PRIMARNA PIGMENTNA NODULARNA ADRENOKORTIKALNA BOLEST KAO UZROK CUSHINGOVA SINDROMA U SKLOPU CARNEYEVA KOMPLEKSA

PRIMARY PIGMENTED NODULAR ADRENOCORTICAL DISEASE AS CAUSE OF CUSHING'S SYNDROME ASSOCIATED WITH CARNEY COMPLEX

MIROSLAV DUMIĆ, NEVENA JANJANIN, ANITA ŠPEHAR UROIĆ, JASENKA ILLE, MATE ŠKEGRO, VESNA KUŠEC, IGOR MARJANAC, TONI MATIĆ, DRAŽEN JELAŠIĆ*

Deskriptori: Cushingov sindrom – etiologija, genetika; Bolesti kore nadbubrežne žlijezde – komplikacije, genetika; Pigmentacijski poremećaji – komplikacije, genetika; Multipla endokrina neoplazija – genetika

Sažetak. Prikazani su 11-godišnja djevojčica i dva 14-godišnja dječaka s Cushingovim sindromom uzrokovanim primarnom pigmentnom nodularnom adrenalnom bolešću (PPNAB). Pojačano lučenje kortizola u ovih je bolesnika rezultat autonomne sekrecije iz nadbubrežnih žlijezda i neovisno je o stimulaciji s ACTH. Djevojčica je uz PPNAB imala *lentigines*, mrljaste pigmentacije po bukalnoj sluznici i na usnama te švanom, dok je jedan od dječaka imao prolaktinom. Time oboje ispunjavaju kriterije za Carneyev kompleks, autosomno-dominantni sindrom multiple endokrine neoplazije. U drugog dječaka osim PPNAB-a nije bilo pouzdanih znakova koji bi upućivali na Carneyev kompleks. Nitko od članova uže obitelji naših bolesnika nije imao kliničkih i/ili laboratorijskih znakova koji bi upućivali na Carneyev kompleks. U svih je bolesnika učinjena bilateralna adrenalektomija (u jednog od dječaka laparoskopski) i uvedena je supstitucijska terapija glukokortikoidima i mineralokortikoidima. Patohistološki nalaz odstranjenih nadbubrežnih žlijezda koje su makroskopski bile normalnog izgleda i veličine potvrdio je da se u sva tri bolesnika radilo o PPNAB-u.

Descriptors: Cushing syndrome – etiology, genetics; Adrenal cortex diseases – complications, genetics; Pigmentation disorders – complications, genetics; Multiple endocrine neoplasia – genetics

Summary. We report a 11 year old girl and two 14 year old boys with Cushing's syndrome due to primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD). In these patients, hypercortisolism is a consequence of autonomous cortisol secretion from adrenal glands and is ACTH-independent. Besides PPNAD, the girl had lentigines, spotty pigmentation on her bucal mucosa and lips and she also had schwannoma. One of the reported boys had prolactinoma. Considering this, those two patients fulfill the criteria for Carney complex which is a type of multiple endocrine neoplasia syndromes inherited in an autosomal dominant trait. The other boy had PPNAD but no other obvious signs of Carney complex were noticed. Family study didn't reveal any clinical or laboratory signs of Carney complex in our patients' first relatives. All of our patients underwent bilateral adrenalectomy (in one of the boys laparoscopic surgery was performed). Glucocorticoid and mineralocorticoid substitution has been started. Adrenal glands were macroscopically normal but pathohistological analysis confirmed the diagnosis of PPNAD.

Liječ Vjesn 2006;128:268–273

Jedan od rijetkih uzroka Cushingova sindroma je primarna pigmentna nodularna adrenokortikalna bolest – PPNAB (»primary pigmented nodular adrenocortical disease« – PPNAD).[1] Pojačano lučenje kortizola u ovih je bolesnika neovisno o stimulaciji adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) i rezultat je autonomne sekrecije iz tamno pigmentiranih mikronodula nadbubrežnih žlijezda.[2]

U većine bolesnika PPNAB se nađe u sklopu Carneyeva kompleksa. To je autosomno-dominantno nasljedni sindrom multiple endokrine neoplazije karakteriziran pojavom mrljastih mukokutanih pigmentacija (lentigines), plavih nevusa po koži i sluznicama, miksomima i nizom drugih endokrinih i neendokrinih tumora.[3–5]

Kao uzrok bolesti u najvećeg broja bolesnika dokazane su inaktivirajuće mutacije PRKAR1A-gena smještenog na 17. kromosomu.[4,6–8] Ove su mutacije nađene, kako u slučaju obiteljskog, tako i u pojedinačnog javljanja PPNAB-a.[8]

Nakon što smo već opisali dvije bolesnice s PPNAB-om (u jedne u sklopu Carneyeva kompleksa),[9] prikazujemo još jednu bolesnicu i jednog bolesnika s PPNAB-om u sklopu Carneyeva kompleksa te jednog bolesnika s PPNAB-om bez drugih jasnih znakova koji bi upućivali na Carneyev kompleks.

Metode

Uzorci krvi za analizu hormonalnog statusa vađeni su ujutro, natašte, u ležećem položaju, a za kortizol i ACTH i uvečer u 20 sati. Uzorci plazme, seruma i urina za određivanje hormona standardnim preporučenim metodama pohranjeni su na –20°C.

* **Klinika za pedijatriju Rebro, KBC Zagreb** (prof. dr. sc. Miroslav Dumić, dr. med.; Nevena Janjanin, dr. med.; Anita Špehar Uroić, dr. med.; prim. mr. sc. Jasenka Ille, dr. med.; Toni Matić, dr. med.), **Klinika za kirurgiju, KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Mate Škegro, dr. med.), **Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb** (doc. dr. sc. Vesna Kušec, dr. med.), **Klinika za pedijatriju, KB Osijek** (Igor Marjanac, dr. med.), **Klinički zavod za patologiju, KBC Zagreb** (Dražen Jelašić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. M. Dumić, Klinika za pedijatriju Rebro, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 4. kolovoza 2005., prihvaćeno 23. ožujka 2006.

Sva provedena ispitivanja odobrilo je Etičko povjerenstvo KBC-a Zagreb, Zagreb.

Prikaz bolesnika

Bolesnica br. 1

Bolesnica br. 1, T. Š., prvo je od dvoje djece iz obitelji u kojoj nema pretilih. Bila je zdrava do sedme godine života kada je počela zaostajati u rastu i debljati se. U dobi od devet godina odstranjen joj je tumor na leđima, za koji je patohistološki dokazano da se radilo o psamomatoznome melanotičkom švanomu. Zbog smanjenog rasta u dobi od 10,5 godina obrađivana je u vanjskoj ustanovi. Nađene su niske razine hormona rasta u toku hipoglikemije izazvane inzulinom te povišene razine kortizola uz suprimirane razine ACTH u krvi. Nalaz magnetske rezonancije (MR) hipotalamo-hipofizne regije bio je uredan. Nije uzimala kortikosteroidnu terapiju. Menarhe nije nastupila. Nisu uočene promjene u ponašanju, osim što je zadnjih godina povučenija u sebe.

Dolazi u Kliniku u dobi od 11 godina i 3 mjeseca kako bi se razmotrilo uvođenje terapije hormonom rasta. Kod dolaska je bila niskog rasta, pretila, s naznačenom centripetalnom distribucijom masnog tkiva. Tjelesna visina (TV) = 122 cm (–3,76 SD za dob), tjelesna težina (TT) = 30,5 kg (–1,05 SD), indeks tjelesne mase (ITM) bio je 20,2 kg/m^2 (75–90 c.), a TT/TV = + 6 kg. Nije imala strije. Uočena je hipertrihoza na leđima, izraženiji »zalisci« na licu. Po okruglastom i tek malo zacrvenjenom licu te na usnama i po bukalnoj sluznici imala je tamno smeđe mrljaste pigmentacije, lentigines (slika 1). Dojke su joj bile II. do III. stupnja po Tanneru, većim dijelom na račun masnog tkiva. Pubična dlakavost bila je II. do III. stupnja po Tanneru. Krvni tlak 110/80 mmHg.

Rezultati ispitivanja funkcije hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine prikazani su na tablici 1.

Rezultati mjerenja ostalih hormona: dehidroepiandrosteron sulfat (DHEA-S) = 0,38 μmol/L (ref. 0,88–3,35 μmol/L), androstendion (A) = 5,08 nmol/L (ref. 1,47–3,48 nmol/L), folikulostimulirajući hormon (FSH) = 1,8 IU/L (ref. 1,0–10,8 IU/L), luteinizirajući hormon (LH) = l,3 IU/L (ref. 0,02–4,7 IU/L), estradiol (E2) = 16 pmol/L (ref. 37–88 pmol/L), prolaktin = 16 μg/L (ref. 3–24 μg/L), faktor rasta sličan inzulinu I (insulin like growth factor-I; IGF-I) = 23 nmol/L (ref. 12–75 nmol/L), tireotropni hormon (TSH) = 0,32 mIU/L (ref. 0,40–6,4 mIU/L), trijodtironin (T3) = 1,9 nmol/L (ref. 1,3–2,5 nmol/L), tiroksin (T4) = 119,7 nmol/L (ref. 70–165 nmol/L) – svi nalazi bili su u granicama normale za dob.

Ultrazvučni pregledi srca, štitnjače, ovarija i dojki dali su uredne nalaze. Nadbubrežne žlijezde prikazane kompjuteriziranom tomografijom (CT) bile su normalne veličine.

Roditelji i brat detaljno su pregledani i nije bilo anamnestičkih podataka, znakova ili simptoma koji bi upućivali na Carneyev kompleks. U svih članova uže obitelji izmjerene su razine ACTH i kortizola u krvi te slobodnog kortizola u urinu i učinjeni su ultrazvučni pregledi srca, štitnjače i gonada, a u majke i dojki. Svi su nalazi bili uredni.

Zbog sumnje na PPNAB u sklopu Carneyeva kompleksa poprečnim transabdominalnim pristupom odstranjene su obje nadbubrežne žlijezde, koje su makroskopski bile normalne veličine i izgleda. Patohistološki je potvrđeno da se radilo o PPNAB-u.

Neposredno prije, za vrijeme i nakon operacije koja je protekla bez komplikacija djevojčica je parenteralno primala visoke doze glukokortikoida koje su postupno snižavane.

Kao trajnu supstituciju peroralno uzima 2 x 7,5 mg hidrokortizona i 0,025 mg 9-alfa-fluorohidrokortizona na dan.

Godinu dana nakon zahvata izgubila je 4 kg, narasla 7 cm i dobila je menstruaciju. Pigmentacije na koži, usnama i bukalnoj sluznici su bez promjena, a kontrolni klinički te ultrazvučni pregledi srca, štitnjače, ovarija i dojki bili su uredni. Nakon 2,5 godine praćenja u djevojčice je na leđima uočen tumor na mjestu ranije odstranjenog švanoma koji je također kirurški odstranjen. Patohistološkom analizom dokazano je da se radilo o recidivu švanoma (slika 2).

Bolesnik br. 2

Bolesnik br. 2, G. H., prvo je od dvoje djece iz obitelji u kojoj su otac i majčin brat izrazito pretili. Osim češćih opstruktivnih bronhitisa zbog kojih je povremeno u predškolskoj dobi primao inhalacijske kortikosteroide, nije bio teže bolestan. Debljati se počeo nakon devete, a zaostajati u rastu nakon desete godine života. Žalio se na povremene glavobolje, a roditelji su uočili da češće mijenja raspoloženje. Zadnjih godinu dana prije primitka u Kliniku, kamo dolazi zbog pretilosti i zaostatka u rastu, dobio je gotovo 20 kilograma, a narastao tek 1–2 cm.

Kod primitka u dobi od 14 godina bio je izrazito pretio, TT = 73,5 kg (+2,98 SD), TV = 151 cm (–1,43 SD), T/V = + 31 kg, ITM= 32,45 kg/m^2 (iznad 95 c.). Nađena je centripetalno distribuirana pretilost, okruglo i zacrvenjeno lice, nekoliko efelida na licu, nakupina masnog tkiva na šiji te strije na unutrašnjim stranama bedara. Genital II. do III. stupnja po Tanneru. RR=140/100 mmHg.

Rezultati ispitivanja funkcije hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine prikazani su na tablici 1.

Rezultati mjerenja ostalih hormona: DHAS = 2,34 μmol/L (ref. 1,09–2,83 μmol/L), A = 4,3 nmol/L (ref. 1,08–2,26 nmol/L), FSH = 2,3 IU/L (ref. 1,8–3,2 IU/L), LH = 1,0 IU/L (ref. 0,2–4,9 IU/L), testosteron (T) = 1,8 nmol/L (ref. 0,6–5,2 nmol/L), prolaktin = 31,7 μg/L (ref. 3–18 μg/L), IGF-I = 19 nmol/L (ref. 17–93 nmol/l) – osim nešto više razine prolaktina, svi ostali nalazi bili su u granicama normale za dob.

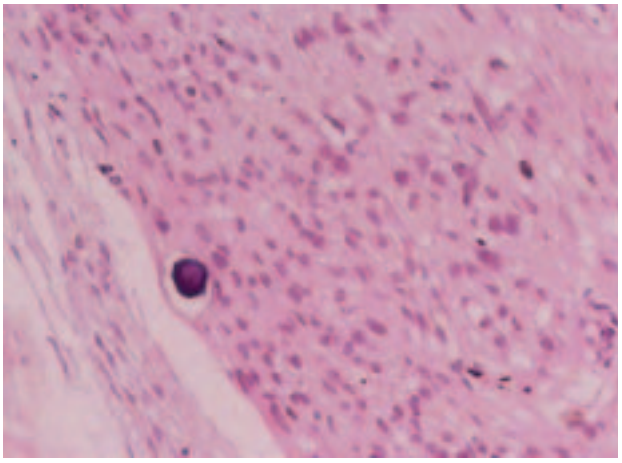
Tablica – Table 1. *Rezultati ispitivanja adrenalne funkcije / Functional investigation of adrenal glands*

		Bolesnica br. 1 Patient No. 1	Bolesnik br. 2 Patient No. 2	Bolesnik br. 3 Patient No. 3	Referentni raspon Reference range
Periferna krv / Peripheral blood					
Kortizol (nmol/L) / Cortisol	8:00 h	500–700	600–750	400–450	138–690
	20:00 h	300–600	620–720	450–650	55–248
ACTH (pmol/L)	8:00 h	0,5	17–25,5	1–1,8	2,2–16,5
	20:00 h	0,5	20–26,5	2,2–4,5	
Urin/Urine					
Slobodni kortizol (nmol/dU) / Free cortisol		600–700	1200–2100	600–1050	14–152



Slika 1. *Lentigines na licu bolesnice karakteristične su za Carneyev kompleks. Točkaste pigmentacije tipično su smještene na granici usana te u bukalnoj sluznici.*

Figure 1. *Lentigines on the face of the patient are characteristic of Carney complex. Spotty pigmentations are typically placed on the vermilion border of the lips and bucal mucosa.*



Slika 2. *Psamomatozni melanotički švanom. Tumor je građen od gusto zbijenih, poligonalnih i vretenastih stanica od kojih su brojne s obilnim, pigmentiranim melaninom. Unutar tumorskog tkiva nalaze se i pojedina psamomska tjelešca. Nakupine tumorskih stanica obavijene su debelim vezivom.*

Figure 2. *Psammomatous melanotic schwannoma. Well circumscribed, encapsulated lesions characterized by polygonal and vesicular cells with grooved nuclei. These cells contain abundant melanin pigment. A number of psammoma bodies are present.*

MR hipotalamo-hipofizne regije pokazao je adenom hipofize promjera oko 8 mm.

S obzirom na kliničku sliku i rezultate učinjenih pretraga pretpostavljeno je da je uzrok Cushingova sindroma adenom hipofize koji je odstranjen transsfenoidnim putem. Prije, za vrijeme i nakon operacije koja je protekla bez teškoća dječak je parenteralno primao više doze glukokortikoida koje su postupno snižene.

Patohistološki nalaz odstranjenog tumora pokazao je međutim da se radilo o prolaktinomu.

Kontrolnim ispitivanjima tri mjeseca nakon operacije (nakon što dva mjeseca nije primao glukokortikoide) nađene su i dalje povišene razine kortizola u krvi (550–770 nmol/L) i slobodnog kortizola u urinu (1300–1900 nmol/dU) uz nesuprimirani ACTH (15,5–24 pmol/L). U međuvremenu je i



Slika 3. *Leđa bolesnika s Cushingovim sindromom (bolesnik 3). Uočljiva je hipertrihoza i nakupina masnog tkiva na šiji.*

Figure 3. *Back side of the patient with Cushing's syndrome (patient 3). Note hypertrichosis and »buffalo hump«.*

dalje dobivao na tjelesnoj težini i nije rastao. Zbog hipertenzije je primao atenolol 50 mg/dan, furosemid 20 mg svaki drugi dan i spironolakton 25 mg svaki drugi dan.

Na MSCT-u nadbubrežnih žlijezda prikazane su obje nadbubrežne žlijezde normalne veličine i oblika. Zbog sumnje na Carneyev kompleks učinjeni su ultrazvučni pregledi testisa, štitnjače i srca koji su bili urednih nalaza.

Oba roditelja, sestra bolesnika i majčin brat detaljno su pregledani i nije bilo anamnestičkih podataka, simptoma ili znakova koji bi upućivali na Carneyev kompleks, osim što su otac i majčin brat izrazito pretili. Svima su izmjerene koncentracije kortizola, ACTH i prolaktina u krvi te količina slobodnog kortizola u urinu i učinjeni su ultrazvučni pregledi srca, štitnjače, gonada te dojki u ženskih članova obitelji. Rezultati svih ispitivanja bili su u granicama normale.

Zbog sumnje da je ipak PPNAB uzrok Cushingova sindroma u dječaka je poprečnim transabdominalnim pristupom učinjena bilateralna adrenalektomija. Kako su zbog obilja masnog tkiva teško locirane nadbubrežne žlijezde, zahvat je bio izuzetno zahtjevan i dug (trajao je 7 sati). Makroskopski su nadbubrežne žlijezde bile normalne veličine i oblika. Prije, za vrijeme i nakon operacije bolesnik je parenteralno primao visoke doze glukokortikoida koje su nakon zahvata postupno snižavane.

Patohistološkim pregledom nadbubrežnih žlijezda potvrđeno je da se radilo o PPNAB-u.

Kao trajnu supstitucijsku terapiju dječak peroralno uzima 2 x 10 mg hidrokortizona i 0,075 mg 9-alfa-fluorohidrokortizona na dan. Četiri mjeseca nakon zahvata izgubio je 3 kilograma i narastao je 1,5 cm. Tlak mu se normalizirao i nije više primao antihipertenzivnu terapiju, rijetko se žalio na glavobolje i nije više imao promjena raspoloženja.

Bolesnik br. 3

Bolesnik br. 3, I. K. Radi se o jedinom djetetu zdravih roditelja. U obitelji nema pretilih. Dječak se počeo debljati i zaostajati u rastu od dvanaeste godine života. U zadnje dvije godine prije primitka u Kliniku kamo dolazi zbog debljine i zaostatka u rastu, dobio je 9 kilograma i narastao samo 1–2 cm. Nisu uočene promjene u ponašanju. Nije uzimao glukokortikoidnu terapiju.

Kod dolaska je bio u dobi od 14 godina i 3 mjeseca, smanjenog rasta, TV = 148,3 cm (–1,97 SD), pretio, s centripetalnom distribucijom masnoga tkiva, TT = 48 kg (–0,22 SD), T/V = +8 kg, ITM= 21,91 kg/m^2 (75–90 c.). Lice mu je bilo okruglo, crvenije, uz izraženije »zaliske« i dlakavost po leđima i ekstremitetima. Uočena je nakupina masnog tkiva na šiji (slika 3). Koža mu je bila tamnije pigmentirana, a na vratu je bila vidljiva *acanthosis nigricans*. Nije imao strija. Za nekoliko mrljastih pigmentacija po licu ne može se sa sigurnošću reći da se radi o *lentigines*. Genital mu je bio II. stupnja po Tanneru. Krvni tlak 140/80 mmHg.

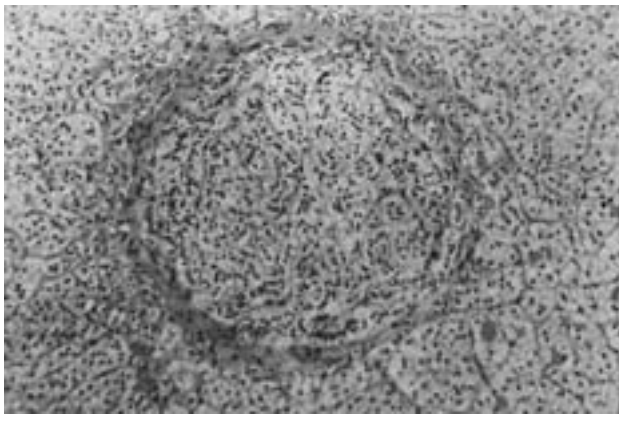
Nalazi ispitivanja funkcije hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine prikazani su na tablici 1.

Rezultati mjerenja ostalih hormona: DHAS = 5 μmol/L (ref. 1,09–2,83 μmol/L), A = 5 nmol/L (ref. 1,08–2,26 nmol/L), FSH = 2 IU/L (ref. 1,8–3,2 IU/L), LH = 2 IU/L (ref. 0,2 – 4,9 IU/L), T = 0,8 nmol/L (ref. 0,6–5,2 nmol/L), prolaktin = 14 μg/L (ref. 3–18 μg/L), IGF-I = 32 nmol/L (ref. 17–93 nmol/L) – nalazi svih učinjenih pretraga bili su u granicama normale za dob.

MR hipotalamo-hipofizne regije, CT nadbubrežnih žlijezda i ultrazvučni pregledi srca, testisa i štitnjače dali su uredne nalaze.

Oba roditelja detaljno su pregledana i nije bilo anamnestičkih podataka, simptoma ili znakova koji bi upućivali na Carneyev kompleks. Koncentracije ACTH, kortizola u krvi i slobodnog kortizola u urinu, kao i ultrazvučni pregledi srca, štitnjače, gonada u oba roditelja te dojki u majke bili su u granicama normale.

Zbog sumnje da je PPNAB uzrok Cushingovu sindromu laparoskopski su odstranjene obje nadbubrežne žlijezde. Zahvat je protekao bez teškoća, a obje su nadbubrežne žlijezde makroskopski bile normalne veličine i oblika. Prije, za vrijeme i nakon zahvata parenteralno je primao visoke doze glukokortikoida, koje su postupno snižavane. Patohistološkim pregledom nadbubrežnih žlijezda potvrđeno je da se radilo o PPNAB-u (slika 4).



Slika 4. *Histološki nalaz nadbubrežne žlijezde u bolesnika broj 3. U kori nadbubrežne žlijezde nalazi se nekoliko mikroskopskih čvorića građenih od velikih stanica s obilnom vakuoliziranom svijetlom citoplazmom ispunjenom lipidima poput zone fascikulate. Čvorići su obavijeni tankim vezivom. Tkivo između čvorića je mjestimice atrofično.*

Figure 4. *Histological finding of the adrenal gland of the patient 3. In the adrenal cortex there are few nodules composed of large cells with abundant vacuolated, clear cytoplasm with lipid accumulation resembling those of zona fasciculata. The nodules are surrounded by thin layer of the connective tissue. The extranodular adrenal cortex is partially atrophic.*

Na trajnoj je peroralnoj supstitucijskoj terapiji s 2 x 7,5 mg hidrokortizona i 0,05 mg 9-alfa-fluorohidrokortizona na dan. Pet mjeseci nakon operacije izgubio je 3 kg i narastao je 3 cm, a krvni tlak mu se normalizirao.

Rasprava

»Adrenalni« Cushingov sindrom uzrokovan je pojačanim lučenjem kortizola iz jedne ili obih nadbubrežnih žlijezda neovisno o lučenju ACTH. Ako se radi o unilateralnom tumoru, dijagnozu je puno lakše postaviti nego kada je u pitanju bilateralna adrenalna disfunkcija.[8]

Mogući uzroci »adrenalnog« Cushingova sindroma su: l) pojačano stvaranje cAMP-a u adrenalnim nodulima zbog somatske aktivirajuće mutacije gena za Gsα-podjedinicu kao što je to slučaj u McCune-Albrightovu sindromu;[8] 2) neprimjerena ekspresija receptora posredovanih G-proteinima, što uzrokuje makronodularnu adrenalnu hiperplaziju koja je karakterizirana povećanjem nadbubrežnih žlijezda[8] ili 3) PPNAB u kojoj u nadbubrežnim žlijezdama koje su normalne veličine nalazimo brojne tipične tamno pigmentirane mikronodule.[8,10]

PPNAB se rjeđe javlja izolirano i češće je dio širokoga kliničkog spektra autosomno-dominantnog Carneyeva kompleksa.[5,10] U ovih se bolesnika osim PPNAB-a mogu naći i drugi endokrini tumori, i to najčešće adenom hipofize koji luči hormon rasta i/ili prolaktin, tiroidni adenom i karcinom, ciste ovarija, tumori Sertolijevih stanica (»large–cell calcifying Sertoli cell tumor« – LCCSCT) te miksomi srca, švanomi (posebice melanotički), mrljaste pigmentacije (lentigines) i plavi nevusi na koži i sluznicama.[4,7,10–13]

Dijagnostički kriteriji za Carneyev kompleks prema Stratakisu i sur.[4] prikazani su na tablicama 2. i 3.

U 40–50% bolesnika[4,8] dokazano je da je uzrok PPNAB-a inaktivirajuća mutacija PRKAR1A-gena smještenog na dugom kraku 17. kromosoma (17q22-24) i to, kako u izoliranim slučajevima, tako i u onih u kojih se bolest nađe u sklopu Carneyeva kompleksa.[4,6–8] Radi se ponajprije o mutacijama zametnih stanica, iako je u pojedinim slučajevima dokazana i somatska mutacija PRKAR1A gena.[8] PRKAR1A gen kodira alfa 1 podjedinicu protein kinaze A koja je glavni posrednik signalnog puta koji dovodi do aktivacije cAMP te ima važnu ulogu u različitim staničnim funkcijama kao što su replikacija DNA, dioba stanica i stanični metabolizam. Endokrini tumori koji se javljaju u sklopu Carneyeva kompleksa posljedica su gubitka heterozigotnosti i smanjene ekspresije PRKAR1A pa se u ovom slučaju spomenuti gen ponaša kao tumor supresorski gen.[1,7,8,11,14] Naime, sve mutacije PRKAR1A-gena dokazane kao uzrok PPNAB su inaktivirajuće, tj. rezultiraju smanjenjem odnosno gubitkom ekspresije alfa 1 regulatorne podjedinice protein kinaze A što dovodi do pojačane ukupne protein kinazne aktivnosti te može imati ulogu u tumorogenezi u endokrinim stanicama.[14–16] Drugi gen koji bi mogao imati ulogu u molekularnoj patogenezi Carneyeva kompleksa smješten je na kratkom kraku 2. kromosoma (2p16), no za sada nije identificiran.[3,17]

Najčešće nije jednostavno dokazati da je Cushingov sindrom uzrokovan PPNAB-om, i to zbog toga jer se hipersek-

Tablica – Table 2. *Dijagnostički kriteriji za Carneyev kompleks*[4] / *Diagnostic criteria for Carney complex*[4]

DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI ZA CARNEYEV KOMPLEKS:
/ DIAGNOSTIC CRITERIA FOR CARNEY COMPLEX:

1. Mrljaste kožne pigmentacije (lentigines) s tipičnom distribucijom (usne, konjunktiva, unutarnji i vanjski dio vjeđe, sluznica vagine i penisa) / Spotty skin pigmentation with a typical distribution (lips, conjunctiva and inner or outer canthi, vaginal and penile mucosa)
2. Miksomi (na koži i sluznicama) – histološki potvrđeni / Myxoma (cutaneous and mucosal) with histologic confirmation
3. Miksom srca – histološki potvrđen / Cardiac myxoma with histologic confirmation
4. Miksomatoza dojke ili nalaz MR koji upućuje na dijagnozu. Miksomatoza dojke mora biti histološki potvrđena. / Breast myxomatosis or fat-suppressed magnetic resonance imaging findings suggestive of this diagnosis. Histologic confirmation is required.
5. Primarna pigmentna nodularna adrenokortikalna bolest (PPNAB) ili paradoksalno pozitivan odgovor izlučivanja glukokortikoida u urinu nakon davanja deksametazona u Liddlovu testu. / PPNAD or paradoxical positive response of urinary glucocorticosteroids to dexamethasone administration during Liddle's test.
6. Akromegalija zbog adenoma koji luči hormon rasta / Acromegaly due to GH-producing adenoma
7. Tumor Sertolijevih stanica – »large-cell calcifying Sertoli cell tumor« (LCCSCT) ili karakteristične kalcifikacije vidljive ultrazvučnim pregledom testisa / LCCSCT or characteristic calcification on testicular ultrasonography
8. Karcinom štitnjače ili multipli hipoehogeni čvorovi vidljivi ultrazvučnim pregledom štitnjače u mladih bolesnika / Thyroid carcinoma or multiple, hypoechoic nodules on thyroid ultrasonography in a young patient
9. Psamomatozni melanocitni švanom / Psammomatous melanotic schwannoma
10. Plavi nevusi, epiteloidni plavi nevusi (višestruki) – histološki potvrđeni / Blue nevus, epitheloid blue nevus (multiple) – with histologic confirmation
11. Duktalni adenom dojke (višestruki) / Breast ductal adenoma (multiple)
12. Osteohondromiksom / Osteochondromyxoma

Dodatni kriteriji / Supplemental criteria:

1. Zahvaćenost rođaka u prvom koljenu / Affected first degree relative
2. Inaktivirajuća mutacija PRKAR1A gena / Inactivating mutation of the PRKAR1A gene

ZA DIJAGNOZU CARNEYEVA SINDROMA PACIJENT MORA IMATI:
/ TO MAKE THE DIAGNOSIS OF CARNEY COMPLEX A PATIENT MUST EITHER:

1. Dvije od nabrojenih manifestacija bolesti / Exhibit two of the manifestations of the disease listed
2. Jednu od manifestacija i jedan od dodatnih kriterija / Exhibit one of these manifestations and meet one of the supplemental criteria

Tablica 3. *Nalazi koji upućuju ili su vjerojatno povezani s Carneyevim kompleksom, ali nisu dijagnostički značajni za bolest*[4]
Table 3. *Findings suggestive or possibly associated with Carney complex, but not diagnostic for the disease*[4]

NALAZI KOJI UPUĆUJU ILI SU VJEROJATNO POVEZANI S CARNEYEVIM KOMPLEKSOM, ALI NISU DIJAGNOSTIČKI ZNAČAJNI ZA BOLEST:
/ FINDINGS SUGGESTIVE OR POSSIBLY ASSOCIATED WITH CARNEY COMPLEX, BUT NOT DIAGNOSTIC FOR THE DISEASE:

1. Intenzivna pjegavost (bez tamno pigmentiranih mrlja ili tipične raspodjele) / Intense freckling (without darkly pigmented spots or typical distribution)
2. Plavi nevusi (višestruki) / Blue nevus (if multiple)
3. »Cafe-au-lait« pjege ili druge prirođene kožne promjene / Cafe-au-lait spots or other »birthmarks«
4. Povišena razina IGF-1, abnormalan OGTT ili paradoksalni odgovor hormona rasta u TRH-testu u odsutnosti kliničke akromegalije / Elevated IGF-I levels, abnormal oGTT, or paradoxical GH response to TRH testing in the absence of clinical acromegaly
5. Kardiomiopatija / Cardiomyopathy
6. Sinus pilonidalis / Pilonidal sinus
7. Cushingov sindrom, akromegalija ili iznenadna smrt u široj obitelji / History of Cushing's syndrome, acromegaly or sudden death in extended family
8. Višestruke kožne izrasline i druge kožne promjene, lipomi / Multiple skin tags and other skin lesions, lipomas
9. Polipi kolona (obično povezani s akromegalijom) / Colonic polyps (usually in association with acromegaly)
10. Hiperprolaktinemija (obično blaga i gotovo uvijek povezana s kliničkom ili supkliničkom akromegalijom) / Hyperprolactinemia (usually mild and almost always in association with clinical or subclinical acromegaly)
11. Solitarni benigni čvor štitnjače u mladih bolesnika, a u starijih multipli čvorovi štitnjače (otkriveni ultrazvučnim pregledom) / Single, benign thyroid nodule in a young patient; multiple thyroid nodules in older patient (detected by ultrasonography)
12. Pozitivna obiteljska anamneza za karcinom štitnjače, kolona, pankreasa i ovarija te drugi multipli benigni ili maligni tumori / Family history of carcinoma, in particular of the thyroid, colon, pancreas and the ovary; other multiple benign or malignant tumors

recija kortizola može javljati periodički pa ACTH i ne mora biti suprimiran, a klinička se slika obično razvija polako i/ili u ciklusima.[5,7,8,10]

Tako se u bolesnice br. 1 nije pomislilo na PPNAB u sklopu Carneyeva kompleksa sve dok nije došla k nama, premda joj je ranije odstranjen švanom za koji je karakteristično da se javlja upravo u bolesnika s ovim sindromom. Što se tiče javljanja ovog rijetkog tumora u nasljednim bolestima on se viđa još samo u bolesnika s neurofibromatozom i izoliranom familijarnom švanomatozom.[4] Za švanome u sklopu Carneyeva sindroma karakteristično je da su tamno pigmentirani, kalcificirani i multicentrični,[4] što je bio slučaj i u naše bolesnice. Uz to, ona je imala i tipične pigmentacije po koži i sluznicama i, jedina od tri bolesnika, suprimirani ACTH.

Što se tiče bolesnika br. 2 nakon što je na MR prikazan adenom hipofize, smatrali smo da je u njega Cushingova bolest uzrovana hipersekrecijom ACTH. Tomu u prilog govorili su rezultati opetovanih mjerenja razine ACTH koja nije bila suprimirana, dapače bila je blago povišena, posebno uvečer, dok razina prolaktina nije bila jako povišena. Nakon što je patohistološki nalaz pokazao da se radilo o prolaktinomu, posumnjali smo na Carneyev kompleks. Premda u bolesnika i članova uže obitelji nije bilo drugih znakova koji bi ovu sumnju potvrdili, odlučili smo se za bilateralnu adrenalektomiju što se pokazalo opravdanim jer je patohistološki nalaz potvrdio da se radilo PPNAB-u.[13]

Za nesuprimirane (u našeg bolesnika čak i više) razine ACTH izmjerene u nekih te paradoksalni porast glukokortikoida u Liddlovu deksametazonskom testu supresije u većine bolesnika s PPNAB-om za sada nema objašnjenja.[10]

Bolesnik br. 3 osim hiperkortizolizma i nižih, ali ne i suprimiranih razina ACTH nije imao jasnih znakova koji bi upućivali na Carneyev kompleks s obzirom na to da nismo sigurni da li ima lentigines po licu.

Potrebno je istaknuti da donošenje odluke o tome da se učini bilateralna adrenalektomija nije bilo jednostavno, posebno u bolesnika br. 2 i 3 i tek je patohistološki nalaz riješio naše dvojbe o tome je li Cushingov sindrom u sva tri bolesnika zaista uzrokovan PPNAB-om.

S obzirom na to da smo u zadnjih sedam godina otkrili čak petero bolesnika s PPNAB-om, od toga najmanje u troje u sklopu Carneyeva kompleksa, bolest očito i nije tako rijetka. Kako su svi do sada u nas otkriveni bolesnici s Carneyevim sindromom dijagnosticirani na temelju kliničke slike Cushingova sindroma zbog PPNAB-a, treba vjerovati da i ne tako malen broj bolesnika ostaje neotkriven. Tomu u prilog govori i činjenica da se, prema Stratakisu,[4] u sklopu Carneyeva kompleksa najčešće nađu tamne pigmentacije kože (77%), miksomi srca (53%), a PPNAB se nađe tek u 26% bolesnika (s tim da je na obdukciji PPNAB nađen u praktički svih bolesnika s Carneyevim kompleksom). Valja očekivati da će se u budućnosti nakon što se i u nas više čuje ovoj bolesti otkriti još bolesnika, posebno među dermatološkim i kardiološkim bolesnicima.

U adolescenata i odraslih bolesnika s Carneyevim kompleksom i PPNAB-om (kao što je to slučaj u naših bolesnika) preporučuje se jedanput na godinu izmjeriti razine IGF-I i prolaktina u serumu. U muških osoba treba inicijalno učiniti ultrazvučni pregled testisa, u ženskih osoba ultrazvučni pregled ovarija i pregled dojki, a u oba spola i ultrazvučni pregled štitnjače. U ovisnosti o dobivenim rezultatima ove se pretrage mogu u određenim vremenskim razmacima i ponavljati.[4] Ako se nađu povišene razine IGF-I i prolaktina treba učiniti i MR hipofize.

U dojenčadi i male djece posebnu pažnju treba obratiti na mogućnost razvoja miksoma srca, dok se većina drugih endokrinih i neendokrinih tumora klinički uglavnom očituje nakon desete godine života (premda se mogu otkriti i ranije).[4,13]

Zanimljivo je da, unatoč detaljnim kliničkim i laboratorijskim ispitivanjima, ni u jednog od članova obitelji naših pacijenata s Carneyevim kompleksom nije bilo podataka i/ili znakova koji bi upućivali na ovaj sindrom. U procjeni bi li neke od njih ipak trebalo i dalje pratiti pomoći će nam rezultati testiranja na PRKAR1A-mutacije koje ćemo u budućnosti učiniti. Princip je da se prvo testiraju bolesnici, a nakon toga članovi obitelji, i to samo onih bolesnika u kojih se dokažu mutacije PRKAR1A-gena. Članove obitelji u kojih se nađu mutacije toga gena potrebno je trajno pratiti, bez obzira na to što možda trenutačno nemaju nikakvih kliničkih i/ili laboratorijskih znakova bolesti, dok u onih u kojih se mutacija ne dokaže daljnje praćenje nije potrebno. Ako se u bolesnika ne nađu mutacije spomenutoga gena, a ima kliničke i laboratorijske znakove PPNAB-a i/ili Carneyeva kompleksa, moguće je da je bolest uzrokovana nekom za sada nepoznatom mutacijom PRKAR1A-gena ili mutacijama drugih gena pa i u tom slučaju dolazi u obzir daljnje praćenje članova njihove obitelji bez obzira na to što u tom času nemaju znakova bolesti.

Kada se otkriju i druge za sada nepoznate mutacije odgovorne za bolest, DNA-testiranje će postati još važnije u dijagnostici Carneyeva kompleksa u osoba u kojih postoji sumnja na bolest te u donošenju odluke o praćenju članova njihovih obitelji.[4,11] Kako je ipak teško očekivati da će se DNA-testiranjem moći otkriti baš svi bolesnici, očito je da će klinička i biokemijska dijagnostika i dalje biti od velikog značenja.

LITERATURA

1. *Stratakis CA, Kirschner LS*. Clinical and genetic analysis of primary bilateral adrenal diseases (micro- and macronodular disease) leading to Cushing syndrome. Horm Metab Res 1998;30:456–63.
2. *Bourdeau I, Lacroix A, Schürch W, Caron P, Antakly T, Stratakis CA*. Primary pigmented nodular adrenocortical disease: paradoxical responses of cortisol secretion to dexamethasone occur in vitro and are associated with increased expression of the glucocorticoid receptor. J Clin Endocrinol Metab 2003;88(8):3931–7.
3. *Carney JA, Hruska LC, Beauchamp GD, Gordon H*. Dominant inheritance of the complex of myxomas, spotty pigmentation and endocrine overactivity. Mayo Clin Proc 1986;61:165–72.
4. *Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA*. Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. J Clin Endocrinol Metab 2001;86(9):4041–6.
5. *Gunther DF, Bourdeau I, Matyakhina L i sur*. Clinical Cushing syndrome presenting in infancy: an early form of primary pigmented nodular adrenocortical disease, or a new entity? J Clin Endocrinol Metab 2004;89(7):3173–82.
6. *Kirschner LS, Sandrini F, Monbo J, Lin JP, Carney JA, Stratakis CA*. Genetic heterogeneity and spectrum of mutations of the PRKAR1A gene in patients with the Carney complex. Hum Mol Genet 2000;9: 3037–46.
7. *Stratakis CA*. Genetics of Peutz-Jeghers syndrome, Carney complex and other familial lentiginoses. Horm Res 2000;54:334–43.
8. *Groussin L, Jullian E, Perlemoine K i sur*. Mutations of the PRKAR1A gene in Cushing's syndrome due to sporadic primary pigmented nodular adrenocortical disease. J Clin Endocrinol Metab 2002;87(9):4324–9.
9. *Dumić M, Ille J, Batinica S i sur*. Primarna adrenokortikalna mikronodularna displazija. Liječ Vjesn 1999:121:22–6.
10. *Stratakis CA, Sarlis N, Kirschner LS i sur*. Paradoxal response to dexamethasone in the diagnosis of primary pigmented nodular adrenocortical disease. Ann Intern Med 1999; 131:585–91.
11. *Malchoff CD*. Editorial: Carney complex – clarity and complexity. J Clin Endocrinol Metab 2000;85(11):4010–2.
12. *Pack SD, Kirschner LS, Pak E, Zhuang Z, Carney JA, Stratakis CA*. Genetic and histologic studies of somatomammotropic pituitary tumors in patients with the »Complex of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity and schwannomas« (Carney complex). J Clin Endocrinol Metab 2000;85(10):3860–5.
13. *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(4):1274–8.
14. *Bossis I, Stratakis CA*. Minireview: PRKAR1A: Normal and abnormal functions. Endocrinology 2004; 145(12):5452–8
15. *Sandrini F, Stratakis CA*. Clinical and molecular genetics of primary pigmented nodular adrenocortical disease. Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48(5):637–41
16. *Griffin KJ, Lawrence SK, Matayakhina L i sur*. Down-regulation of regulatory subunit type 1A of protein kinase A leads to endocrine and other tumors. Cancer Res 2004; 64:8811–5.
17. *Matayakhina L, Pack S, Kirschner LS i sur*. Chromosome 2 (2p16) abnormalities in Carney complex tumors. J Med Genet 2003; 40:268–77.