

# **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Complexe de Carney**

Argumentaire

**Centre de référence des maladies rares de la surrénale**

**2023**

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence des maladies des surrénales, Cochin. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS Complexe de Carney.  
Le PNDS est téléchargeable sur le site du centre de référence

# Sommaire

|                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------|----|
| Liste des abréviations.....                                     | 4  |
| Préambule.....                                                  | 4  |
| Argumentaire.....                                               | 6  |
| Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles..... | 30 |
| Annexe 2. Liste des participants .....                          | 31 |
| Références bibliographiques .....                               | 32 |

## Liste des abréviations

|        |                                                                                                                                    |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ACTH   | Corticotrophine ou Corticostimuline                                                                                                |
| ALD    | Affection de Longue Durée                                                                                                          |
| AMM    | Autorisation de Mise sur le Marché                                                                                                 |
| AMPc   | Adénosine monophosphate cyclique                                                                                                   |
| ARNm   | Acide ribonucléique messager                                                                                                       |
| PNDS   | Protocole National de Diagnostic et de Soins                                                                                       |
| CC     | Complexe de Carney                                                                                                                 |
| CPDPN  | Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal                                                                                   |
| CNC1   | Gène <i>CNC1</i> situé en 17q22-24                                                                                                 |
| CRH    | <i>Cortisol Releasing Hormone</i> ou Corticolibérine                                                                               |
| CLU    | Cortisol libre urinaire                                                                                                            |
| ETP    | Education Thérapeutique du Patient                                                                                                 |
| G      | gramme                                                                                                                             |
| GH     | <i>Growth Hormone</i> ou hormone de croissance                                                                                     |
| HAS    | Haute Autorité de Santé                                                                                                            |
| HGPO   | Hyperglycémie provoquée par voie orale                                                                                             |
| IRM    | Imagerie par Résonance Magnétique                                                                                                  |
| IGF-1  | <i>Insulin-like Growth Factor-I</i> ou facteur de croissance 1 analogue à l'insuline                                               |
| LCCSCT | <i>Large Cell Calcifying Sertoli Cell Tumor</i> ou tumeur sertolinienne calcifiée ou tumeur calcifiée à larges cellules de Sertoli |
| NMD    | <i>Non-sense Mediated Decay</i>                                                                                                    |
| NEM    | Néoplasie endocrinienne multiple                                                                                                   |
| PRL    | Prolactine                                                                                                                         |
| PRKACA | <i>Protein kinase cAMP-activated catalytic subunit alpha</i> gène codant pour la protéine kinase activé par l'AMPc                 |
| PPNAD  | <i>Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease</i> ou <i>Dysplasie/Hyperplasie Micronodulaire Pigmentée des Surrénales</i>    |
| PJS    | <i>Peutz-Jaeghers syndrome</i> ou Syndrome Peutz-Jaeghers                                                                          |
| SA     | Semaine d'aménorrhée                                                                                                               |
| SC     | Syndrome de Cushing                                                                                                                |
| TSH    | <i>Thyroid Stimulating Hormone</i> ou thyroestimuline                                                                              |
| T4     | Tétra-iodothyronine ou thyroxine libre                                                                                             |

## Préambule

Le PNDS sur le Complexe de Carney a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de l'HAS : [www.has-santé.fr](http://www.has-sante.fr) ).

Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Le PNDS dédié au **Complexe de Carney** a été élaboré selon les recommandations de l'HAS et les principes de recherche établis en octobre 2021 par l'équipe du CMRS sous la direction du Pr J Bertherat. La recherche bibliographique a été réalisée principalement sur le site <http://pubmed.fr>. Des recherches ont été réalisées également sur d'autres sites internet (voire tableau) et monographies dédiées au CC. Les articles en anglais et français ont été retenus, ces études concernant les manifestations cliniques, le diagnostic, la prise en charge multidisciplinaire, le pronostic.

Ces recommandations sur le diagnostic et la prise en charge du CC sont le résultat d'un consensus entre les données de la littérature et l'avis des spécialistes responsables de la prise en charge des patients avec CC.

# Argumentaire

## Méthodologie

La rédaction des recommandations revues et corrigées par le groupe des rédacteurs et du travail multidisciplinaire aboutit à un texte de synthèse des connaissances et des pratiques à partir de la littérature scientifique et de l'avis des experts. La démarche consiste à identifier les niveaux de preuve scientifique fournis par la littérature et à formaliser des recommandations prenant en compte les informations fournies.

## Niveau de preuve

Niveau de preuve d'une étude

Le niveau de preuve d'une étude est corrélé à la capacité d'une étude à répondre à la question posée et cette capacité a les caractéristiques suivantes :

- l'adéquation du protocole d'étude à la question posée
- l'existence ou non de biais importants dans la réalisation
- l'adaptation de l'analyse statistique aux objectifs de l'étude
- la puissance de l'étude et en particulier la taille de l'échantillon

Selon le domaine exploré (diagnostic, pronostic, dépistage, traitement, etc) le niveau de preuve est donné sur les critères du tableau 1 :

Tableau 1. Classification générale du niveau de preuve d'une étude

| Niveau de preuve | Description                                                                                                                                                                                                      |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fort             | -le protocole est adapté pour répondre au mieux à la question posée ;<br>-la réalisation est effectuée sans biais majeur ;<br>-l'analyse statistique est adaptée aux objectifs ;<br>-la puissance est suffisante |
| Intermédiaire    | -le protocole est adapté pour répondre au mieux à la question posée ;<br>-puissance nettement insuffisante (effectif insuffisant et méthodologie inadaptée)<br>-et/ou des anomalies mineures                     |
| Faible           | -autres type d'études                                                                                                                                                                                            |

Evidence scientifique

L'évidence scientifique est appréciée lors de la synthèse de l'ensemble des études sélectionnées et s'appuie sur l'existence de données de la littérature pour répondre aux questions posées, le niveau de preuve des études disponibles, la cohérence de leurs résultats.

Accord d'expert

L'accord d'experts correspond, en l'absence de données scientifiques disponibles, à l'approbation d'au moins 80% des membres du groupe de travail

Grade des recommandations

Les recommandations proposées sont classées en grade A, B ou C selon les modalités suivantes (tableau 2) :

- une recommandation de grade A est fondée sur une preuve scientifique établie par des études de fort niveau de preuve : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur, méta-analyses d'essais contrôles randomisés, analyse de décision fondée sur des études bien menées
- une recommandation de grade B est fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve : essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, études de cohortes

-une recommandation de grade C est fondée sur des études de moindre niveau de preuve : études cas-témoin, séries de cas.

En l'absence de précision, les recommandations proposées ne correspondent qu'à un accord d'experts. L'existence d'une évidence scientifique forte entraîne une recommandation de grade A quel que soit le degré d'accord d'experts. En l'absence d'étude de fort niveau de preuve et accord d'experts, les alternatives seront exposées sans formulation de recommandations en faveur de l'une et l'autre.

Tableau 2. Grade des recommandations

|                                           |                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A<br>Preuve scientifique établie          | Niveau 1<br>-essais comparatifs randomisés de forte puissance ;<br>-méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ;<br>-analyse de décision fondée sur des études bien menées                                               |
| B<br>Présomption scientifique             | Niveau 2<br>-essais comparatifs randomisés de faible puissance<br>-études comparatives                                                                                                                                     |
| C<br>Faible niveau de preuve scientifique | Niveau 3<br>-études cas-témoins<br>Niveau 4<br>-études comparatives comportant des biais importants ;<br>-études rétrospectives<br>-séries de cas<br>-études épidémiologiques descriptives (transversales, longitudinales) |

## Analyse de la littérature

Les références retenues sont en nombre de 111 (articles et sources bibliographiques).

Les articles retenus comprennent les sources bibliographiques importantes sur le CC et référencées dans la version actuelle du PNDS 'Complexe de Carney'. Les résumés des articles dans les tableaux suivants sont en nombre de 99.

La plupart des études sont des études rétrospectives, revues de la littérature, études comparatives (grade B et C), mais également des méta-analyses, études cliniques, études génétiques et expérimentales et consensus d'experts qui correspondent pour la plupart à la gradation A.

Tableau 3. Analyse des articles retenus pour la rédaction du PNDS

| Type d'étude                                                            | Nombre d'articles/études |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Revue de la littérature,<br>Méta-analyses, avis d'experts               | 24                       |
| Études génétiques, expérimentales                                       | 28                       |
| Études rétrospectives, prospectives,<br>longitudinales et transversales | 23                       |
| Rapports de cas                                                         | 25                       |

| Article                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Type d'étude             | Résumé                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anselmo J, Medeiros S, Carneiro V, Greene E, Levy I, Nesterova M, Lyssikatos C, Horvath A, Carney JA, Stratakis CA. A large family with Carney complex caused by the <i>S147G PRKAR1A</i> mutation shows a unique spectrum of disease including adrenocortical cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Feb; 97(2):351-9.                                                                     | -rapport de cas          | -étude d'une famille de CC soit 22 membres de cette famille<br>-corrélation génotype-phénotype:<br>-4/22 SC dont 1 carcinome surrénalien et 3 PPNAD<br>-6/22 patients avec lentigines mais pas de PPNAD<br>La substitution d'un aminoacide du gène <i>PRKAR1A</i> (mutation <i>S147G</i> ) : spectre large phénotypique, de l'absence de cancer à la manifestation d'un carcinome surrénalien.<br>Conclusion: conseil génétique à adapter |
| Alleemudder A, Pillai R. A case of Carney complex presenting as acute testicular pain. Urol Ann. 2016 Jul-Sep; 8(3):360-2.                                                                                                                                                                                                                                                                 | -rapport de cas          | -garçon de 7 ans, douleur scrotale testiculaire aigue, tumeur de 1 cm, puberté précoce, lentigines<br>Biopsie: confirmation d'une tumeur à cellules larges de Sertoli traitée par chirurgie<br>-diagnostic de CC                                                                                                                                                                                                                          |
| Almeida MQ, Stratakis CA. Carney complex and other conditions associated with micronodular adrenal hyperplasias. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2010 Dec; 24(6):907-14.                                                                                                                                                                                                             | -revue de la littérature | -définition, épidémiologie, manifestations cliniques, génétique, corrélations phénotype-génotype.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Bataille MG, Rhayem Y, Sousa SB, Libé R, Dambrun M, Chevalier C, Nigou M, Auzan C, North MO, Sa J, Gomes L, Salpea P, Horvath A, Stratakis CA, Hamzaoui N, Bertherat J, Clauser E. Systematic screening for <i>PRKAR1A</i> gene rearrangement in Carney complex: identification and functional characterization of a new in-frame deletion. Eur J Endocrinol. 2013 Nov 29; 170(1):151-160. | -étude génétique         | -une technique nouvelle d'amplification des 12 exons du gène <i>PRKAR1A</i> met en évidence des délétions chez 13 patients avec CC typique et 39 PPNAD sans mutation retrouvée<br>Conclusion: technique à utiliser chez les patients avec diagnostic probable de CC mais sans mutation retrouvée                                                                                                                                          |
| Basso F, Rocchetti F, Rodriguez S, Nesterova M, Cormier F, Stratakis CA, Ragazzon B, Bertherat J, Rizk-Rabin M. Comparison of the effects of <i>PRKAR1A</i> and <i>PRKAR2B</i> depletion on signaling pathways, cell growth, and cell cycle control of adrenocortical cells. Horm Metab Res. 2014 Nov; 46(12):883-8.                                                                       | -étude moléculaire       | -la déplétion du gène <i>PRKAR1A</i> et du gène <i>PRKAR1B</i> : effet anti-apoptotique et augmentation de la prolifération cellulaire<br>2B : augmentation de la protéine R1A<br>1A : pas d'effet sur la production de la protéine R2B<br>1A : augmentation de la cycline D1 et p27kip<br>2B : cycline A, b , cdk1, cdk2 et p21Cip                                                                                                       |
| Bertherat J, Groussin L, Sandrini F et al (2003) Molecular and functional analysis of <i>PRKAR1A</i> and its locus (17q22–24) in sporadic adrenocortical tumors: 17q losses, somatic mutations, and protein kinase A expression and activity. Cancer Res 63(17):5308–5319                                                                                                                  | -étude génétique         | -recherche de la mutation somatique du gène <i>PRKAR1A</i> , dans une série de 44 tumeurs surrénales sporadiques (29 adénomes, 15 cancers): retrouvée dans 3/44 tumeurs.                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Bertherat J (2006) Carney complex (CNC). Orphanet J Rare Dis 1:21                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | -avis d'expert           | -résumé de la maladie (CC)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Bertherat J, Horvath A, Groussin L,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | -étude génétique         | -la plus large série de 353 patients                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grabar S, Boikos S, Cazabat L, Libe R, René-Corail F, Stergiopoulos S, Bourdeau I, Bei T, Clauser E, Calender A, Kirschner LS, Bertagna X, Carney JA, Stratakis CA. Mutations in regulatory subunit type 1A of cyclic adenosine 5'-monophosphate-dependent protein kinase ( <i>PRKAR1A</i> ): phenotype analysis in 353 patients and 80 different genotypes. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Jun; 94(6):2085-91. Epub 2009 Mar 17. |                                          | (221 femmes et 132 hommes) porteurs de la mutation <i>PRKAR1A</i> avec le diagnostic de CC et/ou PPNAD<br>-258 (73%) porteurs de 80 différentes mutations<br>-82% des mutations pas de protéine mutante détectable (mutation non exprimée ?)<br>-les patients avec la mutation <i>PRKRA1A</i> présentent : lésions cutanées pigmentaires, myxomes, tumeurs thyroïdiennes et gonadales, PPNAD (diagnostic à un plus jeune âge)<br>-les mutations exoniques plus associées avec acromégalie, myxomes, lentigines et schwannome<br>-la mutation <i>c.491-492delITG</i> associée avec lentigines, myxomes cardiaques, tumeur de la thyroïde |
| Boikos SA, Stratakis CA. Carney complex: pathology and molecular genetics. Neuroendocrinology. 2006; 83(3-4):189-99.                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | -revue de la littérature                 | Le CC est une néoplasie endocrine multiple avec des dosages biochimiques inhabituelles: taux élevés de GH et augmentation paradoxale des taux de cortisol après stimulation<br>Le gène <i>PRKAR1A</i> localisé au niveau du locus 17q22-24, mécanisme par stimulation de la voie PKA par l'AMPc<br>La mutation non retrouvée dans les tumeurs hypophysaires, mais retrouvée dans les tumeurs de la thyroïde et surrénale (mutation somatique)                                                                                                                                                                                           |
| 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 Aug; 88(8):3931-7.                                                                                                  | -étude in vitro et in vivo expérimentale | -PPNAD: réponse paradoxale au test à la dexaméthasone, soit augmentation paradoxale des taux de cortisol après l'administration de dexaméthasone<br>In vitro: 8 prélèvements de tissus provenant des surrénales avec PPNAD, 5/8 la dexaméthasone induisaient des sécrétions de cortisol paradoxales au niveau des tissus étudiés et ce phénomène est accompagné par l'augmentation de l'expression des récepteurs aux glucocorticoïdes                                                                                                                                                                                                  |
| Bossis I, Stratakis CA: <i>PRKAR1A</i> : normal and abnormal functions. Endocrinology. 2004, 145: 5452-5458.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | -revue de la littérature                 | -la perte d'un ou les deux allèles : syndrome néoplasique<br>-chez la souris la perte des deux allèles : décès au stade embryonnaire<br>-l'altération de la voie PKA a des conséquences variées selon le type de tissu, le stade de développement, le degré de différenciation,<br>-en général l'AMPc est connu antimitogène, dans les cellules neuroendocrines on retrouve un rôle mitogène<br>-le rôle dans la tumorigénèse reste                                                                                                                                                                                                     |

|                                                                                                                                                                                                                                                                   |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                   |                          | à découvrir                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Bouys L, Bertherat J. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Carney complex: clinical and genetic update 20 years after the identification of the CNC1 ( <i>PRKAR1A</i> ) gene. Eur J Endocrinol. 2021 Mar; 184(3):R99-R109.                                            | -revue de la littérature | <ul style="list-style-type: none"> <li>-l'historique de la découverte/description de la maladie</li> <li>-les découvertes de la mutation <i>PRKAR1A</i> (Stratakis et Casey) dans 70% des CC (transmission autosomique dominante)</li> <li>-autres gènes impliqués: mutations germinales <i>PDE11A</i> et <i>PDE8B</i></li> <li>-modèles animaux permettant l'identification des mécanismes moléculaires</li> <li>-diagnostic clinique : tableau des critères diagnostiques de Stratakis revu et proposition de critères supplémentaires</li> <li>-revue des situations cliniques diagnostiques (myxomes cardiaques, lésions cutanées, PPNAD, tumeurs de la thyroïde, manifestations de l'atteinte hypophysaire, tumeurs du sein, lésions osseuses, le cas des schwannomes),</li> <li>-recommandations de suivi, screening, revue de la prise en charge thérapeutique</li> </ul> |
| Briassoulis G, Kuburovic V, Xekouki P, Patronas N, Keil MF, Lyssikatos C, Stajevic M, Kovacevic G, Stratakis CA. Myxomas cardiac strokes that can be prevented. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2012 Nov; 21(8):914.e1-8.                                               | -étude rétrospective     | <ul style="list-style-type: none"> <li>-population identifiée avec myxomes cardiaques et AVC</li> <li>7 patients (16 myxomes atriaux récurrents)</li> <li>5/7 la mutation <i>PRKAR1A</i></li> <li>-100% sexe féminin</li> <li>-toutes en surpoids et HTA (facteurs de risque)</li> <li>Conclusion : les femmes avec CC suivi particulièrement étroit, population à haut risque de récurrences et complications à type d'AVC</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Bilkhu AS, Sunderesan R. Newborn infant with congenital lentiginos as a manifestation of Carney Complex. BMJ Case Rep. 2021 Jan 7;14(1):e239259                                                                                                                   | -rapport de cas          | <ul style="list-style-type: none"> <li>-diagnostic de CC après le diagnostic de lentiginose multiple congénitale associée à quelques naevi bleus chez un nouveau-né eutrophe, bilan (cortisol, PRL, thyroïdien) normal</li> <li>Recherche génétique : mise en évidence d'une mutation <i>PRKAR1A</i> hétérozygote</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Bavadiya G, Roy A, Sarkar KK, Shekhda KM, Chatterjee A, Shah C, Chakrabarty A. PRIMARY PIGMENTED NODULAR ADRENOCORTICAL DISEASE (PPNAD) PRESENTING AS CUSHING SYNDROME IN A CHILD AND REVIEW OF LITERATURE. Acta Endocrinol (Buchar). 2020 Jul-Sep16 (3):362-365. | -rapport de cas          | <ul style="list-style-type: none"> <li>-cas d'un garçon de 16 ans avec prise de poids et ralentissement de la vitesse de croissance et retard de puberté (tableau clinique depuis 3 ans avant la consultation)</li> <li>-diagnostic de SC ACTH-indépendant en rapport avec une PPNAD</li> <li>-pas de lentiginos, pas de naevi</li> <li>-pas d'histoire familiale notable</li> <li>-échocardiographie normale</li> <li>-échographie thyroïdienne normale</li> <li>-diagnostic biologique : test de Liddle avec une augmentation paradoxale de &gt;50% des taux de CLU (spécifique de CC), ACTH bas</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                    |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                          | -histologie : nodules du cortex surrénalien de 2 à 4 mm (micronodules)<br>-aspect anatomo pathologique de PPNAD<br>-test génétique refusé par les parents                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Burton KA, McDermott DA, Wilkes D, Poulsen MN, Nolan MA, Goldstein M, Basson CT, McKnight GS. Haploinsufficiency at the protein kinase A RI alpha gene locus leads to fertility defects in male mice and men. Mol Endocrinol. 2006 Oct;20(10):2504-13. doi: 10.1210/me.2006-0060. Epub 2006 May 25.                                                                                                                   | -étude génétique, expérimentale          | Mise en évidence d'une hypo/infertilité masculine chez les souris males porteurs hétérozygotes de la mutation du gène <i>PRKAR1A</i> . Mise en évidence par des dosages sur des prélèvements de sperme d'une oligo et azoospermie. Une des explications de la transmission familiale retrouvée dans les études: plus par les femmes que par les hommes.                                                                                                                                     |
| Carney JA, Hruska LS, Beauchamp GD, Gordon H. Dominant inheritance of the complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. Mayo Clin Proc 1986; 61: 165-72.                                                                                                                                                                                                                                       | -étude descriptive                       | -description d'une famille présentant des lentigines cutanées, 3/7 avec diagnostic de CC<br>-l'étude de cette famille a mis en évidence la transmission autosomique dominante de CC                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Carney JA, Headington JT, Su WP. Cutaneous myxomas. A major component of the complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. Arch Dermatol 1986; 122:790-8.                                                                                                                                                                                                                                      | -étude descriptive                       | 22 patients/41 avec des lésions cutanées type myxome cutané<br>16/22 avaient des myxomes cardiaques<br>-apparition <18 ans<br>-lésions multiples<br>-multicentricité                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Carney JA, Young WF: Primary pigmented nodular adrenocortical disease and its associated conditions. Endocrinologist. 1992, 2: 6-21.                                                                                                                                                                                                                                                                                  | -étude descriptive                       | -série historique de 40 patients<br>72% myxomes cardiaques<br>45% myxomes cutanés<br>65% lésions cutanées pigmentaires<br>45% myxomes mammaires<br>45% SC<br>25% puberté précoce chez les patients de sexe masculin<br>10% acromégalie<br>5% schwannomes                                                                                                                                                                                                                                    |
| Carney JA, Stratakis CA. Epithelioid blue nevus and psammomatous melanotic schwannoma: the unusual pigmented skin tumors of the Carney complex. Semin Diagn Pathol. 1998 Aug 15(3):216-24. Carney JA, Ferreiro JA. The epithelioid blue nevus. A multicentric familial tumor with important associations, including cardiac myxoma and psammomatous melanotic schwannoma. Am J Surg Pathol. 1996 Mar; 20 (3): 259-72. | -rapport de cas, revue de la littérature | -11 patients avec 21 lésions cutanées type naevi bleus (6 hommes 5 femmes) âgés de 3 à 39 ans<br>Diagnostic de CC chez tous les 11 patients<br>Dans la série de 156 patients, 104 patients avec des lésions cutanées, 20 (19%) patients présentaient des naevi bleus (un ou plusieurs)<br>À l'examen histopathologique: 9 patients présentaient une lésion avec aspect de Jadassohn-Tièche ou le naevus bleu commun<br>-11 patients présentaient des naevi de type cellulaire: épithélioïd. |
| Carney JA. Psammomatous melanotic schwannoma. A distinctive, heritable tumor with special associations, including cardiac myxoma and the Cushing syndrome. Am J Surg Pathol. 1990 Mar; 14(3):206-22.                                                                                                                                                                                                                  | -étude descriptive                       | -40 prélèvements des schwannomes squameux chez 31 patients âgés de 10 à 63 ans<br>-17/31 patients: complexe de myxomes, lésions pigmentaires, un possible syndrome familial<br>-6/17 avaient des multiples tumeurs                                                                                                                                                                                                                                                                          |

|                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                          | -21 patients: survie sans diagnostic de néoplasme, 7/10 décès, 3/10 à cause des métastases                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, Shenoy BV, Go VL: The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. Medicine (Baltimore). 1985, 64: 270-283.                                                                                                   | -étude rétrospective, série historique   | -Première description complète de la maladie.<br>40 patients dont 16 hommes et 24 femmes, dont 10 dans une présentation familiale :<br>-14 lésions cutanées pigmentées<br>-6 myxomes cutanés<br>-12 lésions cutanées et myxomes cutanés<br>-18 PPNAD<br>-10 fibroadénomes mammaires myxoides<br>- 9 tumeurs testiculaires<br>-les patients étaient jeunes (la moyenne d'âge 18 ans)<br>-13 patients décédés (9 myxomes cardiaques, 1 tumeur intracrânienne mais pas pituitaire, 2 complications post opératoires). |
| Carney JA, Libé R, Bertherat J, Young WF. Primary pigmented nodular adrenocortical disease: the original 4 cases revisited after 30 years for follow-up, new investigations, and molecular genetic findings. Am J Surg Pathol. 2014 Sep; 38(9):1266-73.                  | -étude rétrospective                     | Série historique de 4 patients avec PPNAD diagnostiqués à la Mayo Clinic de Rochester et qui ont subi une surrénalectomie entre 1952-1980. Reprise et discussion au sujet de l'examen histopathologique et immunohistochimique des PPNAD et diagnostic génétique. Suivi de 32 ans, décès : 4 patients.                                                                                                                                                                                                             |
| 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 (23): 2560-2566          | -étude génétique                         | -identification du locus contenant les gènes du CC sur le bras long du chromosome 17 soit 17q2 (étude génétique chez 4 patients avec CC)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Casey M, Vaughan CJ, He J, Hatcher CJ, Winter JM, Weremowicz S, Montgomery K, Kucherlapati R, Morton CC, Basson CT: Mutations in the protein kinase A R1alpha regulatory subunit cause familial cardiac myxomas and Carney complex. J Clin Invest. 2000, 106: R31-R38.   | -étude génétique                         | -identification de l'haploinsuffisance de la subunité R1alpha codant pour la protéine kinase AMPc dépendante, comme conséquence de la mutation <i>PRKAR1A</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Cazabat L, Ragazzon B, Groussin L, Bertherat J. <i>PRKAR1A</i> mutations in primary pigmented nodular adrenocortical disease. Pituitary. 2006; 9(3):211-9. Review.                                                                                                       | -revue de la littérature                 | -les mutations <i>PRKAR1A</i> mais également <i>PDE11A4</i> retrouvées chez les patients avec PPNAD isolée (2q31-2q35 pour le <i>PDE11A4</i> ) les deux contrôlent la voie de l'AMPc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Chatzikonstantinou S, Kazis D, Giannakopoulou P, Poullos P, Pikou O, Geroukis T, Lyssikatos C, Stratakis CA, Bostanjopoulou S. Carney complex syndrome manifesting as cardioembolic stroke: a case report and review of the literature. Int J Neurosci. 2020 Nov 10:1-7. | -rapport de cas, revue de la littérature | -étude d'une famille grecque diagnostiquée avec CC après plusieurs AVC ischémiques et plusieurs myxomes cardiaques opérés<br>-revue de la littérature sur des cas similaires                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Crocker MK, Gourgari E, Lodish M,                                                                                                                                                                                                                                        | -étude rétrospective                     | -évaluation du traitement inhibiteur                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

|                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stratakis CA. Use of aromatase inhibitors in large cell calcifying sertoli cell tumors: effects on gynecomastia, growth velocity, and bone age. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Dec; 99(12):E2673-80.                                                                         |                                                                                   | de l'aromatase chez les garçons pré-pubères avec des tumeurs à larges cellules de Sertoli avec calcifications.<br>-6 garçons, 5/6 avec le syndrome de Peutz-Jeghers et 1 avec le CC Clinique :<br>- gynécomastie, hypertrophie testiculaire, et avance d'âge osseux<br>Traitement efficace, un seul patient a nécessité une orchidectomie.<br>Traitement à prendre en considération pouvant faire éviter l'orchidectomie/mamoplastie.                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Courcoutsakis NA, Chow CK, Shawker TH, Carney JA, Stratakis CA. Syndrome of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity, and schwannomas (Carney complex): breast imaging findings. Radiology.1997 Oct; 205(1):221-7.                                         | -étude descriptive prospective pour 7 patientes et retrospective pour 2 patientes | -7 patientes avec CC qui ont subi 5 mammographies et 6 échographies et 6 IRM<br>-2 autres mammographies ont été revues et analysées rétrospectivement<br>Au total 9 patientes entre 16 et 61 ans:<br>-mammographies: masses hypodenses mais pas de calcifications dans la plupart des cas, seulement deux lésions avec calcifications (la biopsie confirme des lésions adénomateuses)<br>-échographies: masses hypo-échogéniques, solides, bien circonscrites chez 6 patientes, une masse kystique, fibroadénome myxoïde chez une patiente<br>-IRM: 5 images hypodenses<br>Conclusion: l'imagerie met en évidence beaucoup de lésions mammaires (l'IRM la plus sensible) ces lésions se sont avérées bénignes |
| Di Vito A, Mignogna C, Donato G. The mysterious pathways of cardiac myxomas: a review of histogenesis, pathogenesis and pathology. Histopathology. 2015 Feb;66(3):321-32                                                                                                    | -revue de la littérature                                                          | -définition, embryologie, notions d'histologie, d'immunochimie, hypothèses de physio/pathogénie, formes cliniques y compris symptômes généraux (fièvre, asthénie etc) et anomalies hématologiques et inflammatoires.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Espiard S, Bertherat J. Carney complex. Front Horm Res. 2013;41:50-62<br>Espiard S, Vantyghem MC, Assié G Frequency and Incidence of Carney Complex Manifestations: A Prospective Multicenter Study With a Three-Year Follow-Up. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Mar 1;105(3) | -étude prospective, multicentrique                                                | Série de patients avec CC:<br>-examen clinique, biochimique et radiologique à l'inclusion dans l'étude, à un an, à deux ans et à trois ans après l'inclusion dans l'étude<br>70 patients: 30 femmes et 20 hommes<br>-l'âge median à l'inclusion:37 ans<br>7 patients perdus de vue et 1 patient décédé pendant l'étude<br>41 patients membres des 14 familles différentes et 6 autres patients de la même famille<br>-32 patients avec PPNAD (27 patients opérés, 4 patients traitement médical, 22 patients avec des résultats normaux, 8 nouveaux PPNAD)<br>Au total: 40 PPNAD, 16 myxomes cardiaques, lentigines 39,                                                                                       |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                    | <p>myxomes cutanés 14, atteinte pituitaire 13, thyroïde 21, atteinte testiculaire 7, tumeurs du sein bénignes 21, schwannomes 3, ostéochondromyxomes 2</p> <p>-3 patients tumeurs intra canalaies papillaires et mucineuses du pancréas</p> <p>-57 patients mutation <i>PRKAR1A</i> (+)</p> <p>-les 13 patients sans la mutation: diagnostic de PPNAD</p> <p>57.1% PPNAD, 11.4% nodules ou carcinome de la thyroïde, 35% atteinte testiculaire (calcifications/ tumeur testiculaire)</p> <p>-23% myxomes cardiaques schwannomes 4.3%</p> <p>-38% patients la mutation <i>PRKAR1A c.709-7del6</i></p> <p>-acromégalie 18.6% (plus que dans d'autres études où on retrouve 10-12%)</p> <p>-prévalence élevée du cancer du sein 13.5% pour les femmes moins de 50 ans (possible association)</p> <p>Recommandations de suivi:</p> <p>-suivi biannuel pour les patients avec myxome cardiaque</p> <p>-screening cancer du sein pour les femmes (même avant 40 ans)</p> <p>-les atteintes testiculaires suivi tous les 3 ans car évolution lente</p> <p>- fréquence des kystes ovariens plus élevée mais risque bas de malignité ovarienne (dans la série aucun diagnostic de cancer) une échographie pelvienne annuelle à proposer</p> <p>-IRM pour le screening/suivi d'un schwannome en T1, T2, STIR avec injection de gadolinium</p> <p>-la mutation <i>c709-7del6</i> forme phénotypique modérée et aucun n'a présenté de myxome cardiaque</p> |
| <p>Espiard S, Drougat L, Settas N, Haydar S, Bathon K, London E, Levy I, Faucz FR, Calebiro D, Bertherat J, Li D, Levine MA, Stratakis CA. <i>PRKACB</i> variants in skeletal disease or adrenocortical hyperplasia: effects on protein kinase A. <i>Endocr Relat Cancer</i>. 2020 Nov; 27(11):647-656.</p> | -étude moléculaire | <p>Le gène <i>PRKACB</i> étude génétique chez 148 patients avec PPNAD et troubles associés et on a identifié 2 cas avec possible variant pathogénique du gène <i>PRKACB</i>: un cas avec atteinte osseuse et un deuxième avec PPNAD like et SC</p> <p>-les données suggèrent que les variants peuvent être inclus dans les gènes candidats pour des defects de signalisation de la voie PKA</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p>Forlino A, Vetro A, Garavelli L, Ciccone R, London E, Stratakis CA, et al. <i>PRKACB</i> and Carney complex. <i>N Engl J Med</i>. 2014; 370(11):1065-7.</p>                                                                                                                                              | -rapport de cas    | <p>-jeune femme de 19 ans avec acromégalie, lésions cutanées pigmentaires et myxomes, pas de SC;</p> <p>Traitement de l'adénome hypophysaire: régression de l'acromégalie</p> <p>-pas de mutation <i>PRKAR1A</i> ou <i>PRKACA</i>, mais identification d'une triplication au niveau du chromosome <i>1p31.1</i> incluant la</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                     | <p>zone <i>PRKACB</i> qui code pour la zone <i>Cβ1</i>, seconde plus importante subunité de la voie PKA</p> <p>Les auteurs proposent que ce gain de fonction de la zone <i>PRKACB</i> soit lié aux manifestations du CC</p>                                                                                                                                                                                                                    |
| <p>Fujimoto A, Sakakibara A, Numajiri Y, Matsuura K, Kawasaki T, Osaki A, Saeki T. Carney complex with multiple breast tumours including breast cancer: a case report. <i>Oxf Med Case Reports</i>. 2022 Jun 23;2022(6):</p>                                                                                                                                                                                                                                                                    | -rapport de cas                     | <p>-femme de 59 ans, diagnostiquée avec CC (mutation <i>PRKRA1A</i> et myxomes cardiaques opérés)</p> <p>diagnostic de multiples tumeurs mammaires bilatérales: adénomyoéphythéliomes, papillome intraductal et cancer du sein</p> <p>Attention aux tumeurs du sein avec risque de malignité : tumorectomie à envisager dès diagnostic</p>                                                                                                     |
| <p>Gaujoux S, Tissier F, Ragazzon B, Rebours V, Saloustros E, Perlemoine K, et al: Pancreatic ductal and acinar cell neoplasms in Carney complex: a possible new association. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2011;96:E1888-E1895.</p>                                                                                                                                                                                                                                                           | -étude descriptive                  | <p>-prévalence augmentée des tumeurs pancréatiques rares dans une large série de patients avec CC (9 patients/ 354 patients soit 2.5%)</p> <p>-3 hommes et 3 femmes âge moyen de 49 ans avec carcinome cellules acinaires (2) et adénocarcinome (1) néoplasme muscineux pancréatique intra canalaire (3)</p> <p>-recommandations pour les cliniciens qui suivent les patients avec CC: possible association avec les cancers pancréatiques</p> |
| <p>Groussin L, Kirschner L, Vincent-Dejean C, Perlemoine K, Jullian E, Delemer B, Zacharieva S, Pignatelli D, Carney JA, Luton JP, Bertagna X, Stratakis CA, Bertherat J: Molecular analysis of the cyclic AMP-dependent protein kinase A (PKA) regulatory subunit 1A (<i>PRKAR1A</i>) gene in patients with Carney complex and Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease (PPNAD) reveals novel mutations and clues for pathophysiology. <i>Am J Hum Genet</i>. 2002, 71: 1432-1442.</p> | -étude génétique                    | <p>-11 cas de PPNAD ou CC (82% defects du gène <i>PRKAR1A</i>)</p> <p>-étude in vitro indique que le mutant <i>PRKAR1A</i> active la voie de la protéine kinase A dépendante de l'AMPc</p> <p>-ceci suggère que l'altération de la fonction du gène mutant soit suffisante pour augmenter l'activité de la voie PKA (protéine kinase A) conduisant à la tumorigénèse</p>                                                                       |
| <p>Groussin L, Jullian E, Perlemoine K, Leheup B, Luton J, Bertagna X, Bertherat J: Mutations of the <i>PRKAR1A</i> gene in Cushing's syndrome due to sporadic primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD). <i>J Clin Endocrinol Metab</i>. 2002, 87: 4324-4329.</p>                                                                                                                                                                                                               | -étude génétique                    | <p>-série de 5 patients opérés de SC ACTH-indépendant, avec confirmation histologique de PPNAD</p> <p>-étude génétique sur leucocytes et sur tissus des surrénales</p> <p>-3/5 mutations de novo</p> <p>-on retrouve 5 mutations germinales du gène <i>PRKAR1A</i></p> <p>conclusion : les mutations germinales du gène <i>PRKAR1A</i> fréquentes dans les cas sporadiques</p>                                                                 |
| <p>Groussin L, Horvath A, Jullian E et al (2006) A <i>PRKAR1A</i> mutation associated with primary pigmented nodular adrenocortical disease in 12 kindreds. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 91(5): 1943–1949</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                 | -rapport de cas<br>-étude génétique | <p>-une mutation du gène <i>PRKAR1A</i> mise en évidence chez 12 patients présentant tous des PPNAD</p> <p>-un seul présentait les critères de CC</p> <p>-faible pénétrance de la mutation car 2/12 uniquement des histoires</p>                                                                                                                                                                                                               |

|                                                                                                                                                                                        |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                        |                          | familiales de PPNAD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Groussin L, Cazabat L, René-Corail F, Jullian E, Bertherat J. Adrenal pathophysiology: lessons from the Carney complex. Horm Res. 2005; 64 (3):132-9. Epub 2005 Sep 27.                | -revue de la littérature | <p>-historique de l'identification du complexe de Carney et l'évolution des connaissances (Meador SC et micronodules 1967, PPNAD 1993, ostéopénie et micronodules 1972, transmission autosomique dominante Stratakis 1996, identification du gène <i>PRKRA1A</i> 2000, SC cyclique associé au CC 1999 et 2004, petite taille chez 29% des 72 patients (1992), l'ostéoporose comme conséquence du PPNAD surtout chez les patients avec retard de diagnostic, puberté précoce/hirsutisme avec des érrances diagnostiques possibles chez les enfants)</p> <p>-diagnostic biochimique :</p> <p>- les taux de CLU des 24 heures: augmentation chez la plupart des patients, le ryhtme circadien aboli, les taux d'ACTH bas contrastant avec des taux de cortisol normaux parfois, pas de stimulation des sécrétions de cortisol et/ou ACTH au test à la CRH, réponse paradoxale des taux de CLU/24h surtout après des doses élevées de dexaméthasone, une augmentation d'au minimum 100% des taux de CLU semble évocatrice de PPNAD, une surexpression des récepteurs aux glucocorticoïdes a été mise en évidence en 2003, le phénomène de stimulation in vitro de la production de cortisol suggérant l'auto-stimulation du cycle de cortisol dans le PPNAD)</p> <p>-traitement: surrénalectomie bilatérale, de rares cas traités par mitotane, kétoconazole ou surrénalectomie unilatérale.</p> <p>-génétique: deux loci identifiés <i>2p16</i> et <i>17q22-24</i></p> <p>-80% des patients avec CC et SC ont la mutation <i>PRKRA1A</i> suggérant que les familles avec PPNAD présentent des anomalies de la région chromosomique <i>17q 22-24</i></p> <p>-les patients avec PPNAD mais sans histoire de CC présentent aussi des mutations germinales <i>PRKRA1A</i></p> <p>-le mécanisme de la tumorigénèse, le PPNAD et le CC reste à déterminer</p> |
| Griffin KJ, Kirschner LS, Matyakhina L et al (2004) Down-regulation of regulatory subunit type 1A of protein kinase A leads to endocrine and other tumors. Cancer Res 64(24):8811–8815 | -étude expérimentale     | <p>-souris avec inactivation de plus de 70% du gène <i>PRKAR1A</i>, un bon modèle pour le CC et les investigations sur l'AMPc, R1alpha et PKA possibles</p> <p>-la souris a développé :</p> <p>-hyperplasie et adénomes des thyroïdes</p> <p>-hyperplasie des surrénales</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                          | -PPNAD<br>-autres tumeurs                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Griffin KJ, Kirschner LS, Matyakhina L et al (2004) A transgenic mouse bearing an antisense construct of regulatory subunit type 1A of protein kinase A develops endocrine and other tumours: comparison with Carney complex and other <i>PRKAR1A</i> induced lesions. J Med Genet 41(12):923–931                                                          | -étude expérimentale     | -modèle de souris transgénique avec l'inactivation de la subunité R1 alpha et de la PKA :<br>-adénomes et hypertrophie des thyroïdes<br>-hyperplasie des surrénales ou PPNAD<br>-prise de poids, réponse paradoxale à la dexaméthasone,<br>-autres tumeurs<br>conclusion : modèle expérimental de CC et le rôle de la subunité R1A                                                                                                                                   |
| 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 Nov; 30(4):903-11.                                                                                                                                                          | -étude expérimentale     | -souris avec inactivation de la subunité 1 alpha régulatrice de l'AMPc décès au stade embryonnaire : diagnostic de multiples tumeurs, hyperplasie des surrénales, hyperplasie thyroïdienne. Un bon modèle expérimental pour le CC.                                                                                                                                                                                                                                   |
| Gunther DF, Bourdeau I, Matyakhina L, Cassarino 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: 3173-3182.                       | -rapport de cas          | -fille de 3 ans avec SC ACTH-indépendant (SC exogène exclu), hyperplasie micronodulaire des surrénales (pas de PPNAD à l'histologie après la surrénalectomie bilatérale), mais mutations <i>PRKAR1A</i> et <i>GNAS</i> (-)<br>-nouvelle entité ?                                                                                                                                                                                                                     |
| Horvath A, Matyakhina L, Vong Q et al (2006) Serial analysis of gene expression in adrenocortical hyperplasia caused by a germline <i>PRKAR1A</i> mutation. J Clin Endocrinol Metab 91(2): 584–596                                                                                                                                                         | -étude génétique         | -analyse sériée de l'expression du gène (SAGE)<br>-étude des prélèvements des surrénales PPNAD<br>-127 protéines exprimées uniquement (spécifiquement) au niveau du PPNAD                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Horvath A, Bossis I, Giatzakis C, Levine E, Weinberg F, Meoli E, Robinson-White A, Siegel J, Soni P, Groussin L, Matyakhina L, Verma S, Remmers E, Nesterova M, Carney JA, Bertherat J, Stratakis CA. Large deletions of the <i>PRKAR1A</i> gene in Carney complex. Clin Cancer Res. 2008 Jan 15; 14(2):388-95.                                            | -étude génétique         | --étude de 36 patients avec CC sans mutation ponctuelle <i>PRKAR1A</i> , screening de la région<br>-on retrouve chez 2 patients de larges délétions de la région <i>PRKAR1A</i> (haploinsuffisance)<br>-les deux patients ont des formes plus sévères de CC, incluant le fameux schwannome (très rare)                                                                                                                                                               |
| Horvath A, Bertherat J, Groussin L, Guillaud-Bataille M, Tsang K, Cazabat L, Libé R, Remmers E, René-Corail F, Fauchz FR, Clauser E, Calender A, Bertagna X, Carney JA, Stratakis CA. Mutations and polymorphisms in the gene encoding regulatory subunit type 1-alpha of protein kinase A ( <i>PRKAR1A</i> ): an update. Hum Mutat. 2010 Apr;31(4):369-79 | -étude génétique         | -117 mutations <i>PRKAR1A</i> identifiées dans 387 familles d'origine ethniques différentes<br>-les altérations moléculaires: substitutions et délétions de petite taille, insertions et recombinaisons,<br>-la pénétrance de CC: 95% après l'âge de 50 ans<br>-deux mutations seulement avec pénétrance incomplète<br>-étude dans la population générale: la mutation est très rare dans la population générale<br>-corrélation génotype-phénotype encore à l'étude |
| Halat SK, Ponsky LE, MacLennan                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | -revue de la littérature | Diagnostic clinique, positif et                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| GT. Large cell calcifying Sertoli cell tumor of testis. J Urol. 2007 Jun; 177(6):2338.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                          | différentiel, aspect histologique, LCCSCT calcifications dans le complexe de carney, pas de calcification dans le syndrome de Peutz-Jeghers. 17% des cas tumeurs malignes                                                                                                                                                                                                                 |
| Jouinot A, Bertherat J. Diseases Predisposing to Adrenocortical Malignancy (Li-Fraumeni Syndrome, Beckwith-Wiedemann Syndrome, and Carney Complex). Exp Suppl. 2019; 111:1 49-169.                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | -revue de la littérature | -l'association CC avec le carcinome surrénalien très rare (<10%)<br>-les autres syndromes: très forte prédisposition à la malignité.                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Kirschner LS, Carney JA, Pack SD, Taymans SE, Giatzakis C, Cho YS, Cho-Chung YS, Stratakis CA: Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-alpha regulatory subunit in patients with the Carney complex. Nat Genet. 2000, 26: 89-92.                                                                                                                                                                                                                                            | -étude génétique         | -la mutation <i>PRKAR1A</i> un gène suppresseur tumoral qui est responsable du phénotype du CC                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Kamilaris CDC, Faucz FR, Voutetakis A, Stratakis CA Carney Complex Exp Clin Endocrinol Diab 2019 ;127 :156-164                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | -revue de la littérature | -critères de diagnostic clinique, biochimique, histologique, génétique, moléculaire.                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Karegar M, Sarwate M, Kothari K, Rojekar A, Naik L. Cytologic diagnosis of unusual, large multiple cutaneous myxomas in a case of Carney complex. J Lab Physicians. 2018 Jul-Sep;10(3):354-356                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | -rapport de cas          | -patient de 18 ans, sexe masculin, présentant une masse de 15 cmX8X6) sur la joue droite<br>diagnostic myxomes cutanés multiples, dont celui sur la joue 'le plus grand myxome déjà décrit'<br>-multiples naevi et quelques lésions pigmentées non identifiées.<br>-pas d'identification de la mutation <i>PRKAR1A</i> mais plusieurs myxomes cardiaques et complications AVC ischémiques |
| Kaltsas G, Kanakis G, Chrousos G. Carney Complex. 2018 Jun 18. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hershman JM, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, Morley JE, New M, Purnell J, Sahay R, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. PMID: 25905341. | -revue de la littérature | -revue complète de la définition, les circonstances de diagnostic, le suivi et le traitement, génétique et conseil génétique, perspectives de recherche                                                                                                                                                                                                                                   |
| Kalelioglu I, Mert M, Has R, Kale T, Iyibozkurt C, Aral F. Carney's complex: a successful pregnancy after bilateral adrenalectomy. Arch Med Sci. 2012 Feb 29; 8(1):175-7.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | -rapport de cas          | -patiente avec CC projet de grossesse sous traitement substitutif après surrénalectomie bilatérale, accouchement par césarienne à 37 SA, nouveau-né eutrophe au 42ème pc, pas de complication                                                                                                                                                                                             |
| Kyrilli A, Lytrivi M, Bouquegneau MS, Demetter P, Lucidi V, Garcia C, Moreno-Reyes R, Tabarin A, Corvilain B, Driessens N. Unilateral Adrenalectomy Could Be a Valid Option for Primary Nodular Adrenal Disease: Evidence From Twins. J Endocr Soc. 2018 Oct 24; 3(1):129-                                                                                                                                                                                                                     | -rapport de cas          | Deux jumelles ayant subi à deux ans d'intervalle une surrénalectomie unilatérale<br>-patient A : tableau clinique de SC et tests en faveur d'un SC ACTH-indépendant, imagerie scanner et IRM et imagerie fonctionnelle en faveur d'une hypersécrétion                                                                                                                                     |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 134.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                 | gauche, décision de surrénalectomie gauche, histologie : PPNAD, génétique : <i>PRKAR1A</i><br>-patient B : deux ans plus tard le même tableau, décision de surrénalectomie unilatérale car le traitement chirurgical unilatéral très bonne efficacité et pas de nécessité de traitement substitutif                                                                                                                                                                                |
| Libé R., Anelia Horvath, Delphine Vezzosi, 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 Jan;96(1):E208-14. Epub 2010 Nov 3. | -étude génétique                | Série de 150 patients avec CC<br>-une fréquence plus élevée des variants <i>PDE11A</i> chez les patients avec CC comparativement au groupe contrôle<br>-parmi les patients avec CC, ceux avec PPNAD plus fréquemment porteurs de <i>PDE11A</i> , les hommes plus que les femmes, chez ceux avec tumeurs testiculaires> ceux sans atteinte testiculaire, chez ceux avec PPNAD et tumeur testiculaire: plus fréquemment porteurs du gène.                                            |
| Lin JN, Lai CH, Lu LF, Lin HH. Fever of unknown origin from a left atrial myxoma: an immunologic basis and cytokine association. South Med J. 2011 May; 104(5):360-2.                                                                                                                                                            | -rapport de cas                 | -diagnostic d'un myxome cardiaque par une fièvre prolongée, disparition de la fièvre après l'exérèse de la tumeur<br>-leucocytose, anémie, décalage de la CRP, augmentation sérique des interleukines IL-4, IL-6, IL-12 p70, interféron, <i>TNF tumor necrosis factor</i> avec normalisation des taux après la chirurgie, de tous ces paramètres                                                                                                                                   |
| Lowe KM, Young WF Jr, Lyssikatos C, Stratakis CA, Carney JA. Cushing Syndrome in Carney Complex: Clinical, Pathologic, and Molecular Genetic Findings in the 17 Affected Mayo Clinic Patients. Am J Surg Pathol. 2017 Feb;41(2):171-181                                                                                          | -étude rétrospective            | -37 patients dont 17 SC, 15 surrénalectomies (bilatérales, partielles ou unilatérales) des PPNAD à l'histologie et 2/37 pas de traitement, 3 décès dont 2 PPNAD à l'autopsie, 1 PPNAD diagnostiquée à la chirurgie, pas de récurrence après la chirurgie (10 ans de suivi)                                                                                                                                                                                                         |
| Mateus C, Palangié 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 Nov; 59(5):801-10.                                                                                                                        | -étude prospective, descriptive | 19 patients de 14 familles de CC ou PPNAD inclus du 09/2003 au 03/2006<br>12 patients : lentiginoses<br>7 naevi bleus<br>5 myxomes cutanés<br>Conclusion: prévalence de 80% des lésions cutanées chez les patients avec CC<br>Myxomes cutanés les plus spécifiques, les naevi bleus en association avec des myxomes cutanés également bonne spécificité, les lentiginos avec la distribution péri-orificielle et l'apparition précoce : marqueur assez spécifique de CC également. |
| Memon SS, Thakkar K, Patil V, Jadhav S, Lila AR, Fernandes G, Bandgar TR, Shah NS. Primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD): single centre experience. J Pediatr Endocrinol                                                                                                                                      | -étude rétrospective            | -6 cas index et une famille ayant un SC ACTH-indépendant, 5 patients/6: PPNAD à l'histologie après la chirurgie, âge moyen 8.2 ans, 3 patients/6 étude génétique confirmant le CC                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

|                                                                                                                                                                                                               |                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Metab. 2019 Apr 24; 32(4):391-397.                                                                                                                                                                            |                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Morin E, Mete O, Wasserman JD, Joshua AM, Asa SL, Ezzat S. Carney complex with adrenal cortical carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Feb; 97(2):E202-6.                                                   | -rapport de cas                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>-une femme de 22 ans avec le CC qui développe un carcinome surrénalien (premier cas de CC associé à la malignité)</li> <li>Clinique : myxome cardiaque, lentigines, thyroïde ras, pas de lésion pituitaire, pas de schwannome</li> <li>-image au scanner et confirmation histologique</li> <li>-suivi et pronostic à réévaluer pour les patients avec CC (possible association PPNAD et carcinome surrénalien)</li> <li>-étude génétique : mutation <i>PRKAR1A</i> présente</li> <li>-pas de mutation de <i>p53</i></li> </ul>                                                                                                                   |
| Matyakhina L, Pack S, Kirschner LS, Pak E, Mannan P, Jaikumar J, Taymans SE, Sandrini F, Carney JA, Stratakis CA: Chromosome 2 (2p16) abnormalities in Carney complex tumors. J Med Genet. 2003, 40: 268-277. | -étude génétique                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>-l'identification des mutations génétiques probables localisées sur le locus du chromosome 2 à venir</li> <li>-étude chez des patients avec ou sans la mutation <i>PRKAR1A</i> :</li> <li>-46 tumeurs analysées au niveau de la région 2p16 : 87% des prélèvements avec des modifications cytogénétiques</li> <li>-60 % amplification du matériel génétique</li> <li>-8% amplification et délétion</li> <li>-32% délétions de la région (amplification: cancer de la thyroïde; délétion : tumeur surrénale)</li> </ul>                                                                                                                           |
| Mendoza CE, Rosado MF, Bernal L. The role of interleukin-6 in cases of cardiac myxoma. Clinical features, immunologic abnormalities, and a possible role in recurrence. Tex Heart Inst J. 2001; 28(1):3-7.    | -étude rétrospective              | <ul style="list-style-type: none"> <li>-8 patients avec diagnostic de myxome cardiaque</li> <li>-IL-6 chez 7/8 patients survivants taux plus élevés que le groupe contrôle (avant la chirurgie)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Pinede L, P. Duhaut, R. Loirev Clinical presentation of left atrial cardiac myxoma. A series of 112 consecutive cases Medicine, 80 (2001), pp. 159-172                                                        | -étude descriptive, rétrospective | <p>Les myxomes cardiaques: la plus fréquente des tumeurs cardiaques, 75% siégeant au niveau de l'atrium gauche</p> <p>112 patients avec myxome de l'atrium gauche de 1959-1998 (40 ans)</p> <p>70% femmes</p> <p>Récurrences 3% (taux bas!), 3 patients avec CC (plus de récurrences que dans la population des patients avec myxomes cardiaques sans critère de CC) bon pronostic global une fois opérés</p> <p>Screening clinique: signes d'obstruction de la valve mitrale, insuffisance cardiaque/malaise, embolie. ECG hypertrophie atriale gauche. L'échocardiographie pas plus performante en terme de prise en charge, mais non invasive et diagnostic rapide/suivi facile.</p> |
| Pitsava G, Zhu C, Sundaram R,                                                                                                                                                                                 | -étude prospective                | -319 patients entre 1995-2020                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mills JL, Stratakis CA. Predicting the risk of cardiac myxoma in Carney complex. Genet Med. 2021; 23(1):80-5.                                                                                                                                                                                                               |                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>-136/319 myxomes cardiaques</li> <li>-moyenne d'âge au diagnostic 28.7 ans +/- 16.6 chez les femmes et 25 ans +/- 16 chez les hommes</li> <li>-les signes cliniques significativement corrélés avec les myxomes :</li> <li>-lentigines cutanées et des muqueuses</li> <li>-myxomes du sein</li> <li>-nodules thyroïdiens</li> <li>-adénome hypophysaire</li> <li>-schwannome</li> <li>-44% des patients ont présenté des récurrences (8 ans chez les femmes en moyenne, et 16 ans chez les hommes) plus fréquentes chez les femmes</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Premkumar A, Stratakis CA, Shawker TH, Papanicolaou DA, Chrousos GP. Testicular ultrasound in Carney complex: report of three cases. J Clin Ultrasound. 1997 May;25(4):211-4.                                                                                                                                               | .-rapport de cas                 | <p>Cas no 1 : patient de 20 ans avec diagnostic d'acromégalie, lentigines et naevi, pas de myxome à l'échographie cardiaque, IRM : macroadénome hypophysaire, échographie testiculaire : tumeurs testiculaires x2 (pas détectable cliniquement)</p> <p>Cas no 2 : patient de 42 ans avec myxome cardiaque opéré à l'âge de 16 ans, dysphagie due à une masse oesophagienne : schwannome psammomateux mélanotique, échographie testiculaire : tumeurs bilatérales (non détectables à l'examen clinique)</p> <p>Cas no 3 : Patient de 31 ans, à l'âge de 7 ans puberté précoce, puis retard de croissance staturale, diagnostic à l'âge de 19 ans d'un SC dû au PPNAD (exérèse d'une masse surrénalienne : diagnostic histologique de PPNAD) Suivi : 12 ans après diagnostic de masse tumorale testiculaire droite, à l'échographie tumeurs bilatérales. Peau : multiples lentigines. Deux de ces patients font partie de la même famille avec CC, rapportée en 1987.</p> |
| S D Pack 1, L S Kirschner, E Pak, Z Zhuang, J A Carney, C A Stratakis<br>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 Oct; 85(10):3860-5. | -étude génétique et histologique | <p>8 patients avec CC et acromégalie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-étude histologique après chirurgie : le tissu autour de l'adénome : hyperplasie 5/8, aucune modification tissulaire 3/8.</li> <li>8 patients CC avec tumeurs sécrétantes de GH</li> <li>4/8 patients avec acromégalie</li> <li>3/8 acromégalie comme symptôme révélateur de CC (macroadénome hypophysaire), 5/8 mise en évidence des microadénomes.</li> <li>-modifications génétiques multiples des tissus hypophysaires, à étudier</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Robinson-White A, Meoli E, Stergiopoulos S et al (2006)<br>PRKAR1A Mutations and protein kinase A interactions with other                                                                                                                                                                                                   | -étude moléculaire               | <ul style="list-style-type: none"> <li>-l'activité de la voie PKA est stimulée chez les porteurs du mutant PRKAR1A</li> <li>-les études en immunodosage et</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| signaling pathways in the adrenal cortex. J Clin Endocrinol Metab 91(6):2380–2388                                                                                                                                                                                                                                                         |                          | immunohistochimie coroborent à ses résultats et expliquent le signal de prolifération cellulaire et la PPNAD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Robinson-White A, Hundley TR, Shiferaw M, Bertherat J, Sandrini F, Stratakis CA (2003) Protein kinase-A activity in PRKAR1A-mutant cells, and regulation of mitogen-activated protein kinases ERK1/2. Hum Mol Genet 12(13): 1475–1484                                                                                                     | -étude moléculaire       | -l'activité de la voie PKA est augmentée dans les cellules avec la mutation <i>PRKAR1A</i> (le rôle de la forskoline et de l'isoproténéril dans la stimulation du processus et donc dans la croissance et la prolifération cellulaire et la tumorigénèse)                                                                                                                                                                                                                |
| Ragazzon B, Cazabat L, Rizk-Rabin M, Assie G, Groussin L, Fierrard H, Perlemoine K, Martinez A, Bertherat J. Inactivation of the Carney complex gene 1 (protein kinase A regulatory subunit 1A) inhibits SMAD3 expression and TGF beta-stimulated apoptosis in adrenocortical cells. Cancer Res. 2009 Sep 15; 69(18):7278-84.             | -étude moléculaire       | -mécanisme croisé entre la voie de la PKA et de TGFβ impliquant probablement l'inhibition de l'apoptose par la mutation <i>PRKAR1A</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Ralser DJ, Strizek B, Kupczyk P, Stoffel-Wagner B, Altengarten J, Müller A, Woelfle J, Gembruch U, Klingmueller D, Merz WM, Paschkowiak-Christes A. Obstetric and Neonatal Outcome of Pregnancy in Carney Complex: A Case Report. Front Endocrinol (Lausanne). 2020 May 8; 11:296.                                                        | -rapport de cas          | -femme de 31 ans enceinte présentant à 26 SA céphalées et nausées, prééclampsie écartée, diagnostic de SC ACTH-indépendant et lentiginos à l'examen clinique, recherche de la mutation <i>PRKAR1A</i> (+) diagnostic de CC<br>Traitement médical par métyrapone puis césarienne à 31 SA pour métrorragies (traitement efficace)<br>-le nouveau-né a bénéficié d'un traitement substitutif: corticoïdes pendant les premiers 15 jours de vie car hyponatrémie sévère à J3 |
| Sandrini F, Kirschner LS, Bei T, Farmakidis C, Yasufuku-Takano J, Takano K, Prezant TR, Marx SJ, Farrell WE, Clayton RN, Groussin L, Bertherat J, Stratakis CA. PRKAR1A, one of the Carney complex genes, and its locus (17q22-24) are rarely altered in pituitary tumours outside the Carney complex. J Med Genet. 2002 Dec. 39(12):e78. | -étude moléculaire       | -série de 73 adénomes hypophysaires sporadiques sécrétant GH et/ou prolactine et 6 cas de NEM type 1-like à mutation <i>MEN1</i> (-)<br>-aucune mutation <i>PRKAR1A</i> retrouvée dans aucune des 61 tumeurs ou chez les patients avec NEM<br>Conclusion: la sous unité R1α pas fréquemment impliquée dans le mécanisme pathogénique des tumeurs hypophysaires                                                                                                           |
| Salpea P, Stratakis CA. Carney complex and McCune Albright syndrome: an overview of clinical manifestations and human molecular genetics. Mol Cell Endocrinol. 2014 Apr 5; 386(1-2):85-91.                                                                                                                                                | -revue de la littérature | -le CC et le syndrome de McCune Albright regroupent des mécanismes moléculaires et cliniques similaires (lésions cutanées et troubles endocrines et non endocrines) gène de transmission autosomique dominante pour le CC et sporadique car mutation de novo pour le McCune Albright                                                                                                                                                                                     |
| 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                                                                                                                              | -rapport de cas          | -patient de 45 ans avec PPNAD, opéré pour SC ACTH-indépendant : surrénalectomie unilatérale gauche, eucortisolisme après l'opération<br>-27 ans de suivi : petite taille, myasthénie et ostéoporose,                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|                                                                                                                                                                                                                                                       |                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Endocrinol Metab. 1997, 82: 1274-1278.                                                                                                                                                                                                                |                                     | <p>diagnostic de PPNAD (micronodules, multiples)</p> <p>diagnostic biochimique de SC ACTH-indépendant (refuse le traitement proposé la deuxième fois)</p> <p>-diagnostic clinique de CC : lentigines, myxomes cutanés, calcifications testiculaires, troubles neuropsychiques (anxiété, insomnie)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Stratakis CA, Bertherat J, Carney JA: Mutation of perinatal myosin heavy chain. N Engl J Med. 2004, 351: 2556-2558.                                                                                                                                   | -correspondance/commentaire         | <p>-dans la base de données des patients avec CC: aucun avec le syndrome trismus-pseudocamptodactylie</p> <p>Les données indiquent un désordre ne faisant pas partie de CC</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 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: 585-591. | -étude rétrospective                | <p>Une augmentation de &gt;50% du taux de CLU à J6/test de liddle corrélée au diagnostic de PPNAD (9/13 patients)</p> <p>3/15 patients avec adénome surrénalien et aucun avec hyperplasie macronodulaire des surrénales</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Stratakis CA, Papageorgiou T, Premkumar A, Pack S, Kirschner LS, Taymans SE, et al: Ovarian lesions in Carney complex: clinical genetics and possible predisposition to malignancy. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 4359-4366.                      | -étude prospective et rétrospective | <p>-18 femmes avec CC suivies sur une période de 35 mois en moyenne (examen clinique et échographie pelvienne) et un groupe contrôle de 11 femmes</p> <p>-2/18 tumeurs ovariennes opérées et recherche génétique montrant une amplification de la région 2p16</p> <p>1/11 kystes ovariens sans autres modifications</p> <p>-309 patientes avec CC dont 178 ont été incluses dans une étude rétrospective pour des tumeurs ovariennes: 4/178 tumeurs ovariennes opérées et 7/12 patientes décédées avec CC avaient des lésions ovariennes à l'autopsie</p> <p>Conclusion:</p> <p>-les tumeurs ovariennes: pas une manifestation majeure de CC, mais screening obligatoire au diagnostic de CC car risque de malignité</p> <p>-la région 2p16 plus impliquée?</p> |
| 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: 4041-4046.                                           | -revue de la littérature            | <p>-définition, description et similarités avec le syndrome McCune Albright et le syndrome Peutz-Jeghers (lentigines et tumeurs testiculaires)</p> <p>-épidémiologie: 338 patients avec CC dont 144 (43%) hommes et 184 (57%) femmes, 70% des patients des formes familiales, 12/388 pas d'origine génétique retrouvée. La transmission est autosomique dominante mais aussi non mendélienne</p> <p>-diagnostic à la naissance chez minimum 5/388 patients, 235 cas</p> <p>âge median de diagnostic 20 ans</p> <p>-les lentigines entre 20 et 40 ans</p> <p>-acromégalie entre 20 et 30 ans</p>                                                                                                                                                                 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>-le gigantisme est rare</li> <li>-les myxomes: dès jeune âge, 51 patients : 2 ou plus d'opérations pour des myxomes récurrents</li> <li>-PPNAD la manifestation endocrine la plus fréquente</li> <li>-les tumeurs testiculaires également très fréquentes</li> <li>-nodules thyroïdiens : 75% des patients</li> <li>-les schwannomes: une tumeur très rare, mais risque de malignité</li> <li>-adénomes mammaires</li> <li>-la mortalité: 57 % des décès dus aux problèmes cardiaques</li> </ul> |
| Stratakis CA, Kirschner LS (1998) Clinical and genetic analysis of primary bilateral adrenal diseases (micro- and macronodular disease) leading to Cushing syndrome. Horm Metab Res 30(6–7):456–463                                                                                       | -revue de la littérature | <ul style="list-style-type: none"> <li>-PPNAD dans la plupart de CC transmission autosomique dominante et deux loci déjà identifiés (1998) chromosomes 17 et 2</li> <li>-hyperplasie macronodulaire bilatérale : très probable transmission génétique et identification moléculaire en cours (1998)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                          |
| Stratakis CA. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-alpha regulatory subunit ( <i>PRKAR1A</i> ) in patients with the "complex of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity, and schwannomas" (Carney complex). Ann N Y Acad Sci. 2002 Jun; 968:3-21. | -revue de la littérature | <ul style="list-style-type: none"> <li>-proposition de diagnostic clinique avec des critères majeurs et mineurs</li> <li>-génétique</li> <li>-diagnostic différentiel (Peutz – Jeghers ou McCune Albright)</li> <li>-corrélation génotype-phénotype difficile à établir</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Stratakis CA. Cyclic AMP-dependent protein kinase catalytic subunit A ( <i>PRKACA</i> ): the expected, the unexpected, and what might be next. J Pathol. 2018 Mar; 244(3):257-259.                                                                                                        | -revue de la littérature | -discussion sur l'implication de région <i>PRKACA</i> dans la physiopathologie moléculaire prouvée pour l'adénome surrénalien, le cancer du sein, le cancer hépatique, les myxomes cardiaques, mais pas pour les tumeurs pituitaires/thyroides.                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Stratakis CA, Carney JA, Lin JP, Papanicolaou DA, Karl M, Kastner DL, Pras E, Chrousos GP. Carney complex, a familial multiple neoplasia and lentiginosis syndrome. Analysis of 11 kindreds and linkage to the short arm of chromosome 2. J Clin Invest. 1996 Feb 1;97(3):699-705         | -étude descriptive       | <ul style="list-style-type: none"> <li>-11 patients avec CC : analyse génétique des loci sur le chromosome 2p16 (bras court) <i>POMC</i> et <i>hMSH2</i> deux gènes exclus des gènes candidats</li> <li>-pas encore d'identification de mutation</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Stratakis C A, Carney Complex : a familial lentiginosis predisposing to a variety of tumors Rev Endocr Metab Disord 2016 Sep ;17 (3) 367-371                                                                                                                                              | -revue, avis d'expert    | <ul style="list-style-type: none"> <li>-1981 premier cas d'un jeune homme avec acromégalie, hypercortisolisme (PPNAD), décès à domicile : diagnostic d'un schwannome méastatique</li> <li>-diagnostic clinique et génétique , traitement et suivi (revue et avis d'expert)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Stratakis CA, Boikos SA. Genetics of adrenal tumors associated with Cushing syndrome: a new classification for bilateral adrenocortical hyperplasias. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2007; 3:748–757.                                                                                    | -avis d'experts          | <ul style="list-style-type: none"> <li>-belle classification des pathologies du cortex surrénal et explications des mécanismes physiopathologiques des tumeurs et des hyperplasies des surrénales</li> <li>-la majorité des lésions bénignes du cortex des surrénales semble</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                 |

|                                                                                                                                                                                                                   |                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                   |                                                   | <p>être liée à des voies aberrantes de l'AMP cyclique</p> <p>-Le cancer de la surrénale semble être expliqué par l'expression aberrante de l'IGF-2, inhibine A et protéine p53</p> <p>Classification des hyperplasies :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. macronodulaires (nodules &gt;1 cm de diamètre)</li> <li>2. micronodulaires (nodules &lt;1 cm de diamètre)</li> </ol> <p>-PPNAD et la voie de l'AMPc par une mutation dite 'inactivatrice'.</p>                                                                                                                                                      |
| Shenoy BV, Carpenter PC, Carney JA: Bilateral primary pigmented nodular adrenocortical disease. Rare cause of the Cushing syndrome. Am J Surg Pathol. 1984, 8: 335-34                                             | -étude rétrospective                              | <p>4 patients avec SC, pas de masse surrénale à l'imagerie, surrénalectomie bilatérale, pas de syndrome de Nelson (suivi 2 à 22 ans), 22 autres patients signalés avec le même tableau clinique</p> <p>À l'examen des surrénales:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-hypertrophie globale</li> <li>-petits nodules &lt;4 mm</li> <li>-pigmentation typique: noir, marron, rouge plus rarement jaune</li> <li>-atrophie corticale associée</li> <li>-microscopique: cellules larges avec cytoplasme éosinophile contenant de la lipofuscine</li> </ul> <p>On suggère de dénommer cette nouvelle entité: PPNAD</p> |
| Spaniol A, Mulla BM, Daily JG, Ennen CS. Carney complex: a rare cause of Cushing syndrome in pregnancy. Obstet Gynecol. 2014 Aug; 124(2 Pt 2 Suppl 1):426-428.                                                    | -rapport de cas                                   | -diagnostic d'hypercortisolisme et complexe de Carney chez une femme enceinte de 24 ans, primipare, à partir de 18 SA, traitement par métyrapone, accouchement à 26 SA par césarienne pour HTA mal contrôlée.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Staudt G, Camann W. Successful pregnancy and delivery in a patient with Carney complex: implications for anesthesiologists. A A Case Rep. 2015 Jan 1; 4(1):12-3.                                                  | -rapport de cas                                   | -considérations sur la prise en charge anesthésique autour d'un cas d'une femme enceinte de 28 ans, avec diagnostic de CC, projet de grossesse sous traitement substitutif, après surrénalectomie bilatérale, accouchement à 36 SA par voie basse, pas de complication notable                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Tasken K, Aandahl EM (2004) Localized effects of cAMP mediated by distinct routes of protein kinase A. Physiol Rev 84(1):137–167                                                                                  | -revue de la littérature                          | -la voie de la régulation intra-extracellulaire par l'intermédiaire de l'AMPc et la kinase A, la voie la plus commune de la régulation cellulaire                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Tsilou ET, Chan CC, Sandrini F et al (2004) Eyelid myxoma in Carney complex without <i>PRKAR1A</i> allelic loss. Am J Med Genet 130A(4):395–397                                                                   | -étude génétique, histologique<br>-rapport de cas | <p>-étude d'une lésion oculaire type myxome chez un patient avec CC</p> <p>-haploinsuffisance seule responsable de la tumorigénèse (car pas de perte de hétérozygotie au niveau de la mutation <i>PRKRA1A</i>)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Tirosh A, Auerbach A, Bonella B, Zavras PD, Belyavskaya E, Lyssikatos C, Meir K, Weiss R, Daum H, Lodish MB, Gillis D, Stratakis CA. Failure to Thrive in the Context of Carney Complex. Horm Res Paediatr. 2018; | -étude rétrospective                              | <p>-11 patients avec CC et retard de croissance entre 1995 et 2017</p> <p>-moyenne d'âge 6 ans</p> <p>-tous les patients ont la mutation <i>PRKRA1A</i></p> <p>8/11 au moins un parent avec CC</p> <p>-hétérogénéité clinique, association</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|                                                                                                                                                                                                                                                                          |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 89(1):38-46.                                                                                                                                                                                                                                                             |                          | avec d'autres syndromes génétiques impliquant le chromosome 17<br>-le retard de croissance chez les 11 patients, mais l'explication est : l'insuffisance d'apport (malnutrition) ou l'association avec d'autres syndromes complexes Andersen-Tawil Dubowitz, Klippel-Feil, encéphalopathie par déficit de complex III mitochondrial (maladie métabolique par déficit énergétique, maladie mitochondriale), et deux patients avec des tumeurs hépatiques                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Tirosch A, Valdés N, Stratakis CA. Genetics of micronodular adrenal hyperplasia and Carney complex. Presse Med. 2018 Jul-Aug;47(7-8 Pt 2):e127-e137. doi: 10.1016/j.lpm.2018.07.005. Epub 2018 Aug 6. PMID: 30093212.                                                    | -revue de la littérature | Synthèse des études génétiques chez les patients avec CC. Corrélations génotype-phénotype possibles :<br>-la mutation c.709-7del6 associée avec la PPNAD<br>-la mutation c491-492delTG associée à la lentiginose, les myxomes cardiaques et les tumeurs thyroïdiennes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Toledo RA, Sekiya T, Horvath A, Faucz F, Fragoso MC, Longuini VC, Lourenço DM Jr, Toledo SP, Stratakis CA. Assessing the emerging oncogene protein kinase C epsilon as a candidate gene in families with Carney complex-2. Clin Endocrinol (Oxf). 2012 Jan; 76(1):147-8. | -étude génétique         | -étude de gènes candidats pour le CC de type 2 soit des familles ayant des modifications génétiques au niveau du chromosome 2 (2p16-21) possible candidat (oncogène protéine Kinase C epsilon)<br>-on ne retrouve pas cet oncogène dans l'étude génétique présente                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Wieacker P, Stratakis CA, Horvath A, Klose S, Nickel I, Buhtz P, Muschke P. Male infertility as a component of Carney complex. Andrologia. 2007 Oct; 39(5):196-7.                                                                                                        | -rapport de cas          | Patient avec infertilité masculine ayant le diagnostic de CC<br>Patient de 41 ans d'origine asiatique avec le diagnostic d'azoospermie<br>-clinique : myxome opéré, individu taille 193.5 cm (97eme pc), poids normal, lésions cutanées pigmentées et non pigmentées au niveau du dos,<br>-acromégalie : taux élevés de GH et IGF1, mais imagerie négative. Diagnostic per-opératoire d'adénome hypophysaire (traitement chirurgical)<br>-normalisation des taux de GH et IGF-1 après chirurgie, recherche génétique (+) délétion suivante : c.220_21delCG (pARg74fsX6) du gène <i>PRKAR1A</i><br>NB : transmission héréditaire ; plus les femmes que les hommes (explication possible : l'infertilité masculine) |
| Wilkes D, McDermott DA, Basson CT. Clinical phenotypes and molecular genetic mechanisms of Carney complex. Lancet Oncol. 2005 Jul; 6(7):501-8.                                                                                                                           | -revue de la littérature | -définition, conseil génétique : transmission autosomique dominante pour les formes familiales identifiées<br>-la mutation du gène <i>PRKAR1A</i> qui est retrouvée chez 65% des patients avec CC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|                                                                                                                                                                                                                                                           |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                           |                          | -la mutation du gène <i>MYH8</i> potentiellement associée avec le CC (qui code pour la myosine périnatale ?) car des formes avec contractures musculaires décrites récemment                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Wan W, Zeng L, Jiang H, Xia Y, Xiong Y. Genetic and clinical phenotypic analysis of carney complex with external auditory canal myxoma. Front Genet. 2022 Aug 23; 13: 947305.                                                                             | -rapport de cas          | -étude d'une famille avec diagnostic de CC, frère sœur et leur maman, avec la mutation <i>PRKAR1A</i> et myxome cutané du conduit auditif externe de l'oreille x3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Vandersteen A, Turnbull J, Jan W, Simpson J, Lucas S, Anderson D, et al. Cutaneous signs are important in the diagnosis of the rare neoplasia syndrome Carney complex. Eur J Pediatr 2009; 168:1401-4.                                                    | -rapport de cas          | -garçon de 15 ans, IRM pour un accident cérébral: infarctus multiples cérébraux et thalamiques<br>Diagnostic clinique de CC :<br>-myxomes cardiaques (échocardiographie et histologie après exérèse des masses cardiaques), lentigines au niveau de la muqueuse buccale, myxomes cutanés,<br>Confirmation par la recherche génétique : <i>PRKAR1A</i><br>diagnostic de tumeur testiculaire (cellules de Sertoli) exérèse du testicule calcifié (diagnostic échographique et histologique) |
| Vroomen M, P Houthuizen, A Khamooshian, MA Soliman Hamad, AH van Straten Long-term follow-up of 82 patients after surgical excision of atrial myxomas Interact Cardiovasc Thorac Surg, 21 (2) (Aug 2015), pp. 183-188                                     | -étude rétrospective     | -série de 82 patients opérés de myxomes cardiaques (48 femmes/82), moyenne d'âge 61.3 ans<br>-clinique: dyspnée (29.3%) douleur thoracique (24.4%) palpitations (19.5%) embolie (15.9%)<br>-suivi de maximum 23 ans, pas de récurrence, 13 décès durant le suivi<br>-complications post opératoires : fibrillation atriale<br>-suivi échographique/3 ans en moyenne                                                                                                                       |
| Veugelers M, Bressan M, McDermott DA, Weremowicz S, Morton CC, Mabry CC, Lefaiivre JF, Zunamon A, Destree A, Chaudron JM, Basson CT: Mutation of perinatal myosin heavy chain associated with a Carney complex variant. N Engl J Med. 2004, 351: 460-469. | -étude génétique         | -corrélation entre la mutation du gène codant la myosine périnatale <i>MYH8</i> et le CC<br>- étude de 12 patients avec CC et/ou myxomes cardiaques, présentant de l'arthrogrypose forme néonatale: nouvelle association génotype/phénotype pour le CC?                                                                                                                                                                                                                                   |
| Veugelers M, Wilkes D, Burton K, : Comparative <i>PRKAR1A</i> genotype-phenotype analyses in humans with Carney complex and <i>prkar1a</i> haploinsufficient mice. Proc Natl Acad Sci USA 2004, 101:14222-14227                                           | -étude génétique         | 51 patients avec CC<br>32 apparentés de CC et 19 cas sporadiques :<br>-la mutation <i>PRKAR1A</i> retrouvée chez 20/32 du premier groupe et chez 13/19 du deuxième groupe. Modèle chez la souris : haploinsuffisance du gène <i>PRKAR1A</i> tumorigénèse extra cardiaque                                                                                                                                                                                                                  |
| Vezzosi D, Vignaux O, Dupin N, Bertherat J. Carney complex: Clinical and genetic 2010 update. Ann Endocrinol (Paris). 2010 Dec;71(6):486-93.                                                                                                              | -revue de la littérature | -diagnostic clinique (2001) et génétique : le gène <i>PRKAR1A</i> chez 2/3 des patients<br>-manifestations cliniques, tumeurs endocrines et non endocrines, revue des signes cliniques conduisant au diagnostic de CC                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|                                                                                                                                                                                                                                  |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                  |                 | conclusion : vue l'hétérogénéité des tableaux cliniques, avis spécialisé nécessaire auprès des centres de référence.                                                                                                                                                                                               |
| Yokoyama S, Nagao K, Higashida A, Aoki M, Yamashita S, Fukuda N, Doi T, Yamashita A, Fukahara K, Yoshimura N. Diagnosis of Carney complex following multiple recurrent cardiac myxomas. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2021 Oct 12. | -rapport de cas | -femme de 41 ans opérée de myxome cardiaque droit, 25 ans après la première opération pour un myxome atrial gauche<br>Conclusion : récurrence des tumeurs cardiaques type myxome, suivi obligatoire clinique/échographique à long terme, diagnostic de CC à la deuxième intervention                               |
| Yamada Y, Sasaki H, Tominaga T, Ishitoya H. Biatrtrial myxomas with Carney complex. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2012 Aug;20(4):476-8.                                                                                           | -rapport de cas | -femme de 20 ans avec le diagnostic d'embolie pulmonaire et deux myxomes biatrials (tumoréctomie;; confirmation à l'histologie du diagnostic des myxomes) diagnostic de CC car association des lésions cutanées pigmentées, des myxomes cutanés, et de l'acromégalie.                                              |
| Zhang CD, Pichurin PN, Bobr A, Lyden ML, Young WF, Bancos I. Cushing syndrome: uncovering Carney complex due to novel PRKAR1A mutation. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2019 Mar 21;2019                                     | -rapport de cas | -jeune femme de 20 ans suspicion de SC<br>-à l'examen lentigines cutanées, et diagnostic biochimique de SC ACTH-indépendant, scanner : pas de masse surrénalienne (PPNAD à l'histologie, après surrénalectomie bilatérale)<br>-recherche génétique : mutation de <i>PRKAR1A</i> nouveau variant <i>c.488delC/p</i> |

## Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

### Recherche documentaire

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sources consultées   | Bases de données : pubmed, orphanet<br>1309 résultats pour Carney complex et 231 pour complexe de Carney<br>Sites internet :<br><a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/about/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/about/</a> (pubmed)<br><a href="https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR">https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR</a> (orphanet)<br><a href="https://rarediseases.org/rare-diseases/carney-complex/">https://rarediseases.org/rare-diseases/carney-complex/</a><br>NORD |
| Période de recherche | 1985-2022                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Langues retenues     | Français, Anglais                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Mots clés utilisés   | Complexe de Carney, Carney complex, lentiginosis, myxomas, Associations des mots clés: myxomas carney complex , carney complex genetics, cutaneous carney complex, carney complex neonates, carney complex pediatrics.                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

## Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Bertherat J, Centre de référence des maladies rares de la surrénale (Hôpital Cochin, Paris)

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

### Rédacteurs

- Pr Jérôme Bertherat, endocrinologue, Paris
- Dr Lucas Bouys, endocrinologue, Paris
- Mme Charlotte de Bucy, psychologue, Paris
- Dr Cabanes Laure, cardiologue, Paris
- Pr Nicolas Dupin, dermatologue, Paris
- Dr Laurence Guignat, endocrinologue, Paris
- Dr Stéphanie Espiard, endocrinologue, Lille
- Dr Mona Negrea, pédiatre néonatalogue, Paris
- Pr Eric Pasmant, généticien, Paris
- Dr Patricia Vaduva, endocrinologue, Rennes

### Groupe de travail multidisciplinaire

- Dr Bertrand Baussart, neurochirurgien, Paris
- Mme Laure Chartrain Giraud, assistante sociale, Paris
- Mme Nathalie Colin, association des patients, Paris
- Pr Anthony Dohan, radiologue, Paris
- Pr Lionel Groussin Rouiller, endocrinologue, Paris
- Dr Anne Jouinot, généticienne, Paris
- Dr Jonathan Poirier, endocrinologue, Paris
- Pr Michel Polak, pédiatre endocrinologue, Paris
- Pr Gerald Raverot, endocrinologue, Lyon
- Pr Antoine Tabarin, endocrinologue, Bordeaux

### Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt.

# Références bibliographiques

## A

1. Anselmo J, Medeiros S, Carneiro V, Greene E, Levy I, Nesterova M, Lyssikatos C, Horvath A, Carney JA, Stratakis CA. A large family with Carney complex caused by the S147G PRKAR1A mutation shows a unique spectrum of disease including adrenocortical cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Feb;97(2):351-9.

2. Alleemudder A, Pillai R. A case of Carney complex presenting as acute testicular pain. *Urol Ann.* 2016 Jul-Sep;8(3):360-2.

3. Almeida MQ, Stratakis CA. Carney complex and other conditions associated with micronodular adrenal hyperplasias. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010 Dec;24(6):907-14.

## B

4. Bataille MG, Rhayem Y, Sousa SB, Libé R, Dambrun M, Chevalier C, Nigou M, Auzan C, North MO, Sa J, Gomes L, Salpea P, Horvath A, Stratakis CA, Hamzaoui N, Bertherat J, Clauser E. Systematic screening for PRKAR1A gene rearrangement in Carney complex: identification and functional characterization of a new in-frame deletion. *Eur J Endocrinol.* 2013 Nov 29;170(1):151-160.

5. Basso F, Rocchetti F, Rodriguez S, Nesterova M, Cormier F, Stratakis CA, Ragazzon B, Bertherat J, Rizk-Rabin M. Comparison of the effects of PRKAR1A and PRKAR2B depletion on signaling pathways, cell growth, and cell cycle control of adrenocortical cells. *Horm Metab Res.* 2014 Nov;46(12):883-8.

6. Bertherat J, Groussin L, Sandrini F et al (2003) 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* 63(17):5308–5319

7. Bertherat J (2006) Carney complex (CNC). *Orphanet J Rare Dis* 1:21

8. Bertherat J, Horvath A, Groussin L, Grabar S, Boikos S, Cazabat L, Libe R, René-Corail F, Stergiopoulos S, Bourdeau I, Bei T, Clauser E, Calender A, Kirschner LS, Bertagna X, Carney JA, Stratakis CA. 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 Jun;94(6):2085-91. Epub 2009 Mar 17.

9. Boikos SA, Stratakis CA. Carney complex: pathology and molecular genetics. *Neuroendocrinology.* 2006;83(3-4):189-99.

10. Bossis I, Stratakis CA: PRKAR1A: normal and abnormal functions. *Endocrinology.* 2004, 145: 5452-5458.

11. 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 Aug;88(8):3931-7.

12. Bouys L, Bertherat J. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Carney complex: clinical and genetic update 20 years after the identification of the CNC1 (PRKAR1A) gene. *Eur J Endocrinol.* 2021 Mar;184(3):R99-R109. doi:

10.1530/EJE-20-1120. PMID: 33444222.

**13.** Briassoulis G, Kuburovic V, Xekouki P, Patronas N, Keil MF, Lyssikatos C, Stajevic M, Kovacevic G, Stratakis CA. Myxomas cardiac strokes that can be prevented. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2012 Nov;21(8):914.e1-8.

**14.** Bavadiya G, Roy A, Sarkar KK, Shekhda KM, Chatterjee A, Shah C, Chakrabarty A. PRIMARY PIGMENTED NODULAR ADRENOCORTICAL DISEASE (PPNAD) PRESENTING AS CUSHING SYNDROME IN A CHILD AND REVIEW OF LITERATURE. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2020 Jul-Sep;16(3):362-365.

**15.** Burton KA, McDermott DA, Wilkes D, Poulsen MN, Nolan MA, Goldstein M, Basson CT, McKnight GS. Haploinsufficiency at the protein kinase A RI alpha gene locus leads to fertility defects in male mice and men. *Mol Endocrinol.* 2006 Oct;20(10):2504-13. doi: 10.1210/me.2006-0060. Epub 2006 May 25.

C

**16.** Carney JA, Hruska LS, Beauchamp GD, Gordon H. Dominant inheritance of the complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Mayo Clin Proc* 1986;61:165-72.

**17.** Carney JA, Headington JT, Su WP. Cutaneous myxomas. A major component of the complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Arch Dermatol* 1986;122:790-8.

**18.** Carney JA, Young WF: Primary pigmented nodular adrenocortical disease and its associated conditions. *Endocrinologist.* 1992, 2: 6-21.

**19.** Carney JA, Stratakis CA. Epithelioid blue nevus and psammomatous melanotic schwannoma: the unusual pigmented skin tumors of the Carney complex. *Semin Diagn Pathol.* 1998 Aug;15(3):216-24.

**20.** Carney JA, Ferreiro JA. The epithelioid blue nevus. A multicentric familial tumor with important associations, including cardiac myxoma and psammomatous melanotic schwannoma. *Am J Surg Pathol.* 1996 Mar;20(3):259-72.

**21.** Carney JA. Psammomatous melanotic schwannoma. A distinctive, heritable tumor with special associations, including cardiac myxoma and the Cushing syndrome. *Am J Surg Pathol.* 1990 Mar;14(3):206-22.

**22.** Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, Shenoy BV, Go VL: The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine (Baltimore).* 1985, 64: 270-283.

**23.** 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 (23): 2560-2566

**24.** Carney JA, Libé R, Bertherat J, Young WF. Primary pigmented nodular adrenocortical disease: the original 4 cases revisited after 30 years for follow-up, new investigations, and molecular genetic findings. *Am J Surg Pathol.* 2014 Sep;38(9):1266-73.

**25.** Casey M, Vaughan CJ, He J, Hatcher CJ, Winter JM, Weremowicz S, Montgomery K, Kucherlapati R, Morton CC, Basson CT: Mutations in the protein kinase A R1alpha regulatory subunit cause familial cardiac myxomas and Carney

complex. *J Clin Invest*. 2000; 106: R31-R38.

**26.** Chatzikonstantinou S, Kazis D, Giannakopoulou P, Poullos P, Pikou O, Geroukis T, Lyssikatos C, Stratakis CA, Bostanjopoulou S. Carney complex syndrome manifesting as cardioembolic stroke: a case report and review of the literature. *Int J Neurosci*. 2020 Nov 10:1-7.

**27.** Cazabat L, Ragazzon B, Groussin L, Bertherat J. PRKAR1A mutations in primary pigmented nodular adrenocortical disease. *Pituitary*. 2006;9(3):211-9. Review.

**28.** Correa R, Salpea P, Stratakis CA. Carney complex: an update. *Eur J Endocrinol*. 2015 Oct;173(4):M85-97. doi: 10.1530/EJE-15-0209. Epub 2015 Jun 30

**29.** Crocker MK, Gourgari E, Lodish M, Stratakis CA. Use of aromatase inhibitors in large cell calcifying sertoli cell tumors: effects on gynecomastia, growth velocity, and bone age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Dec;99(12):E2673-80.

## D

**30.** Di Vito A, Mignogna C, Donato G. The mysterious pathways of cardiac myxomas: a review of histogenesis, pathogenesis and pathology. *Histopathology*. 2015 Feb;66(3):321-32.

## E

**31.** Espiard S, Bertherat J. Carney complex. *Front Horm Res*. 2013;41:50-62

**32.** Espiard S, Vantyghem MC, Assié G Frequency and Incidence of Carney Complex Manifestations: A Prospective Multicenter Study With a Three-Year Follow-Up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Mar 1;105(3)

**33.** Espiard S, Drougat L, Settas N, Haydar S, Bathon K, London E, Levy I, Faucz FR, Calebiro D, Bertherat J, Li D, Levine MA, Stratakis CA. PRKACB variants in skeletal disease or adrenocortical hyperplasia: effects on protein kinase A. *Endocr Relat Cancer*. 2020 Nov;27(11):647-656.

**34.** Espiard S, Vantyghem MC, Assié G, Cardot-Bauters C, Raverot G, Brucker-Davis F, Archambeaud-Mouveroux F, Lefebvre H, Nunes ML, Tabarin A, Lienhardt A, Chabre O, Houang M, Bottineau M, Stroër S, Groussin L, Guignat L, Cabanes L, Feydy A, Bonnet F, North MO, Dupin N, Grabar S, Duboc D, Bertherat J. Frequency and Incidence of Carney Complex Manifestations: A Prospective Multicenter Study With a Three-Year Follow-Up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Mar 1;105(3)

## F

**35.** Forlino A, Vetro A, Garavelli L, Ciccone R, London E, Stratakis CA, et al. PRKACB and Carney complex. *N Engl J Med*. 2014;370(11):1065-7.

**36.** Fujimoto A, Sakakibara A, Numajiri Y, Matsuura K, Kawasaki T, Osaki A, Saeki T. Carney complex with multiple breast tumours including breast cancer: a case report. *Oxf Med Case Reports*. 2022 Jun 23;2022(6):

**37.** Fukuda N, Doi T, Yamashita A, Fukahara K, Yoshimura N. Diagnosis of Carney complex following multiple recurrent cardiac myxomas. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2021 Oct 12.

## G

**38.** Gaujoux S, Tissier F, Ragazzon B, Rebours V, Saloustros E, Perlemoine K, et al: Pancreatic ductal and acinar cell neoplasms in Carney complex: a possible new association. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1888-E1895.

39. Groussin L, Kirschner L, Vincent-Dejean C, Perlemonne K, Jullian E, Delemer B, Zacharieva S, Pignatelli D, Carney JA, Lutton JP, Bertagna X, Stratakis CA, Bertherat J: Molecular analysis of the cyclic AMP-dependent protein kinase A (PKA) regulatory subunit 1A (PRKAR1A) gene in patients with Carney complex and Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease (PPNAD) reveals novel mutations and clues for pathophysiology. *Am J Hum Genet.* 2002, 71: 1432-1442.
  40. Groussin L, Cazabat L, René-Corail F, Jullian E, Bertherat J Le complexe de Carney :du syndrome de Cushing à la génétique *Metab Horm Diab et Nutr(IX)* no2, mars/avril 2005
  41. Groussin L, Jullian E, Perlemonne K, Leheup B, Lutton JP, Bertagna X, Bertherat J: Mutations of the PRKAR1A gene in Cushing's syndrome due to sporadic primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002, 87: 4324-4329. 10.1210/jc.2002-020592.
  42. Groussin L, Horvath A, Jullian E et al (2006) A PRKAR1A mutation associated with primary pigmented nodular adrenocortical disease in 12 kindreds. *J Clin Endocrinol Metab* 91(5): 1943–1949
  43. Groussin L, Cazabat L, René-Corail F, Jullian E, Bertherat J. Adrenal pathophysiology: lessons from the Carney complex. *Horm Res.* 2005;64(3):132-9. Epub 2005 Sep 27. PMID: 16192737.
  44. Griffin KJ, Kirschner LS, Matyakhina L et al (2004) Down-regulation of regulatory subunit type 1A of protein kinase A leads to endocrine and other tumors. *Cancer Res* 64(24):8811–8815
  45. Griffin KJ, Kirschner LS, Matyakhina L et al (2004) A transgenic mouse bearing an antisense construct of regulatory subunit type 1A of protein kinase A develops endocrine and other tumours: comparison with Carney complex and other PRKAR1A induced lesions. *J Med Genet* 41(12):923–931
  46. 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 Nov;30(4):903-11.
  47. Gunther DF, Bourdeau I, Matyakhina L, Cassarino 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: 3173-3182.
- H
48. Horvath A, Mathyakhina L, Vong Q et al (2006) Serial analysis of gene expression in adrenocortical hyperplasia caused by a germline PRKAR1A mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 91(2): 584–596
  49. Halat SK, Ponsky LE, MacLennan GT. Large cell calcifying Sertoli cell tumor of testis. *J Urol.* 2007 Jun; 177(6):2338.
  50. Horvath A, Mericq V, Stratakis CA. Mutation in PDE8B, a cyclic AMP-specific phosphodiesterase in adrenal hyperplasia. *N Engl J Med.* 2008;358(7):750-2.
  51. Horvath A, Bossis I, Giatzakis C, Levine E, Weinberg F, Meoli E, Robinson-White A, Siegel J, Soni P, Groussin L, Matyakhina L, Verma S, Remmers E, Nesterova M, Carney JA, Bertherat J, Stratakis CA. Large deletions of the PRKAR1A gene in Carney complex. *Clin Cancer Res.* 2008 Jan 15;14(2):388-95.

**52.** Horvath A, Bertherat J, Groussin L, Guillaud-Bataille M, Tsang K, Cazabat L, Libé R, Remmers E, René-Corail F, Faucz FR, Clauser E, Calender A, Bertagna X, Carney JA, Stratakis CA. Mutations and polymorphisms in the gene encoding regulatory subunit type 1-alpha of protein kinase A (PRKAR1A): an update. *Hum Mutat.* 2010 Apr;31(4):369-79

I

J

**53.** Jouinot A, Bertherat J. Diseases Predisposing to Adrenocortical Malignancy (Li-Fraumeni Syndrome, Beckwith-Wiedemann Syndrome, and Carney Complex). *Exp Suppl.* 2019;111:149-169.

K

**54.** Kirschner LS, Carney JA, Pack SD, Taymans SE, Giatzakis C, Cho YS, Cho-Chung YS, Stratakis CA: Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-alpha regulatory subunit in patients with the Carney complex. *Nat Genet.* 2000, 26: 89-92.

**55.** Kamilaris CDC, Faucz FR, Voutetakis A, Stratakis CA Carney Complex *Exp Clin Endocrinol Diab* 2019 ;127 :156-164

**56.** Karegar M, Sarwate M, Kothari K, Rojekar A, Naik L. Cytologic diagnosis of unusual, large multiple cutaneous myxomas in a case of Carney complex. *J Lab Physicians.* 2018 Jul-Sep;10(3):354-356. doi: 10.4103/0974-2727.236111. PMID: 30078976; PMCID: PMC6052824.

**57.** Kaltsas G, Kanakis G, Chrousos G. Carney Complex. 2018 Jun 18. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hershman JM, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G,

Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, Morley JE, New M, Purnell J, Sahay R, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trence DL, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000

**58.** Kalelioglu I, Mert M, Has R, Kale T, Iyibozkurt C, Aral F. Carney's complex: a successful pregnancy after bilateral adrenalectomy. *Arch Med Sci.* 2012 Feb 29;8(1):175-7.

**59.** Kyrilli A, Lytrivi M, Bouquegneau MS, Demetter P, Lucidi V, Garcia C, Moreno-Reyes R, Tabarin A, Corvilain B, Driessens N. Unilateral Adrenalectomy Could Be a Valid Option for Primary Nodular Adrenal Disease: Evidence From Twins. *J Endocr Soc.* 2018 Oct 24;3(1):129-134.

L

**60.** Lowe KM, Young WF Jr, Lyssikatos C, Stratakis CA, Carney JA. Cushing Syndrome in Carney Complex: Clinical, Pathologic, and Molecular Genetic Findings in the 17 Affected Mayo Clinic Patients. *Am J Surg Pathol.* 2017 Feb;41(2):171-181

**61.** Libé R., Anelia Horvath, Delphine Vezzosi, 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 Jan;96(1):E208-14. Epub 2010 Nov 3.

**62.** Lin JN, Lai CH, Lu LF, Lin HH. Fever of unknown origin from a left atrial myxoma: an immunologic basis and cytokine association. *South Med J.* 2011 May;104(5):360-2.

**63.** Lodish MB, Stratakis CA. The differential diagnosis of familial

lentiginosis syndromes. *Fam Cancer*. 2011 Sep;10(3):481-90..

## M

**64.** Mateus C, Palangié 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 Nov;59(5):801-10.

**65.** Memon SS, Thakkar K, Patil V, Jadhav S, Lila AR, Fernandes G, Bandgar TR, Shah NS. Primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD): single centre experience. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019 Apr 24;32(4):391-397.

**66.** Morin E, Mete O, Wasserman JD, Joshua AM, Asa SL, Ezzat S. Carney complex with adrenal cortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Feb;97(2):E202-6.

**67.** Matyakhina L, Pack S, Kirschner LS, Pak E, Mannan P, Jaikumar J, Taymans SE, Sandrini F, Carney JA, Stratakis CA: Chromosome 2 (2p16) abnormalities in Carney complex tumours. *J Med Genet*. 2003, 40: 268-277.

**68.** Mendoza CE, Rosado MF, Bernal L. The role of interleukin-6 in cases of cardiac myxoma. Clinical features, immunologic abnormalities, and a possible role in recurrence. *Tex Heart Inst J*. 2001;28(1):3-7.

## P

**69.** Premkumar A, Stratakis CA, Shawker TH, Papanicolaou DA, Chrousos GP. Testicular ultrasound in Carney complex: report of three cases. *J Clin Ultrasound*. 1997 May;25(4):211-4.

**70.** Pinede L, P. Duhaut, R. Loirev Clinical presentation of left atrial cardiac myxoma. A series of 112

consecutive cases *Medicine*, 80 (2001), pp. 159-172

**71.** Pitsava G, Zhu C, Sundaram R, Mills JL, Stratakis CA. Predicting the risk of cardiac myxoma in Carney complex. *Genet Med*. 2021;23(1):80-5.

**72.** S D Pack 1, L S Kirschner, E Pak, Z Zhuang, J A Carney, C A Stratakis 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 Oct;85(10):3860-5.

## R

**73.** Rosenberg D, Groussin L, Jullian E, Perlempine K, Bertagna X, Bertherat J (2002) Role of the PKA-regulated transcription factor CREB in development and tumorigenesis of endocrine tissues. *Ann NY Acad Sci* 968:65–74

**74.** Robinson-White A, Meoli E, Stergiopoulos S et al (2006) PRKAR1A Mutations and protein kinase A interactions with other signaling pathways in the adrenal cortex. *J Clin Endocrinol Metab* 91(6):2380–2388

**75.** Robinson-White A, Hundley TR, Shiferaw M, Bertherat J, Sandrini F, Stratakis CA (2003) Protein kinase-A activity in PRKAR1A-mutant cells, and regulation of mitogen-activated protein kinases ERK1/2. *Hum Mol Genet* 12(13): 1475–1484

**76.** Ragazzon B, Cazabat L, Rizk-Rabin M, Assie G, Groussin L, Fierrard H, Perlempine K, Martinez A, Bertherat J. Inactivation of the Carney complex gene 1 (protein kinase A regulatory subunit 1A) inhibits SMAD3 expression and TGF beta-stimulated apoptosis in adrenocortical cells. *Cancer Res*. 2009 Sep 15;69(18):7278-84.

**77.** Ralser DJ, Strizek B, Kupczyk P, Stoffel-Wagner B, Altengarten J, Müller A, Woelfle J, Gembruch U, Klingmueller D, Merz WM, Paschkowiak-Christes A. Obstetric and Neonatal Outcome of Pregnancy in Carney Complex: A Case Report. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 May 8;11:296.

S

**78.** Salpea P, Stratakis CA. Carney complex and McCune Albright syndrome: an overview of clinical manifestations and human molecular genetics. *Mol Cell Endocrinol*. 2014 Apr 5;386(1-2):85-91.

**79.** Sarlis NJ, Chrousos GP, Doppman JL, Carney JA, Stratakis CA: Primary pigmented nodular adrenocortical disease: reevaluation of a patient with carney complex 27 years after unilateral adrenalectomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997, 82: 1274-1278.

**80.** Sandrini F, Kirschner LS, Bei T, Farmakidis C, Yasufuku-Takano J, Takano K, Prezant TR, Marx SJ, Farrell WE, Clayton RN, Groussin L, Bertherat J, Stratakis CA. PRKAR1A, one of the Carney complex genes, and its locus (17q22-24) are rarely altered in pituitary tumours outside the Carney complex. *J Med Genet*. 2002 Dec;39(12):e78.

**81.** Stratakis CA, Bertherat J, Carney JA: Mutation of perinatal myosin heavy chain. *N Engl J Med*. 2004, 351: 2556-2558.

**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: 585-591.

**83.** Stratakis CA, Carney JA, Lin JP, Papanicolaou DA, Karl M, Kastner DL, Pras E, Chrousos GP: Carney

complex, a familial multiple neoplasia and lentiginosis syndrome. Analysis of 11 kindreds and linkage to the short arm of chromosome 2. *J Clin Invest*. 1996, 97: 699-705.

**84.** Stratakis CA, Papageorgiou T, Premkumar A, Pack S, Kirschner LS, Taymans SE, et al: Ovarian lesions in Carney complex: clinical genetics and possible predisposition to malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4359-4366.

**85.** 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: 4041-4046.

**86.** Stratakis CA, Kirschner LS (1998) Clinical and genetic analysis of primary bilateral adrenal diseases (micro- and macronodular disease) leading to Cushing syndrome. *Horm Metab Res* 30(6-7):456-463

**87.** Stratakis CA. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-alpha regulatory subunit (PRKAR1A) in patients with the "complex of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity, and schwannomas" (Carney complex). *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Jun;968:3-21.

**88.** Stratakis CA. Cyclic AMP-dependent protein kinase catalytic subunit A (PRKACA): the expected, the unexpected, and what might be next. *J Pathol*. 2018 Mar;244(3):257-259.

**89.** Stratakis C A, Carney Complex : a familial lentiginosis predisposing to a variety of tumors *Rev Endocr Metab Disord* 2016 Sep ;17 (3) 367-371

**90.** Stratakis CA, Boikos SA. Genetics of adrenal tumors associated with Cushing's syndrome: a new classification for bilateral adrenocortical hyperplasias.

Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2007; 3:748–757.

**91.** Shenoy BV, Carpenter PC, Carney JA: Bilateral primary pigmented nodular adrenocortical disease. Rare cause of the Cushing syndrome. Am J Surg Pathol. 1984, 8: 335-344.

**92.** Spaniol A, Mulla BM, Daily JG, Ennen CS. Carney complex: a rare cause of Cushing syndrome in pregnancy. Obstet Gynecol. 2014 Aug;124(2 Pt 2 Suppl 1):426-428.

**93.** Staudt G, Camann W. Successful pregnancy and delivery in a patient with Carney complex: implications for anesthesiologists. A A Case Rep. 2015 Jan 1;4(1):12-3.

T

**94.** Tasken K, Aandahl EM (2004) Localized effects of cAMP mediated by distinct routes of protein kinase A. Physiol Rev 84(1):137–167

**95.** Tsilou ET, Chan CC, Sandrini F et al (2004) Eyelid myxoma in Carney complex without PRKAR1A allelic loss. Am J Med Genet 130A(4):395–397

**96.** Tirosh A, Auerbach A, Bonella B, Zavras PD, Belyavskaya E, Lyssikatos C, Meir K, Weiss R, Daum H, Lodish MB, Gillis D, Stratakis CA. Failure to Thrive in the Context of Carney Complex. Horm Res Paediatr. 2018;89(1):38-46.

**97.** Tirosh A, Valdés N, Stratakis CA. Genetics of micronodular adrenal hyperplasia and Carney complex. Presse Med. 2018 Jul-Aug;47(7-8 Pt 2):e127-e137. doi: 10.1016/j.lpm.2018.07.005. Epub 2018 Aug 6

**98.** Toledo RA, Sekiya T, Horvath A, Faucz F, Fragoso MC, Longuini VC, Lourenço DM Jr, Toledo SP, Stratakis

CA. Assessing the emerging oncogene protein kinase C epsilon as a candidate gene in families with Carney complex-2. Clin Endocrinol (Oxf). 2012 Jan;76(1):147-8.

**99.** Les tumeurs du coeur, <http://www.chirurgiecardiaquejacquescartier.com/les-tumeurs-du-coeur/>

W

**100.** Wieacker P, Stratakis CA, Horvath A, Klose S, Nickel I, Buhtz P, Muschke P. Male infertility as a component of Carney complex. Andrologia. 2007 Oct;39(5):196-7.

**101.** Wilkes D, McDermott DA, Basson CT. Clinical phenotypes and molecular genetic mechanisms of Carney complex. Lancet Oncol. 2005 Jul;6(7):501-8.

**102.** Wan W, Zeng L, Jiang H, Xia Y, Xiong Y. Genetic and clinical phenotypic analysis of carney complex with external auditory canal myxoma. Front Genet. 2022 Aug 23;13:947305.

V

**103.** Vincent-Dejean C, Cazabat L, Groussin L, Perlemoine K, Fumey G, Tissier F, Bertagna X, Bertherat J. Identification of a clinically homogenous subgroup of benign cortisol-secreting adrenocortical tumors characterized by alterations of the protein kinase A (PKA) subunits and high PKA activity Eur J Endocrinol. 2008 Jun;158(6):829-39.

**104.** Vandersteen A, Turnbull J, Jan W, Simpson J, Lucas S, Anderson D, et al. Cutaneous signs are important in the diagnosis of the rare neoplasia syndrome Carney complex. Eur J Pediatr 2009;168:1401-4.

**105.** Vroomen M, P Houthuizen, A Khamooshian, MA Soliman Hamad, AH van Straten Long-term follow-up

of 82 patients after surgical excision of atrial myxomas *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 21 (2) (Aug 2015), pp. 183-188

**106.** Veugelers M, Bressan M, McDermott DA, Weremowicz S, Morton CC, Mabry CC, Lefaivre JF, Zunamon A, Destree A, Chaudron JM, Basson CT: Mutation of perinatal myosin heavy chain associated with a Carney complex variant. *N Engl J Med*. 2004, 351: 460-469.

**107.** Veugelers M, Wilkes D, Burton K, McDermott DA, Song Y, Goldstein MM, La Perle K, Vaughan CJ, O'Hagan A, Bennett KR, Meyer BJ, Legius E, Karttunen M, Norio R, Kaariainen H, Lavyne M, Neau JP, Richter G, Kirali K, Farnsworth A, Stapleton K, Morelli P, Takanashi Y, Bamforth JS, Eitelberger F, Noszian I, Manfroi W, Powers J, Mochizuki Y, Imai T, Ko GT, Driscoll DA, Goldmuntz E, Edelberg JM, Collins A, Eccles D, Irvine AD, McKnight GS, Basson CT: Comparative PRKAR1A genotype-phenotype analyses in humans with Carney complex and *prkar1a* haploinsufficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004, 101:14222-14227

**108.** Vezzosi D, Vignaux O, Dupin N, Bertherat J. Carney complex: Clinical and genetic 2010 update. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2010 Dec;71(6):486-93..

## Y

**109.** Yokoyama S, Nagao K, Higashida A, Aoki M, Yamashita S, Fukuda N, Doi T, Yamashita A, Fukahara K, Yoshimura N. Diagnosis of Carney complex following multiple recurrent cardiac myxomas. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2021 Oct 12.

**110.** Yamada Y, Sasaki H, Tominaga T, Ishitoya H. Biatrial myxomas with Carney complex. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2012 Aug;20(4):476-8.

## Z

**111.** Zhang CD, Pichurin PN, Bobr A, Lyden ML, Young WF, Bancos I. Cushing syndrome: uncovering Carney complex due to novel PRKAR1A mutation. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2019 Mar 21;2019