

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie •
Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Cushing, Hypertonie, Sommersprossen. Der Carney-Komplex: Fallbericht eines seltenen Neoplasiesyndroms

Raimann A, Wustinger M, Niederle B, Haas O, Häusler G

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2009; 2 (3), 22-25

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Cushing, Hypertonie, Sommersprossen. Der Carney-Komplex: Fallbericht eines seltenen Neoplasiesyndroms

A. Raimann¹, M. Wustinger², B. Niederle³, O. Haas⁴, G. Häusler¹

Aus der ¹Abteilung für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Intensivmedizin, Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, ²Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Sozialmedizinisches Zentrum Ost, Wien, ³Abteilung für Spezielle Chirurgie – Chirurgische Endokrinologie, Univ.-Klinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien, dem ⁴Medgen-Ambulatorium für Humangenetische Diagnostik und Beratung, Wien

■ Einleitung

Der „Carney-Komplex“ (CRC, OMIM 160980) ist ein 1981 von J. A. Carney erstmals beschriebenes, sehr seltenes Neoplasiesyndrom, das häufig mit einem Glukokortikoidexzess einhergeht [1]. In den meisten Fällen liegt eine Mutation des PRKAR1A-Gens vor, welches für eine Untereinheit der Proteinkinase A kodiert und cAMP-medierte Signalkaskaden reguliert. Mutationen des Gens führen zu vermehrter Aktivität und Proliferation betroffener Zellen. Neben einem autosomal dominanten Vererbungsmuster tritt ein Drittel der Fälle *de novo* auf.

Klinisch manifestiert sich der Carney-Komplex im Auftreten charakteristischer Neoplasien und Pigmentierungsstörungen. Haut- und Herzmyxome, Lentigines sowie Nebennierenadenome stellen häufige Symptome des vielfältigen Krankheitsbildes dar.

Wir beschreiben den Fall eines 13-jährigen Mädchens mitfazialer Hyperpigmentierung und Cushing-Syndrom. Dieser stellt nach Beschreibung eines Knaben 2007 den ersten publizierten weiblichen CRC-Fall in Österreich dar [2]. Molekulargenetisch ließ sich bei der Patientin eine bislang unbekannte De-novo-Mutation von PRKAR1A nachweisen.

■ Kasuistik

Die 13-jährige Patientin wurde aufgrund einer suspektierten Hypertonie vorstellig. Anamnestisch ließ sich neben einer depressiven Wesensveränderung eine seit 2 Jahren bestehende übermäßige Gewichtszunahme erheben.

Im Rahmen der klinischen Untersuchung präsentierte sich die Patientin mit cushingoidem Habitus und Striae rubrae an beiden Oberschenkeln. Die Facies wies cushingoide Züge sowie labiale und periorale Lentigines auf (Abb. 1). Das Körpergewicht von 57 kg erwies sich bei einer Körpergröße von 143 cm und einem Body-Mass-Index von 27,9 als deutlich erhöht. Die Wachstumskurve des Mädchens zeigte einen deutlichen Knick um das 10. Lebensjahr (LJ), ihre Körpergröße befand sich zum Zeitpunkt der Untersuchung an der 3. Perzentile. Das Pubertätsstadium betrug Tanner III.

Perkussion und Auskultation des Herzens waren unauffällig. Der arterielle Blutdruck war in der 24-h-Messung deutlich

Abbildung 1: Hyperpigmentierungen im Gesichtsbereich im Rahmen des CRC.

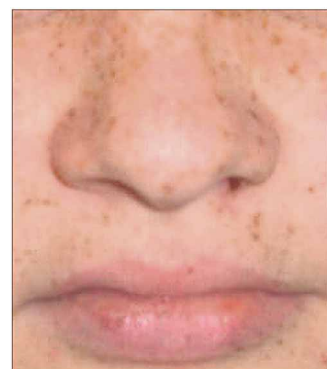


Tabelle 1a: Kortisolwerte des Venensamplings

Peripheres Blut	21 µg/dl
V. suparen. dex.	202 µg/dl
V. suparen. sin.	534 µg/dl

Tabelle 1b: Auswertung des Liddle-Tests – „Low-dose dexamethasone suppression test/High-dose dexamethasone suppression test“

	Serum-Kortisol	24-h-Kortisol
Basal	35 µg/dl	595 µg/dl
2 mg Dexamethason	23 µg/dl	341 µg/dl
8 mg Dexamethason	32 µg/dl	710 µg/dl

erhöht (Mittelwert 134/92 mmHg). Die Familienanamnese erbrachte keinerlei Hinweise auf eine syndromale Erbkrankheit. Eine medikamentöse Kortisonzufuhr konnte anamnestisch ausgeschlossen werden.

Laborchemisch konnten grenzwertig erhöhte Kortisolwerte (16,2–23,9 µg/dl, Normbereich: 9,4–23,9 µg/dl) sowie ein verminderter ACTH-Spiegel < 5 pg/ml (Normbereich –46 pg/ml) festgestellt werden. Das Serum-Kortisol war weder mittels Low-dose- (2 mg Dexamethason) noch High-dose- (8 mg Dexamethason) Liddle-Test unterdrückbar (Tab. 1) [3]. Dieser Befund gemeinsam mit den supprimierten ACTH-Werten führte zur Verdachtsdiagnose des peripheren Cushing-Syndroms. Bildgebende Untersuchungen ergaben widersprüchliche Befunde bezüglich adenomatöser Veränderungen der Nebennieren. Mittels Venenblutsampling konnte eine bilaterale Kortisolüberproduktion dokumentiert und die Indikation zur beidseitigen Adrenalektomie gestellt werden.



Abbildung 2: Pigmentierte noduläre Veränderungen der Nebenniere im OP-Präparat.

Histologisch zeigten beide Nebennierenrinden für den Carney-Komplex charakteristische pigmentierte mikronoduläre Adenome bei unauffälligem Nebennierenmark (Abb. 2).

Molekulargenetisch konnte in den Lymphozyten der Patientin eine bislang unbekannte Mutation des *PRKARIA*-Gens nachgewiesen werden. Dabei handelt es sich um eine Insertion und Deletion an der Intron 7/Exon 8-Grenze. Die Untersuchung des pathologischen Nebennierengewebes ergab keinen Hinweis auf einen Verlust des Wildtypallels und sprach somit gegen eine „Second-hit“-Mutation als tumorinduzierende Ursache.

Ein Screening nach etwaigen typischen Neoplasien blieb ebenso ohne Befund wie die genetische Untersuchung der Eltern.

Nach beidseitiger, transperitonealer endoskopischer Adrenalektomie mit anschließender Substitutionstherapie konnten in weiterer Folge normotone Blutdruckwerte sowie eine Gewichtsreduktion von (derzeit) 20 kg erzielt werden. Die Patientin wird nun psychologisch betreut und engmaschig auf neu auftretende Neoplasien kontrolliert.

■ Symptomatik (Tab. 2)

Der Carney-Komplex manifestiert sich im Auftreten charakteristischer kardialer und neuroendokriner Neoplasien. Hyperpigmentierung, Haut- und Herzmyxome und pigmentierte, bilaterale Nebennierenadenome zählen ebenfalls zu den Symptomen des vielfältigen Krankheitsbildes [1]. Aufgrund des variablen Phänotyps gestaltet sich die Diagnosefindung häufig äußerst schwierig.

Endokrine Tumoren

Primär pigmentierte adenomatöse Nebennierenerkrankung

Die primär pigmentierte adenomatöse Nebennierenerkrankung (PPNAD) ist eine seltene Ursache für Hyperkortizismus und tritt zu 90 % im Rahmen des Carney-Komplexes auf. Der Name beruht auf charakteristischen, bilateral auftretenden pigmentierten Knoten der Nebennierenrinde bei sonst oft unauffälliger Größe und Struktur der Nebennieren [7].

Patienten mit PPNAD entwickeln meist zwischen dem 10. und 20. Lebensjahr ein ACTH-unabhängiges Cushing-Syndrom [8]. Die häufig unauffällige Bildgebung sowie ein schleichend fortschreitender und intermittierender Hyperkortizismus stellen diagnostische Herausforderungen dar [9]. In einigen Fällen konnte ein paradoxer Anstieg der Kortisolsekretion im Dexamethasonsuppressionstest beobachtet werden [10]. Die definitive Diagnose PPNAD muss histologisch gestellt werden.

Tabelle 2: Diagnosekriterien des Carney-Komplexes, nach [4]. Zur Diagnosestellung sind 2 Hauptsymptome oder ein Hauptsymptom und ein ergänzendes Kriterium (Tab. 3) nachzuweisen. Prävalenzangaben nach [4]¹, [5]², [6]³.

Hauptsymptome	Prävalenz ¹
Typische Hautpigmentierung (Lippen, Konjunktiven, Augenwinkel, genitale Mukosa)	62 %
Herzmyxome	30–72 %
Haut-/Schleimhautmyxome	63 %
Myxomatige Veränderungen des Brustgewebes oder Verdachtsdiagnose durch MRT	14 % ²
Primär pigmentierte adenomatöse Nebennierenerkrankung oder Liddle-Test mit paradoxer Reaktion	25–45 %
Akromegalie	10 %
Großzellige kalzifizierende Sertoli-Zelltumoren oder charakteristische Verkalkung im Ultraschall	56 % der männlichen Patienten
Schilddrüsenkarzinom/multiple Adenome oder multiple hypodense Areale im Ultraschall	10 %
Psammatöse melanotische Schwannome	10 %
Blaue Naevi	43 % ³
Duktale Mammaadenome	25 % der weiblichen Patienten
Osteochondromyxom	10 %

Tabelle 3: Ergänzende Kriterien

- Erkrankter Verwandter ersten Grades
- Inaktivierende Mutation des *PRKARIA*-Gens

GH-produzierendes Hypophysenadenom

Akromegalie infolge GH-produzierender Hypophysenadenome tritt in 10 % der CRC-Fälle auf. Gigantismus im Rahmen eines pubertären GH-Exzesses stellt jedoch eine Seltenheit dar. Viele Patienten weisen eine erhöhte Plasma IGF-1-Konzentration und abnorme Prolaktinsekretion ohne Zeichen einer Akromegalie auf [4].

Schilddrüsentumoren

Pathologische Tumoren der Schilddrüse können bei jedem zehnten CRC-Patienten diagnostiziert werden. Dabei handelt es sich um follikuläre sowie papilläre Hyperplasien mit Neigung zu zystischen Veränderung und maligner Entartung [11].

Großzellige Sertoli-Zelltumoren

Großzellige Sertoli-Zelltumoren („large-cell-calcifying Sertoli-cell tumours“ [LCCST]) sind benigne, meist nicht palpable Tumoren mit charakteristischen interzellulären Kalzifizierungen. Im Rahmen einer autonomen Hormonproduktion können LCCST eine Pubertas praecox induzieren [12]. Die im Ultraschall deutlich zu erkennende Läsion ist in der Normalbevölkerung extrem selten und sollte daher im Falle einer solchen Diagnose eine Abklärung auf CRC nach sich ziehen.

Dermatologische Veränderungen

Abnorme Pigmentveränderungen der Haut stellen die häufigsten Symptome des CRC dar. Neben fazialer Lentiginosis ähnlich dem Peutz-Jeghers-Syndrom findet sich häufig eine

korneale, periorale und genitale Hyperpigmentierung, blaue Naevi sowie Café-au-lait-Flecken [6].

Bei jedem Patienten mit mehr als einem kutanen Myxom sollte CRC kategorisch ausgeschlossen werden. Diese meist symptomlosen Läsionen können in allen dermalen Schichten sowie der Subkutis entstehen und leicht als Basaliom missinterpretiert werden.

Pathologien der Brust

Rund ein Viertel aller CRC-Patientinnen weist pathologische Veränderungen des Brustgewebes auf. Lobuläre, mesenchymale Läsionen sind üblicherweise benigne und treten multizentrisch und bilateral auf. Histologisch zeigen die Veränderungen ein myxoides Erscheinungsbild [5].

Duktale Adenome mit fibröser Enkapsulierung können bei Patientinnen mit myxoiden Veränderungen auftreten. Die benignen Läsionen sind radiologisch von Karzinomen kaum zu unterscheiden. Symptomatische Verläufe mit mammlären Blutungen wurden beschrieben [13].

Herzmyxome

Herzmyxome stellen mit einer Inzidenz von 0,5/1.000.000 die häufigsten primären Tumoren des Herzens in der Normalbevölkerung dar [14].

Bei beinahe einem Drittel der Patienten mit CRC lassen sich Herzmyxome diagnostizieren. Klinisch präsentieren sich die benignen Tumoren als Trias aus kardialer Obstruktion, embolischen Ereignissen und konstitutioneller Symptomatik. Im Gegensatz zu sporadischen Fällen treten hierbei oft multiple Tumoren in mehreren Herzkammern auf. Kardiale Komplikationen sind die häufigste Todesursache des CRC, wodurch engmaschigen Ultraschallkontrollen größte Bedeutung für die Nachsorge zukommt [4].

Weitere Tumoren

Im Rahmen des CRC kann eine Vielzahl neoplastischer Veränderungen beobachtet werden. Osteochondromyxome, psammomatöse melanotische Schwannome sowie Mammamyxome und -adenome zählen zu den häufigsten Vertretern. Einzelne Fälle parotider und hepataler Tumoren wurden beschrieben [8].

Genetik

Der Carney-Komplex ist eine autosomal dominante Erbkrankheit, der in 62 % der Fälle eine Mutation des Tumorsuppressorgens PRKAR1A zugrunde liegt [15]. PRKAR1A codiert für die R1A-Untereinheit der cAMP-abhängigen Proteinkinase A (PKA). Die Aktivität der PKA und deren nachfolgender Signalkaskaden wird maßgeblich durch R1A reguliert [16].

82 % der untersuchten PRKAR1A-Mutationen führen zu intrazellulärer mRNA-Degradierung durch „nonsense-mediated decay“ (NMD) und entsprechen somit funktionellen Nullmutationen [15]. Die verminderte Expression von R1A resultiert in vermehrter Aktivität der PKA, gesteigerter zellulärer Aktivität und Proliferation [17]. Speziell neuroendokrines Gewebe zeichnet sich durch eine hohe Sensitivität gegenüber dieser Haploinsuffizienz der R1A-Untereinheit aus.

Tabelle 4: Empfohlene Untersuchungsmaßnahmen bei Verdacht auf CRC nach [25].

- Kontrolle der Wachstums- und Pubertätsentwicklung
- Endokrinologische Parameter: Blutglukose, Serum-Kortisol, ACTH, Liddle-Test, GH, IGF-1, Prolaktin
- Echokardiographie
- Nebennieren-CT/MR
- Hypophysen-MR
- Spinal-MR
- Schilddrüsenultraschall
- Gonadale Sonographie

Im Gegensatz zu klassischen Tumorsuppressorgenen ist der Verlust der Heterozygotie („loss of heterozygosity“ [LOH]) kein konstantes Merkmal der Neoplasieentstehung des CRC [18, 19]. In einem PRKAR1A±-Mausmodell konnte dieses Phänomen ebenso wie typische Symptome des CRC reproduziert werden [20].

Eine deutliche Assoziation von Genotyp und Phänotyp konnte bislang nur für eine intronische Mutation festgestellt werden, die sich durch eine besonders milde Symptombildung auszeichnet [21]. Der abweichende Phänotyp kann durch die in allen Fällen auftretende vermehrte Aktivierung der PKA nicht ausreichend erklärt werden [15]. Weitere krankheitsmodifizierende genetische Faktoren sowie die Beteiligung PKA-unabhängiger Mechanismen gelten als wahrscheinlich. Bislang konnten PKA-unabhängige Interaktionen der R1A mit mTOR und PAP7 nachgewiesen werden, deren Bedeutung für die Erkrankung noch unklar ist [22, 23].

Zu 38 % tritt der CRC ohne nachweisbare Mutation von PRKAR1A auf. Linkage-Analysen geben Hinweise auf einen potenziellen Locus auf Chromosom 2p, dessen Relevanz kontrovers diskutiert wird [24].

Management

CRC-Patienten sowie Patienten mit einer nachweisbaren PRKAR1A-Mutation sollten jährlich auf typische Manifestationen der Erkrankung (Tab. 4) untersucht werden. Die größte Bedeutung kommt der kardialen Sonographie zu, die halbjährlich durchgeführt werden sollte.

Die Behandlung ist individuell auf die einzelnen Manifestationen der Erkrankung abzustimmen. Herzmyxome sollten möglichst frühzeitig chirurgisch entfernt werden, um Komplikationen zu vermeiden. Es ist hierbei auf ein hohes Rezidivrisiko zu achten.

Die definitive Behandlung der PPNAD erfolgt durch bilaterale Adrenalectomie. Eine unilaterale Adrenalectomie bei scheinbar einseitiger Erkrankung sowie Therapieversuche mit Ketokonazol oder Mitotane konnten keine dauerhafte Normalisierung des Kortisolhaushalts erzielen [26, 27].

LCCST sind potenziell maligne Tumoren. Malignitätskriterien sind Tumorgöße > 4 cm, extratestikuläres Wachstum, zytologische Atypien oder > 3 Mitosen/hpf [28]. Bei den häufig bilateral auftretenden Tumoren wurden jedoch bislang kei-

ne malignen Entartungen beobachtet [28]. Subtotale Orchi-
ektomien konnten in Einzelfällen Rezidivfreiheit sowie Erhalt
der Fertilität erzielen und stellen somit eine Alternative zur
radikalen bilateren Orchiektomie dar [29].

Psmmmomatöse melanotische Schwannome (PMS) treten meist
im gastrointestinalen Nervensystem sowie im Truncus sympa-
theticus auf und sind meist inoperabel. 10 % der Patienten ent-
wickeln Metastasen in Lunge, Leber und Hirn [30]. Regelmäßige
bildgebende Maßnahmen sind zur Kontrolle bei PMS erforder-
lich. Die Behandlung bei bestehender Metastasierung erfolgt
mangels effektiver Therapiealternativen symptomatisch.

■ Relevanz für die Praxis

Als seltene Ursache des peripheren Cushing-Syndroms
manifestiert sich CRC häufig im Kindes- und Jugendalter.
Bei Symptomen wie Hyperpigmentierung, Hautmyxomen,
pigmentierten Nebennierenadenomen oder Schwannomen
ist CRC immer in die Differenzialdiagnose des Cushing-
Syndroms einzubeziehen. Im Fall unserer 13-jährigen Pati-
entin wurde die Diagnose CRC aufgrund einer peripheren
Kortisolüberproduktion sowie charakteristischer Hyper-
pigmentierung gestellt. Analog zum beschriebenen Fall er-
schweren unauffällige Bildgebung und intermittierender
Charakter des Hyperkortizismus oft die Diagnose. Auf-
grund der hohen kardialen Mortalität ist bei Verdacht auf
CRC umgehend eine genetische Analyse zur Diagnose-
sicherung durchzuführen. Weiters sollte der Patient syste-
matisch auf charakteristische Neoplasien untersucht wer-
den, um potenziell maligne Tumoren rechtzeitig operativ
zu entfernen.

Literatur:

- 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.
- Urban C, Weinhausel A, Fritsch P, Sovinz P, Weinhandl G, Lackner H, Moritz A, Haas OA. Primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD) and pituitary adenoma in a boy with sporadic Carney complex due to a novel, de novo paternal PRKAR1A mutation (R96X). *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20: 247–52.
- Morris DG, Grossman AB. Dynamic tests in the diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *J Endocrinol Invest* 2003; 26 (Suppl): 64–73.
- 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: 4041–6.
- Carney JA, Toorkey BC. Myxoid fibroadenoma and allied conditions (myxomatosis) of the breast. A heritable disorder with special associations including cardiac and cutaneous myxomas. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 713–21.
- Mateus C, Palangie A, Franck N, Groussin L, Bertagna X, Avril MF, Bertherat J, Dupin N. Heterogeneity of skin manifestations in patients with Carney complex. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 801–10.
- Carney JA. Primary pigmented nodular adrenocortical disease and its associated conditions. *Endocrinologist* 1992; 2: 6–21.
- Shenoy BV, Carpenter PC, Carney JA. Bilateral primary pigmented nodular adrenocortical disease. Rare cause of the Cushing syndrome. *Am J Surg Pathol* 1984; 8: 335–44.
- Gunther DF, Bourdeau I, Matyakhina L, Casarino D, Kleiner DE, Griffin K, Courkoutsakis N, Abu-Asab M, Tsokos M, Keil M, Carney JA, Stratakis CA. Cyclical Cushing syndrome presenting in infancy: an early form of primary pigmented nodular adrenocortical disease, or a new entity? *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3173–82.
- Stratakis CA, Sarlis N, Kirschner LS, Carney JA, Doppman JL, Nieman LK, Chrousos GP, Papanicolaou DA. Paradoxical response to dexamethasone in the diagnosis of primary pigmented nodular adrenocortical disease. *Ann Intern Med* 1999; 131: 585–91.
- Stratakis CA, Courkoutsakis NA, Abati A, Filie A, Doppman JL, Carney JA, Shawker T. Thyroid gland abnormalities in patients with the syndrome of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity, and schwannomas (Carney complex). *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2037–43.
- Proppe KH, Scully RE. Large-cell calcifying Sertoli cell tumor of the testis. *Am J Clin Pathol* 1980; 74: 607–19.
- 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: 722–31.
- MacGowan SW, Sidhu P, Aherne T, Luke D, Wood AE, Neligan MC, McGovern E. Atrial myxoma: national incidence, diagnosis and surgical management. *Ir J Med Sci* 1993; 162: 223–6.
- Bertherat J, Horvath A, Groussin L, Grabar S, Boikos S, Cazabat L, Libe R, Rene-Corail F, Stergiopoulos F, Bourdeau I, Bei T, Clauser E, Calender A, Kirschner LS, Bertagna X, Carney JA, Stratakis CA. Mutations in regulatory subunit type 1A of cyclic AMP-dependent protein kinase (PRKAR1A): phenotype analysis in 353 patients and 80 different genotypes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2085–91.
- Amieux PS, McKnight GS. The essential role of RI alpha in the maintenance of regulated PKA activity. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 968: 75–95.
- Robinson-White AJ, Leitner WW, Aleem E, Kaidis P, Bossis I, Stratakis CA. PRKAR1A inactivation leads to increased proliferation and decreased apoptosis in human B lymphocytes. *Cancer Res* 2006; 66: 10603–12.
- Bertherat J, Groussin L, Sandrini F, Matyakhina L, Bei T, Stergiopoulos S, Papageorgiou T, Bourdeau I, Kirschner LS, Vincent-Dejean C, Perlempine K, Gicquel C, Bertagna X, Stratakis CA. Molecular and functional analysis of PRKAR1A and its locus (17q22-24) in sporadic adrenocortical tumors: 17q losses, somatic mutations, and protein kinase A expression and activity. *Cancer Res* 2003; 63: 5308–19.
- Tsilou ET, Chan CC, Sandrini F, Rubin BI, Shen DF, Carney JA, Kaiser-Kupfer M, Stratakis CA. Eyelid myxoma in Carney complex without PRKAR1A allelic loss. *Am J Med Genet A* 2004; 130A: 395–7.
- Griffin KJ, Kirschner LS, Matyakhina L, Stergiopoulos S, Robinson-White A, Weinberg F, Meoli E, Bornstein SR, Stratakis CA. A mouse model for Carney complex. *Endocr Res* 2004; 30: 903–11.
- Groussin L, Horvath A, Julian E, Boikos S, Rene-Corail F, Lefebvre H, Cephe-Velayoudom FL, Vantyghem MC, Chanson P, Conte-Devolx B, Lucas M, Gentil A, Malchoff CD, Tissier F, Carney JA, Bertagna X, Stratakis CA, Bertherat J. A PRKAR1A mutation associated with primary pigmented nodular adrenocortical disease in 12 kindreds. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1943–9.
- Mavrikis M, Lippincott-Schwartz J, Stratakis CA, Bossis I. Depletion of type IA regulatory subunit (RIalpha) of protein kinase A (PKA) in mammalian cells and tissues activates mTOR and causes autophagic deficiency. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 2962–71.
- Liu J, Li H, Papadopoulos V. PAP7, a PBR/PKA-RIalpha-associated protein: a new element in the relay of the hormonal induction of steroidogenesis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 85: 275–83.
- Casey M, Mah C, Merliss AD, Kirschner LS, Taymans SE, Denio AE, Korf B, Irvine AD, Hughes A, Carney JA, Stratakis CA, Basson CT. Identification of a novel genetic locus for familial cardiac myxomas and Carney complex. *Circulation* 1998; 98: 2560–6.
- Boikos SA, Stratakis CA. Carney complex: the first 20 years. *Curr Opin Oncol* 2007; 19: 24–9.
- 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: 1274–8.
- Cignarelli M, Picca G, Campo M, Margaglione M, Marino A, Logoluso F, Giorgino F. A six month mitotane course induced sustained correction of hypercortisolism in a young woman with PPNAD and Carney complex. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 54–60.
- Kratzer SS, Ulbright TM, Talerman A, Srigley JR, Roth LM, Wahle GR, Moussa M, Stephens JK, Millos A, Young RH. Large cell calcifying Sertoli cell tumor of the testis: contrasting features of six malignant and six benign tumors and a review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 1271–80.
- Nonomura K, Koyama T, Kakizaki H, Murakumo M, Shinohara N, Koyanagi T. Testicular-sparing surgery for the prepubertal testicular tumor. Experience of two cases with large cell calcifying Sertoli cell tumors. *Eur Urol* 2001; 40: 699–704.
- Carney JA, Stratakis CA. Epithelioid blue nevus and psammomatous melanotic schwannoma: the unusual pigmented skin tumors of the Carney complex. *Semin Diagn Pathol* 1998; 15: 216–24.

Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. Gabriele Häusler
Abteilung für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und
Intensivmedizin
Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien
Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: gabriele.haesler@meduniwien.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)