una enzima que tiene una acción dual: cataliza la hidrólisis del AMPc y del GMPc. Se expresa en varios órganos, y a nivel adrenal solo se expresa la variante *splice A4* (*PDE11A*). Una disminución en la expresión de este gen da como resultado el aumento en los niveles del AMPc, de las proteínas fosforiladas por este y de toda la cascada inducida por el mismo. Esto sucede en el caso de mutaciones inactivantes del *PDE11A*, ubicado en el cromosoma 2q31.35, lo cual origina una proteína truncada⁴¹⁻⁴⁷.

Por otra parte, también se describieron variantes genéticas del *PDE11A* con cambios en la secuencia del gen, que predisponen a la asociación entre tumores adrenales y testiculares en CNC. En algunos pacientes coexiste una mutación del gen *PRKAR1A* con estas diferentes variantes de *PDE11A*; en ellos se ha observado una asociación significativa entre desarrollo de PPNAD y tumores testiculares (tumor testicular de células grandes calcificadas de Sertoli), por lo que se considera un factor genético modificador del fenotipo⁴²⁻⁴⁷.

Gen de la subunidad catalítica del complejo proteína cinasa A (*PRKACA*) y de la subunidad catalítica beta del complejo proteína cinasa A (*PRKACB*)

Desde el año 2015, dentro de los criterios diagnósticos del CNC se incluyen los hallazgos de variantes activantes de los genes *PRKACA* y *PRKACB*⁹. Estos son diferentes del gen *PRKAR1A* en un principio relacionado con la enfermedad, pero que también están implicados en la vía del AMPc, antes descrita.

Con respecto al *PRKACA* que codifica a la subunidad catalítica C alfa ($C\alpha$) del complejo PKA, se encontró su sobreexpresión en diferentes fenotipos clínicos de enfermedad adrenal que afectan la síntesis de cortisol y que son causa de síndrome de Cushing ACTH independiente, aparte de la PPNAD clásicamente relacionada con el CNC.

La duplicación *germinal* del *PRKACA* se relaciona con hiperplasia adrenal bilateral, en sus diversas presentaciones, mientras que las mutaciones *somáticas* del mismo gen dan origen a adenomas suprarrenales unilaterales productores de cortisol^{9,30,31,48,49}.

En pacientes con PPNAD como presentación aislada, se determinó la portación germinal de ganancia en el número de copias (duplicación) de la región genómica del cromosoma 19 que incluye al gen *PRKACA*. Por otra parte, la mutación somática c.617A>C (Leu206Arg) del mismo, se halló en pacientes con adenomas adrenales productores de cortisol^{30,31,48,49}. Los estudios *in vitro* determinaron que esta mutación conduce a una activación constitutiva de $C\alpha$, con deterioro en la inhibición de la regulación de ambas subunidades catalíticas, ejercida en condiciones normales, por las subunidades reguladoras de la PKA. Además, se confirmó el

aumento en los niveles proteicos de las subunidades catalíticas del complejo PKA en pacientes con ganancia en el número de copias del cromosoma 19³⁰.

Por otra parte, con respecto al gen *PRKACB*, se encontró su sobreexpresión en una paciente con CNC que no tenía mutación del gen *PRKAR1A* ni alteración de *PRKACA*.

Se trata de una paciente de 19 años con manifestaciones de CNC que incluían acromegalia, lesiones pigmentadas cutáneas y mixomas con ausencia de síndrome de Cushing. El estudio genómico identificó una triplicación de 1,6Mb del cromosoma 1p31.1, que incluía el gen *PRKACB*, el cual codifica a la subunidad catalítica beta ($C\beta$), la segunda subunidad catalítica más importante de la PKA. El defecto fue confirmado por hibridación *in situ*, que mostró material genético adicional en el cromosoma marcado de forma supernumeraria. Los niveles de $C\beta$, pero no de $C\alpha$, se encontraron aumentados en linfocitos y fibroblastos de la paciente y en el material de un mixoma mamario. En sus linfocitos también se determinó actividad incrementada de la PKA en niveles similares a la de otros pacientes con CNC relacionados con mutaciones inactivantes del gen *PRKAR1A*⁵⁰.

Conclusión

El CNC es una rara entidad de herencia autosómica dominante, por lo que es importante el estudio genético de los casos índice y de sus familiares de primer grado.

Como en todas las enfermedades poco frecuentes, es importante desarrollar el seguimiento de los pacientes a nivel asistencial y la investigación de la base molecular mediante estudios multicéntricos, para que el aporte recíproco permita profundizar el conocimiento sobre las zonas oscuras de esta enfermedad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, Shenoy BV, Go VL. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine (Baltimore)*. 1985;64:270-83.
2. Carney JA. The discovery of the Carney complex. *Endocrinology News from Mayo Clinic*. 2010;5:1-8.
3. Boikos S, Stratakis C. Carney complex: Pathology and molecular genetics. *Neuroendocrinology*. 2006;83:189-99.
4. Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. Genetics of endocrine disease. Clinical and molecular features of the Carney complex: Diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:4041-6.
5. Stratakis CA, Salpea P, Raygada M. Carney Complex. *Gene Reviews NCBI Bookshelf*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2015; p. 1-17 [consulta 1 May 2017]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1286/>
6. Bertherat J, Horvath A, Groussin L, Grabar S, Boikos S, Cazabat L, et al. Mutations in regulatory subunit type 1A of cyclic adenosine 5'-monophosphate-dependent protein kinase (*PRKAR1A*): Phenotype analysis in 353 patients and 80 different genotypes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:2085-91.
7. Losada Grande EJ, Al Kassam Martínez D, González Boillos M. Complejo de Carney. *Endocrinol Nutr*. 2011;58:308-14.

8. Jameson JL, De Groot LJ. Adrenal causes of hypercortisolism. En: Grossman AB, Jameson JL, De Groot LJ, editores. *Endocrinology adult and pediatric: The adrenal gland*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013. p. e81–108.
9. Correa R, Salpea P, Stratakis CA. Carney complex: An update. *Eur J Endocrinol*. 2015;173:M85–97.
10. Carney JA, YW. Primary pigmented nodular adrenocortical disease and its associated conditions. *Endocrinologist*. 1992;2:6–21.
11. Kirschner LS, Carney JA, Pack SD, Taymans SE, Giatzakis C, Cho YS, et al. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-alpha regulatory subunit in patients with the Carney complex. *Nat Genet*. 2000;2:89–92.
12. Matyakhina L, Pack S, Kirschner LS, Pak E, Mannan P, Jaikumar J, et al. Chromosome 2 (2p16) abnormalities in Carney complex tumours. *J Med Genet*. 2003;40:268–77.
13. Alberts B, Bray D, Hopkin K, Johnson A, Lewis J, Raff M, et al. *Introducción a la Biología Celular*. 3.^a ed. Buenos Aires: Panamericana; 2011. p. 900.
14. Lodish H, Berk A, Kaiser KA, Krieger M, Bretscher A, Ploegh H, et al. *Biología celular y molecular*. 7.^a ed. Buenos Aires: Panamericana; 2016. p. 1186.
15. Horvath A, Giatzakis C, Tsang K, Greene E, Osorio F P, Boikos S, et al. A cAMP-specific phosphodiesterase (PDE8B) that is mutated in adrenal hyperplasia is expressed widely in human and mouse tissues: A novel PDE8B isoform in human adrenal cortex. *Eur J Hum Genet*. 2009;16:1245–53.
16. Tsai L-CL, Shimizu-Albergine M, Beavo JA. The high-affinity cAMP-specific phosphodiesterase 8B controls steroidogenesis in the mouse adrenal gland. *Mol Pharmacol*. 2011;79:639–48.
17. Scott JD. Cyclic nucleotide-dependent protein kinases. *Pharmacol Ther*. 1991;50:123–45.
18. Cho-Chung YS, Pepe S, Clair T, Budillon A, Nesterova M. cAMP-dependent protein kinase: Role in normal and malignant growth. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1995;21:33–61.
19. Kinderman FS, Kim C, von Daake S, Ma Y, Pham BQ, Spraggon G, et al. A dynamic mechanism for AKAP binding to RII isoforms of cAMP-dependent protein kinase. *Mol Cell*. 2006;24:397–408.
20. Bossis I, Stratakis CA. Minireview: PRKAR1A: Normal and abnormal functions. *Endocrinology*. 2004;145:5452–8.
21. Tasken K, Skalhegg BS, Tasken KA, Solberg R, Knutsen HK, Levy FO, et al. Structure, function, and regulation of human cAMP-dependent protein kinases. *Adv Second Messenger Phosphoprot Res*. 1997;31:191–204.
22. Stratakis CA. Update on genomics in pediatric endocrinology. En: *The Endocrine Society's 98th Annual Meeting&Expo. Genetic defects affecting adrenal development in humans and mice: Lessons from cAMP signaling and related pathways*. Boston, USA; 2016.
23. Boikos S, Stratakis CA. Carney complex: The first 20 years. *Curr Opin Oncol*. 2007;19:24–9.
24. Horvath A, Bertherat J, Groussin L, Gullaud-Bataille M, Tsang K, Cazabat L, et al. Mutations and polymorphisms in the gene encoding regulatory subunit type 1-alpha of protein kinase A (PRKAR1A): An update. *Hum Mutat*. 2010;31:369–79.
25. Zhang P, Smith-Nguyen EV, Keshwani MM, Deal MS, Kornev AP, Taylor SS. Structure and allostery of the PKA RII β tetrameric holoenzyme. *Science*. 2012;335:712–6.
26. Robinson-White A, Meoli E, Stergiopoulos S, Horvath A, Boikos S, Bossis I, et al. PRKAR1A mutations and protein kinase A interactions with other signaling pathways in the adrenal cortex. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2380–8.
27. Amieux PS, Cummings DE, Motamed K, Brandon EP, Wailes LA, Le K, et al. Compensatory regulation of RI alpha protein levels in protein kinase A mutant mice. *J Biol Chem*. 1997;272:3993–8.
28. Griffin KJ, Kirschner LS, Matyakhina L, Stergiopoulos S, Robinson-White A, Lenherr S, et al. Down-regulation of regulatory subunit type 1A of protein kinase A leads to endocrine and other tumors. *Cancer Res*. 2004;64:8811–5.
29. Horvath A, Stratakis CA. Primary pigmented nodular adrenocortical disease and Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51:1238–44.
30. Beuschlein F, Fassnacht M, Assié G, Calebiro D, Stratakis CA, Osswald A, et al. Constitutive activation of PKA catalytic subunit in adrenal Cushing's syndrome. *N Engl J Med*. 2014;370:1019–28.
31. Stratakis CA. E pluribus unum? The main protein kinase a catalytic subunit (PRKACA), a likely oncogene, and cortisol-producing tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:3629–33.
32. Almeida MQ, Stratakis CA. Carney complex and other conditions associated with micronodular adrenal hyperplasias. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24:907–14.
33. Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. Carney complex: Diagnosis and management of the complex of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity, and schwannomas. *Am J Med Genet*. 1998;80:183–5.
34. Louiset E, Stratakis C, Perraudin V, Griffin KJ, Libé R, Cabrol S, et al. The paradoxical increase in cortisol secretion induced by dexamethasone in primary pigmented nodular adrenocortical disease involves a glucocorticoid receptor-mediated effect of dexamethasone on protein kinase A catalytic subunits. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:2406–13.
35. Boikos S, Stratakis C. Pituitary pathology in patients with Carney complex: Growth-hormone producing hyperplasia or tumors and their association with other abnormalities. *Pituitary*. 2006;9:203–9.
36. Hernández-Ramírez LC, Tatsi C, Lodish MB, Faucz FR, Pankratz N, Chittiboia P, et al. Corticotropinoma as a component of Carney complex. *J Endocr Soc*. 2017;1:918–25.
37. Brogna S, Wen J. Nonsense-mediated mRNA decay (NMD) mechanisms. *Nat Struct Mol Biol*. 2009;16:107–13.
38. Greene EL, Horvath AD, Nesterova M, Giatzakis C, Bossis I, Stratakis CA. In vitro functional studies of naturally occurring pathogenic PRKAR1A mutations that are not subject to nonsense mRNA decay. *Hum Mutat*. 2008;29:633–9.
39. Sandrini F, Stratakis C. Clinical and molecular genetics of Carney complex. *Mol Genet Metab*. 2003;78:83–92.
40. Salpea P, Horvath A, London E, Faucz FR, Vetro A, Levy I, et al. Deletions of the PRKAR1A locus at 17q24.2-q24.3 in carney complex: Genotype-phenotype correlations and implications for genetic testing. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99.
41. Libé R, Fratticci A, Coste J, Tissier F, Horvath A, Raggazon B, et al. Phosphodiesterase 11A (PDE11A) and genetic predisposition to adrenocortical tumors. *Clin Cancer Res*. 2008;14:4016–24.
42. Libé R, Horvath A, Vezzosi D, Fratticci A, Coste J, Perlemon K, et al. Frequent phosphodiesterase 11A gene (PDE11A) defects in patients with carney complex (CNC) caused by PRKAR1A mutations: PDE11A may contribute to adrenal and testicular tumors in CNC as a modifier of the phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:208–14.
43. Boikos SA, Horvath A, Heyerdahl S, Stein E, Robinson-White A, Bossis I, et al. Phosphodiesterase 11A expression in the adrenal cortex, primary pigmented nodular adrenocortical disease, and other corticotropin-independent lesions. *Horm Metab Res*. 2009;40:347–53.
44. Bender AT, Beavo J. Cyclic nucleotide phosphodiesterase: Molecular regulation to clinical use. *Pharmacol Rev*. 2006;58:488–520.
45. D'Andrea MR, Qiu Y, Haynes-Johnson D, Bhattacharjee S, Kraft P, Lundeen S. Expression of PDE11A in normal and malignant human tissues. *J Histochem Cytochem*. 2005;53:895–90350.
46. Horvath A, Boikos S, Giatzakis C, Robinson-White A, Groussin L, Griffin KJ, et al. A genome-wide scan identifies mutations in the

- gene encoding phosphodiesterase 11A4 (PDE11A) in individuals with adrenocortical hyperplasia. *Nat Genet.* 2006;38:794–800.
47. Cazabat L, Ragazzon B, Groussin L, Bertherat J. PRKAR1A mutations in primary pigmented nodular adrenocortical disease. *Pituitary.* 2006;9:211–9.
 48. Berthon AS, Szarek E, Stratakis CA. PRKACA: The catalytic subunit of protein kinase A and adrenocortical tumors. *Front cell Dev Biol.* 2015;3:26.
 49. Lodish MB, Yuan B, Levy I, Braunstein GD, Lyssikatos C, Salpea P, et al. Germline PRKACA amplification causes variable phenotypes that may depend on the extent of the genomic defect: Molecular mechanisms and clinical presentations. *Eur J Endocrinol.* 2015;172:803–11.
 50. Forlino A, Vetro A, Garavelli L, Ciccone R, London E, Stratakis CA, et al. PRKACB and Carney complex. *N Engl J Med.* 2014;1067–9.