

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

Centre de référence des maladies rares de la surrénale

2023

Sommaire

Liste des abréviations.....	3
Synthèse à destination du médecin traitant.....	4
Texte du PNDS.....	7
1 Introduction	7
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins.....	7
3 Diagnostic et évaluation initiale	8
3.1 Objectifs	8
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	8
3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic	9
3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel	10
Manifestations endocrines :	15
Tumeurs non-endocrines :	15
3.5 Evaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic	16
3.6 Recherche de contre-indications au traitement	17
3.7 Annonce du diagnostic et information du patient	18
3.8 Conseil génétique	18
3.9 Autres	20
4 Prise en charge thérapeutique	22
4.1 Objectifs	22
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	22
4.3 Prise en charge thérapeutique	23
4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)	24
4.5 Recours aux associations de patients	24
4.6 Autres	25
5 Suivi	25
5.1 Objectifs	25
5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	25
5.3 Rythme et contenu des consultations	26
5.4 Examens complémentaires	26
5.5 Autres	26
Annexe 1. Liste des participants.....	28
Annexe 2. Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients.....	29
Annexe 3.1 Les critères diagnostiques et critères supplémentaires pour le diagnostic de CC et éléments suggérant le diagnostic de CC.....	30
Annexe 3.2. Fréquence des manifestations cliniques du CC.....	31

Liste des abréviations

ACTH	Corticotrofine 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 ou Dysplasie/Hyperplasie Micronodulaire Pigmentée des Surrénales</i>
PJS	<i>Peutz-Jaegers syndrome</i> ou Syndrome Peutz-Jaegers
SA	Semaine d'aménorrhée
SC	Syndrome de Cushing
TSH	<i>Thyroid Stimulating Hormone</i> ou thyroestimuline
T4	Tétra-iodothyronine ou thyroxine libre

Synthèse à destination du médecin traitant

Le complexe de Carney (CC) est une maladie génétique rare, de type néoplasie multiple (tumeurs ou manifestations endocrines et tumeurs non-endocrines) comportant principalement des manifestations endocriniennes et cardio-cutanées et notamment un syndrome de Cushing, une lentiginose et des myxomes de différentes localisations, dont cardiaques.

Le caractère génétique peut être démontré dans plus de 80 % des cas, avec une transmission autosomique dominante.

Plus de 750 patients originaires de 400 familles non apparentées sont décrits dans la littérature. Aucune prédisposition ethnique n'a été retrouvée.

Le diagnostic est essentiellement évoqué sur les données cliniques, en particulier l'association de plusieurs manifestations pouvant s'intégrer dans la maladie ou la présence unique des manifestations assez spécifiques survenant chez l'enfant ou l'adulte jeune. Le diagnostic et la prise en charge se font dans un centre de référence ou centre de compétence maladies rares sur la base des explorations cliniques, biologiques, génétiques, d'imagerie et éventuellement histologiques.

Les critères diagnostiques ont été proposés en 1996 et révisés en 2001.

Il y a 12 critères majeurs et 2 critères supplémentaires. Le diagnostic est évoqué sur la présence d'au moins 2 critères majeurs ou un critère majeur associé à un critère supplémentaire.

Critères majeurs :

Les lésions cutanées et muqueuses:

-lentiginose péri-orificielle : petites macules pigmentées 'lentilles' avec une distribution spécifique : autour et sur les lèvres, paupières et canthus, muqueuse conjonctivale, vulvo-vaginale et pénienne.

-nævi bleus, nævi épithélioïdes multiples

Myxomes :

-myxomes cutanés et muqueux

-myxomes cardiaques

-myxomes mammaires multiples ou IRM suggérant le diagnostic d'atteinte myxoïde multiple

-ostéochondromyxomes

Manifestations endocrines :

-Syndrome de Cushing surrénalien en rapport avec une *Dysplasie/Hyperplasie Micronodulaire Pigmentée des Surrénales* (PPNAD pour *Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease*): multiples micronodules pigmentés bilatéraux de la corticosurrénale.

-Acromégalie due à un adénome hypophysaire sécrétant de la GH et/ou une hyperplasie somatotrope

-Carcinome thyroïdien différencié (vésiculaire, papillaire) souvent multifocal

-Tumeurs testiculaires sertoliennes calcifiées ou tumeurs testiculaires calcifiées à grandes cellules de Sertoli (LCCSCT ou *Large Cell Calcifying Sertoli Cell Tumor*)

Tumeurs non-endocrines :

-schwannome psammomateux mélanotique (d'aspect pigmenté)

-adénome des canaux mammaires

Critères supplémentaires :

-un cas index dans la famille

-sujet porteur d'un variant pathogène d'un des gènes de prédisposition

La génétique du CC.

Le gène *PRKAR1A* (ou gène *CNC1*) localisé en 17q22-24 est un gène de 21 kb avec 11 exons, codant la sous-unité régulatrice (R1 α) de la protéine kinase A (*PRKAR1A*), une protéine de 384 acides aminés. Des variants pathogènes perte-de-fonction (variants ponctuels ou délétions) de ce gène *PRKAR1A* sont retrouvés à l'état hétérozygote chez plus de 80% des patients avec CC.

Chez les patients avec CC sans mutation de *PRKAR1A* identifiée, la recherche d'une duplication de *PRKACA* peut être proposée pour les patients présentant une PPNAD.

La clinique : un élément utile pour évoquer le diagnostic de CC est la présence des lésions cutanées retrouvées dans plus de 70% des cas : lentiginos, nævi bleus et myxome. La distribution péri-orificielle de la lentiginose est un élément important pour le diagnostic, les petites taches pigmentées prédominant au niveau de la face, autour de la bouche, ou des yeux. Ces lésions peuvent être présentes dans les premières années de vie, mais leur nombre augmente au moment de la puberté et chez l'adulte jeune, diminuant autour de la quarantaine. Ces lésions peuvent persister et sont visibles même à des âges plus avancés. Les myxomes cutanés, qui sont des lésions bénignes, sont aussi très évocateurs, mais le diagnostic de certitude nécessite une confirmation histologique.

Le myxome cardiaque est une des manifestations majeures du CC, diagnostiqué chez plus d'un tiers des patients. Les complications du myxome cardiaque sont les accidents thrombo-emboliques (principalement cérébraux) et l'insuffisance cardiaque due à une obstruction de l'orifice valvulaire par le myxome.

Le syndrome de Cushing (SC) surrénalien en rapport avec une PPNAD est la manifestation endocrine la plus fréquente et elle est diagnostiquée chez plus de 60% des patients avec CC. Il peut être la seule manifestation chez 10 à 15 % des patients.

L'acromégalie avérée est retrouvée chez 10 à 15% des patients.

Près d'un quart des patients présentent des nodules thyroïdiens, la plupart bénins. La fréquence du cancer thyroïdien vésiculaire ou papillaire de la thyroïde est estimée entre 2 et 3% dans le CC.

Les tumeurs testiculaires sertoliennes calcifiées sont retrouvées chez plus de 40% des hommes, le plus souvent peu évolutives et relevant d'une simple surveillance. Des fibroadénomes mammaires, des kystes et des cystadénomes ovariens peuvent être observés plus fréquemment que dans la population générale.

Le schwannome psammomateux mélanotique est observé chez moins de 10% des patients, mais est très évocateur du diagnostic.

Le suivi au long cours est essentiel pour le dépistage des manifestations de la maladie afin d'en assurer une prise en charge optimale et prévenir les complications. Il se fait en collaboration avec un centre de référence ou un centre de compétence maladies rares.

Le suivi chez les enfants impubères ou en cours de puberté est au minimum annuel :

-suivi de la croissance et des stades de la puberté à l'âge pédiatrique pour dépister une prise de poids, un ralentissement de la vitesse de croissance, un retard de croissance et/ou une accélération de la maturation et de la croissance.

-recherche clinique des manifestations du CC. Echocardiographie dans la première année de vie, répétée annuellement en l'absence de diagnostic de myxome cardiaque,

éventuellement biannuelle si diagnostic et traitement chirurgical d'un myxome cardiaque. A partir de l'âge de 5 ans ou plus tôt, en fonction des données cliniques, des explorations biologiques, hormonales, et des imageries plus complètes seront réalisées.

Le suivi en période post-pubertaire et à l'âge adulte est un screening annuel pouvant être rapproché tous les 6 mois en fonction des atteintes de la maladie, en particulier chez les patients opérés d'un myxome cardiaque. Il comporte des examens biologiques, hormonaux et d'imageries pour dépister ou suivre les manifestations de la maladie. La recherche au moins annuellement du myxome cardiaque (échographie cardiaque et dans certains cas IRM cardiaque) est essentielle.

Le traitement est discuté au cas par cas en réunion multidisciplinaire dans un centre de référence ou centre de compétence maladies rares pour chaque manifestation de la maladie. Le traitement est chirurgical pour les myxomes cardiaques. Le traitement du SC lié à la PPNAD consiste le plus souvent en une surrénalectomie bilatérale. Les tumeurs testiculaires sont le plus souvent surveillées et relèvent parfois d'un traitement chirurgical. L'acromégalie peut être traitée chirurgicalement et/ou médicalement. Les tumeurs thyroïdiennes nécessitent une prise en charge chirurgicale s'il existe une suspicion de malignité après examen cytologique.

Le schwannome, si évolutif ou symptomatique, sera le plus souvent traité par la chirurgie.

Le CC est une maladie génétique et si un des parents est porteur de la mutation *PRKAR1A*, le risque de transmission chez les enfants est de 50% (transmission autosomique dominante). Un dépistage familial est donc proposé aux apparentés et un conseil génétique est nécessaire s'il existe un projet de grossesse.

Texte du PNDS

1 Introduction

Définition : **Le complexe de Carney (CC)** est une néoplasie endocrine et non endocrine multiple comportant principalement des manifestations endocriniennes et cardio-cutanées, notamment syndrome de Cushing, lentiginose et myxomes cardiaques.

Il a été décrit pour la première fois par J. Aidan Carney en 1985 comme le complexe associant « myxomes, lésions pigmentées cutanées et hyperactivité endocrine ». Il s'agit d'une maladie rare. Le caractère génétique peut être démontré dans plus de 80% des cas, avec une transmission autosomique dominante. La principale cause du CC est la présence d'un variant pathogène du gène *PRKAR1A* qui code la sous-unité régulatrice de type 1 alpha de la protéine kinase A, élément clé de la voie de signalisation de l'AMPc.

Les patients peuvent développer des lésions multiples cutanées et une variété de tumeurs endocrines et/ou non endocrines.

Les manifestations endocrines sont :

- la dysplasie/hyperplasie pigmentée micronodulaire des surrénales appelée en anglais PPNAD (*Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease*) à l'origine d'un syndrome de Cushing surrénalien.
- l'adénome hypophysaire et/ou l'hyperplasie entraînant une hypersécrétion de GH à l'origine d'une acromégalie
- tumeurs des gonades
- tumeurs de la thyroïde

Les tumeurs non-endocrines sont :

- les myxomes cardiaques
- les myxomes cutanés et des muqueuses
- les myxomes des canaux mammaires, des mamelons
- les schwannomes psammomateux mélanotiques
- les ostéochondromyxomes

La plupart des tumeurs du CC sont bénignes mais certaines lésions malignes peuvent être observées (thyroïdiennes, du sein, plus rarement pancréatiques, hépatiques, ou du système nerveux)

Incidence, prévalence

La prévalence du CC est inconnue, on cite un nombre de >750 cas publiés dans la littérature internationale.

Il n'y a pas de prédisposition ethnique retrouvée, les origines des patients étant multiples (afro-américains, Europe : caucasiens, Australie et Asie).

Il existe une légère prédominance féminine (60-65%).

L'atteinte surrénalienne est environ deux fois plus fréquente chez la femme.

Nomenclature

Le CC a aussi été décrit sous deux acronymes différents :

- NAME (*nevi, atrial myxomes, ephelides*)
- LAMB (*lentiginos, atrial myxomes, blue naevi*)

Le CC est à différencier de la triade de Carney (association de tumeurs stromales gastro intestinales, de chondromes pulmonaires et de paragangliomes).

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'un **complexe de Carney**. Il a pour but

d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint d'un **complexe de Carney (CC)**. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS 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-sante.fr).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) sera joint à la publication de ce PNDS, sur le site de l'HAS.

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

Évoquer le diagnostic de CC.

Confirmer le diagnostic de CC :

-le diagnostic positif du CC, selon les critères de diagnostic clinique proposés dans la littérature et dans ce PNDS, le conseil génétique et l'analyse génétique chez ces patients et le diagnostic différentiel selon les types de manifestations.

Évaluer la sévérité des manifestations du CC et rechercher les complications (prise en charge multidisciplinaire et en lien avec les centres de référence ou compétence maladies rares).

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le dépistage est fait par les médecins généralistes et/ou les spécialistes confrontés à un symptôme/une complication. Le dépistage peut aussi être fait dans le cadre de l'enquête familiale à partir du cas index, principalement après la mise en évidence par la consultation génétique d'une susceptibilité génétique au CC. La prise en charge ultérieure est multidisciplinaire, coordonnée par l'endocrinologue (ou le pédiatre endocrinologue) du centre de référence/compétence maladies rares de la surrenale ou en lien avec ces derniers.

Pour le dépistage :

- médecins généralistes, pédiatres,
- endocrinologues, pédiatres endocrinologues,

- médecins spécialistes confrontés à une complication révélatrice ou un signe révélateur du CC (dermatologues, cardiologues, internistes, urologues, gynécologues, neurologues, rhumatologues, orthopédistes)

-génétiiciens,

-biologistes.

Pour la confirmation du CC et la recherche de l'étiologie :

-endocrinologues, pédiatres endocrinologues, spécialistes en oncologie endocrinienne

-dermatologues,

-cardiologues,

-biologistes,

-radiologues, neuroradiologues,

-génétiiciens,

-anatomo-pathologiste

Pour l'évaluation de la sévérité du CC et la recherche des complications :

-endocrinologues, pédiatres endocrinologues, spécialistes en oncologie endocrinienne

-oncologues

-gynécologues, urologues

-biologistes,

-radiologues,

- médecins spécialisés en médecine nucléaire,

-autres médecins spécialistes : dermatologues, cardiologues, urologues, gynécologues, neurologues, rhumatologues, orthopédistes, oncologues, gastro-enterologues, psychiatres),

-médecins scolaires ou médecins du travail si nécessaire,

-paramédicaux : infirmier(ère)s, diététicien(ne)s, kinésithérapeutes,

-psychologues

-assistantes sociales.

3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

Les manifestations du CC étant nombreuses, pouvant survenir à différents âges de la vie et étant diversement associées suivant les patients, les circonstances de découverte sont multiples. La mise en évidence d'une manifestation possible du CC doit en faire rechercher les autres afin d'étayer le diagnostic. Les signes cliniques de CC peuvent apparaître au fil des années avec un pic d'incidence autour de l'âge de 20 ans. Le diagnostic est le plus souvent évoqué durant l'enfance et chez l'adulte avant l'âge de 30 ans. Une étude décrit le diagnostic chez 5 patients en période néonatale sans mentionner les circonstances/critères de diagnostic, et démontre que le CC peut se manifester dans la première année de vie. Un rapport de cas publié en 2021 mentionne le diagnostic de CC confirmé chez un patient présentant des lésions cutanées multiples (lentiginosées et naevi bleus) présentes en période néonatale.

La lentiginose de distribution péri-orificielle est très évocatrice du diagnostic et ce sur la base d'une simple inspection à l'examen clinique. Les autres lésions pigmentées cutanées sont insuffisamment spécifiques pour évoquer, en l'absence d'autre élément, le diagnostic.

Les myxomes, quel qu'en soit leur siège (cutané, mammaire, cardiaque) confirmés par l'examen histologique sont des lésions devant faire évoquer le CC. Le myxome cardiaque se révèle le plus souvent par un accident thrombo-embolique (accident vasculaire cérébral en particulier) ou, plus rarement, par une insuffisance cardiaque, et il est très évocateur de CC avant l'âge de 50 ans.

Le SC ACTH-indépendant d'origine surrénalienne en rapport avec une hyperplasie/dysplasie micronodulaire pigmentée bilatérale des surrénales (PPNAD) doit faire évoquer le diagnostic. Avant la confirmation histologique du diagnostic, l'absence de tumeur unilatérale ou de macronodule chez un patient jeune (enfant ou adulte de moins de 35 ans) présentant un SC ACTH-indépendant doit faire évoquer la PPNAD. L'acromégalie fait partie des manifestations

endocriniennes devant faire rechercher d'autres manifestations du CC, mais est moins spécifique que la PPNAD. Il en est de même du cancer différencié de la thyroïde et des tumeurs sertoliennes bilatérales calcifiées.

Enfin, certaines tumeurs rares sont très suggestives de CC et peuvent ainsi révéler la maladie mais requièrent le plus souvent une confirmation histologique : schwannome psammomateux mélanotique et ostéochondromyxomes.

3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

Le diagnostic du CC nécessite une expertise multidisciplinaire dans un centre de référence ou centre de compétence maladies rares endocriniennes. Le diagnostic repose sur l'association d'au moins deux manifestations cliniques majeures ou au minimum une manifestation clinique majeure de CC et l'association au diagnostic d'un variant pathogène hétérozygote perte-de-fonction du gène *PRKAR1A* ou un cas index dans la famille, apparenté de 1^{er} degré (parents, frères et sœurs). Les tableaux dans l'**annexe 3 (3.1, 3.2, 3.3 et 3.4)** résument les critères majeurs et supplémentaires à prendre en compte pour le diagnostic de CC et le diagnostic différentiel. En l'absence de confirmation de la prédisposition génétique à développer le CC, une expertise particulière est importante pour bien peser le poids des critères diagnostiques et de l'histoire de la maladie (en particulier l'âge d'apparition de chaque manifestation) pour poser le diagnostic et définir la conduite à tenir pour le suivi et le traitement.

Les manifestations dermatologiques

La lentiginose péri-orificielles est présente chez 50 à 70 % des patients, et est très utile pour le diagnostic de CC. Il s'agit de lésions cutanées pigmentées sans relief (lentigines, du mot latin 'lentigo' petite lentille) avec distribution spécifique péri-orificielle : lèvres, conjonctives, paupières (faces interne et externe des paupières). Le même type de lésions peut siéger au niveau des muqueuses : orales, vaginales, vulvaires et/ou conjonctivales. Elles peuvent apparaître très tôt dans la vie comme l'illustre un cas publié d'un patient chez qui le diagnostic de CC a été confirmé et qui présentait ce type de lésions cutanées en période néonatale. Même si les lésions pigmentées cutanées peuvent parfois être présentes dès la naissance, le plus souvent elles prennent leur forme et leur topographie caractéristiques à la période péripubertaire. Il y a une diminution des lésions après la quarantaine, mais elles peuvent se voir même après l'âge de 80 ans. L'étude des photographies antérieures peut aider.

Les nævi s'intègrent dans le CC, mais sont moins spécifiques. Les nævi bleus sont des nævi profonds (correspondant à une prolifération mélanocytaire dermique) apparaissant bleus ou noirs, observés chez 20 à 50% des patients, alors qu'ils sont plus rares dans la population générale.

Les myxomes cutanés sont des tumeurs bénignes, apparaissant comme des papules et nodules couleur chair avec une surface opalescente et rose. Leur apparition est datée entre la naissance et la 4^{ème} décennie de vie. Les myxomes cutanés sont présents chez environ 20% des patients. Il s'agit de lésions assez spécifiques, qui à elles seules, doivent faire évoquer le diagnostic de CC, en particulier si elles sont multiples. Le diagnostic histologique est le plus souvent nécessaire pour affirmer le diagnostic chez un patient pour qui le diagnostic de CC n'est pas encore établi.

Les myxomes cardiaques

Il s'agit d'une des manifestations du CC, dont les complications peuvent être les plus sévères (embolies, arythmies, insuffisance cardiaque), mais aussi qui peuvent être

prévenues en cas de dépistage précoce. Il est probable que des morts subites CC soient liées à des myxomes non dépistés. Le myxome cardiaque survient chez environ un tiers des patients CC. Il est à noter que le dépistage des myxomes cutanés est hautement prédictif de la présence des myxomes cardiaques. On retrouve des myxomes cutanés chez 80% des patients diagnostiqués avec myxomes cardiaques. Alors que le myxome sporadique est situé habituellement dans l'oreillette gauche, les myxomes du CC peuvent siéger dans toutes les cavités cardiaques. Un même patient peut présenter plusieurs myxomes, le plus souvent de façon asynchrone. Les myxomes cardiaques du CC peuvent apparaître dès les premières années de vie et à tout âge chez l'enfant et l'adulte, l'âge médian dans une série prospective multicentrique nationale a été calculé à 29 ans, contrairement à l'âge médian cité à 50 ans dans des études plus anciennes (rétrospectives). Un suivi instauré dès le diagnostic clinique et génétique de CC permet le diagnostic échographique de myxome cardiaque, précocement, avec impact sensible sur le traitement et prévenant ainsi les complications. Le patient doit être informé de l'importance du suivi et de la nécessité de pouvoir communiquer ouvertement avec son médecin sur tout nouveau symptôme (quel qu'il soit).

Les symptômes (essoufflements ou dyspnée, palpitations, toux, malaises voire syncope surtout aux changements de position) sont le fait des tumeurs volumineuses susceptibles de s'enclaver dans les valves auriculoventriculaires.

Des signes généraux cliniques peuvent être à l'origine de la découverte d'un myxome comme: une fièvre, une perte de poids. L'auscultation cardiaque est variable selon la position du patient et peut retrouver un souffle cardiaque qui évoque en tout premier lieu une maladie de la valve mitrale.

Le plus souvent, les myxomes sont découverts dans le cadre d'un dépistage d'une famille atteinte de CC et sont asymptomatiques.

Les myxomes se présentent sous deux aspects : la forme « gélatineuse » plus à risque d'embolies artérielles et la forme « fibreuse » arrondie à l'échographie et ferme, qui, selon la taille et la localisation, peut-être à l'origine des enclavements dans l'orifice mitral. Les myxomes sont asymptomatiques dans environ la moitié des cas. La symptomatologie est représentée soit par une obstruction valvulaire fluctuante, soit par des épisodes emboliques. Il est décrit une triade symptomatique comprenant :

- des symptômes liés aux phénomènes emboliques (cérébraux, rénaux, spléniques, coronaires)

- une insuffisance cardiaque par la localisation du myxome (obstruction de la valve mitrale, effet de masse)

- des symptômes généraux : fièvre récurrente ou prolongée (sécrétion des interleukines, notamment IL-6), perte de poids, émaciation, fatigabilité, asthénie, malaise.

Chez les patients CC non encore diagnostiqués, les découvertes systématiques ou fortuites se font à l'échographie, TDM ou IRM.

La clef du diagnostic des myxomes, comme des autres tumeurs cardiaques, est l'échographie cardiaque, qui va révéler la tumeur et sa localisation. L'échocardiographie apprécie la taille, la forme, la structure, la mobilité et la zone d'insertion du pédicule de cette tumeur. L'échographie transthoracique est réalisée en première intention. L'échographie transoesophagienne peut être utile comme complément d'examen chez les patients peu échogènes, en cas de petites tumeurs, pour les différencier de reliquats embryonnaires et pour préciser la zone d'insertion de la tumeur. L'IRM cardiaque est aussi considérée comme un examen non invasif très performant pour les tumeurs cardiaques.

L'analyse histologique, après l'exérèse, d'une tumeur évocatrice d'un myxome cardiaque est justifiée et elle est essentielle pour confirmer le diagnostic en cas de CC, mais aussi en cas de myxome cardiaque tout venant (en l'absence de contexte de CC). En effet, le myxome peut alors révéler la maladie (CC), dont il est un des signes majeurs.

La plupart des myxomes sont des tumeurs uniques, le plus souvent développées au niveau de l'oreillette gauche, suivie par l'oreillette droite, mais pouvant siéger dans toutes les cavités. Les myxomes typiques sont pédiculés et appendus près de la fosse ovale, constituant des masses friables et plurilobées de 1 à 15 cm de diamètre, en moyenne de 5 à

6 cm, s'ils ne sont pas découverts plus tôt par le dépistage systématique chez un patient avec CC connu. Un quart des myxomes sont sessiles avec une large base d'implantation. La définition histologique des myxomes est assez vaste : d'une matrice mucoïde basophile afibrillaire à la présence de filaments cytoplasmiques de cellules musculaires lisses, voire des lymphocytes.

Il est à préciser deux caractéristiques des myxomes cardiaques chez les patients avec CC :
-le caractère évolutif, la croissance rapide parfois notée même en l'espace de quelques mois
-la possibilité de récidive le plus souvent sous la forme d'un nouveau myxome, plusieurs années après leur exérèse, d'où la nécessité d'un suivi rapproché dans le cadre du dépistage et après traitement.

Les myxomes d'autres localisations

Les myxomes du sein souvent bilatéraux sont retrouvés chez 20% des femmes après la puberté.

L'examen physique retrouve des nodules diffus, sans masse prédominante. Les patients sont généralement asymptomatiques, mais des mastodynies peuvent survenir chez les femmes. L'IRM est l'examen d'imagerie le plus sensible, le nombre de lésions myxoïdes décrites étant significativement supérieur à celles décrites par l'échographie ou la mammographie.

Les myxomes du mamelon se retrouvent chez les femmes et chez les hommes également, à tous les âges.

Autres sites possibles pour les myxomes: **oropharynx** (langue, palais, pharynx), **conduit auditif externe ou l'oreille externe**, et **le tractus génital chez les femmes** (utérus, col, vagin), **la muqueuse pénienne chez l'homme**.

Les tumeurs endocrines

Syndrome de Cushing en rapport avec une PPNAD (*Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease*) ou hyperplasie micronodulaire pigmentée bilatérale des surrénales. La PPNAD a été décrite sous ce terme pour la première fois en 1984 par Shenoy et al, en faisant la revue rétrospective de 4 cas d'hyperplasie des surrénales opérées.

L'aspect histologique de la PPNAD est très particulier au sein des différentes tumeurs de la corticosurrénale. Les glandes surrénales pèsent entre 5 et 9 g. Les surrénales comportent de multiples micronodules pigmentés, arrondis, infra centimétriques. Au microscope, ces micronodules, sont bien limités, mais non encapsulés. Ils sont constitués d'agrégats de grandes cellules larges, polygonales au cytoplasmes éosinophiles et granulaires. Plus rarement, les cellules sont binucléées ou avec des grands noyaux d'aspect inhabituels et la présence de rares mitoses. Entre les nodules, le cortex surrénalien est fréquemment atrophique. Le pigment lipochrome cytoplasmique est souvent présent et peut être mis en évidence par les réactions PAS, Ziehl-Neelsen, et Masson Fontana. Sur le plan immunohistochimique, les nodules sont marqués par des anticorps reconnaissant la synaptophysine, l'inhibine A, la melan A (marqueur mélanocytaire), mais négatifs pour les anticorps reconnaissant la vimentine et le CD 56.

La PPNAD est une cause rare d'hypercortisolisme ACTH-indépendant. Il s'agit de la manifestation endocrine la plus fréquente dans le cadre du CC, présente chez environ 60% des patients. Il existe une prédominance féminine (sexe ratio 3 :1). Elle peut être la seule manifestation chez 10 à 15 % des patients. Parmi les patients porteurs d'une mutation du gène *PRKAR1A*, le SC ayant comme étiologie la PPNAD est retrouvé chez 70% des femmes avant l'âge de 45 ans.

L'hypercortisolisme est en général d'apparition insidieuse et il est parfois cyclique ou intermittent, au moins initialement. Pour le tableau clinique de l'hypercortisolisme et ses

particularités chez l'enfant (diagnostic et circonstances de découverte) il faut se référer au PNDS Syndrome de Cushing.

La PPNAD se manifeste dans une minorité des cas avant l'âge de 3 ans (les plus jeunes cas étant rapportés: à l'âge de 18 mois et 3 ans), dans la grande majorité des cas entre 20 et 30 ans. L'âge médian au diagnostic -cité dans la littérature- est de 34 ans.

Les explorations hormonales pour le diagnostic de SC surrénalien (ACTH-indépendant) sont détaillées dans le PNDS Syndrome de Cushing, seules les grandes lignes ou les spécificités sont décrites ici. Pour le diagnostic de SC, les explorations reposent sur le dosage du cortisol libre urinaire sur 24h (CLU des 24h), du cortisol salivaire vespéral et/ou de la cortisolémie vespérale, ainsi que sur le test de freinage minute (dosage de la cortisolémie à 8h, après la prise de 1 mg de dexaméthasone la veille, entre 23h et minuit). Il est utile de recourir au cycle nyctéméral du cortisol sanguin et/ou salivaire (dosage du cortisol toutes les 4 heures pendant 24 heures). Le dosage de l'ACTH de base et dans certains cas lors d'un test au CRH permettent d'affirmer le caractère ACTH-indépendant de l'hypercortisolisme.

Une spécificité de la PPNAD est la réponse paradoxale au test de Liddle - décrite dans une étude de 1999 (Stratakis, et al, 1999). Le test de Liddle repose sur le dosage du CLU des 24h pendant 6 jours consécutifs : 2 jours à l'état basal puis 2 jours sous 2 mg/jour de dexaméthasone et enfin 2 jours sous 8 mg/jour de dexaméthasone

Il peut exister un profil spécifique de réponse à la dexaméthasone pour les patients avec PPNAD. Le CLU des 24h -chez les patients avec PPNAD- comparativement aux autres étiologies de SC surrénalien, augmente paradoxalement d'au moins 50% au 6eme jour du test de Liddle, non retrouvée dans les autres causes de SC ACTH-indépendant, sauf dans de rares cas d'adénomes surrénaliens unilatéraux. Cette caractéristique permet de distinguer entre les patients avec SC en rapport avec une PPNAD (avec ou sans CC) et les autres patients avec SC surrénalien d'autres causes. Cette réponse semble spécifique, mais peu sensible, moins de 50% des patients présentent cette réponse paradoxale.

Une augmentation de plus de 100% était, en revanche, exclusivement retrouvée chez certains patients atteints de PPNAD.

Le scanner (ou IRM) des surrénales à la recherche d'une hyperplasie nodulaire des surrénales peut retrouver un aspect micronodulaire évoquant la PPNAD lorsque des nodules multiples sont visibles, mais leur interprétation n'est pas univoque. Plus rarement, sont vus des macronodules et parfois l'aspect des surrénales peut être normal chez des patients ayant un syndrome de Cushing en rapport avec une PPNAD. La scintigraphie au nor-iodocholesterol, si elle est réalisée, objective, en général, une fixation bilatérale, malgré des taux d'ACTH circulants effondrés, et permet d'écarter une tumeur extra surrénalienne exceptionnelle, en l'absence de tumeur surrénale visible.

L'atteinte hypophysaire du CC est responsable d'une hypersécrétion de GH et plus rarement de prolactine. L'hypersécrétion de GH, patente biologiquement et associée à des manifestations d'acromégalie, est présente chez 10 à 15% des patients avec CC, selon les séries. Le gigantisme, signe clinique cité dans les cas d'hypersécrétion de GH débutant avant la fin de la puberté, est une manifestation rare. A noter que des taux augmentés de GH ou d'IGF-1 et/ou une hyperprolactinémie sont retrouvés chez beaucoup de patients asymptomatiques. Les explorations hormonales à réaliser pour le diagnostic d'acromégalie sont détaillées dans le PNDS Acromégalie, seules les grandes lignes ou les spécificités sont décrites ici. Les dosages hormonaux à pratiquer sont : la mesure de l'IGF-1, la mesure de GH avant et au cours du test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) et la mesure de la prolactine (PRL). Le diagnostic d'acromégalie repose sur un freinage insuffisant de la GH lors de l'HGPO, qui reste >0.4 ng/mL (1 mUI/L) et un taux d'IGF-1 augmenté de 20% par rapport aux valeurs normales pour l'âge, le sexe et le stade pubertaire (diagnostic en pédiatrie) et au-dessus des valeurs normales pour l'âge et le sexe chez l'adulte. On note parfois même une augmentation paradoxale de la GH sous HGPO. Une hyperprolactinémie dans le CC peut correspondre à un adénome mixte GH-PRL ou une

hyperprolactinémie de déconnexion (où la prolactinémie est très rarement supérieure à 150-200 ng/mL). Un bilan hypophysaire complet, en particulier en cas de macroadénome, évalue le retentissement fonctionnel de l'adénome sur l'antéhypophyse à la recherche d'éventuels déficits, tels le déficit **thyroïdote** (TSH, T4I, T3I), **corticotrope** (cortisolémie de base, après test au Synacthène voire test à la Métopirone ou hypoglycémie insulémique en 2^{ème} intention) ou **gonadotrope** (FSH, LH, estradiol (femme), testostérone (homme), +/- TeBG). Dans certains cas, d'autres tests dynamiques peuvent être utiles : test au TRH, test au LH-RH. L'IRM hypophysaire complète les explorations et peut révéler un micro-, ou plus rarement, un macro-adénome hypophysaire. Des aspects suggérant une hyperplasie et/ou de possibles micro-adénomes multiples sont aussi observables.

Les tumeurs testiculaires. Les tumeurs calcifiées des cellules de Sertoli sont décrites chez environ 40% des hommes, et peuvent être diagnostiquées dans la première décennie de vie. Les tumeurs sont multiples et bilatérales. La plupart sont bénignes, de très rares cas des tumeurs malignes ont été décrits.

Les signes cliniques: tuméfaction ferme à la palpation testiculaire ou testicule hétérogène peuvent être retrouvés dans les formes sévères. C'est cependant l'échographie qui les révèle dans la plupart des cas. Des signes cliniques comme une gynécomastie ont pu être observés chez des patients CC ayant développé une tumeur endocrine à partir des cellules de Leydig, qui sont beaucoup moins fréquentes que les tumeurs sertoliennes dans le CC.

Des cas de diagnostic de CC lors d'un bilan d'infertilité chez l'homme ont été décrits dans la littérature et s'expliqueraient possiblement par les tumeurs testiculaires. On a mis en évidence également une hypo/infertilité masculine chez les souris mâles invalidées pour *PRKRA1A*. Devant le diagnostic de tumeur testiculaire sertolienne calcifiée ou tumeur calcifiée à cellules larges de Sertoli, dans le cadre ou non d'un bilan d'infertilité ou d'un programme de PMA, seront recommandés : un examen clinique complet à la recherche des lésions/tumeurs cutanées, cardiaques, autres signes en faveur d'un CC, avec une consultation génétique en complément.

Les lésions ovariennes sont observées chez 8 à 14% des patientes CC. Leur nature est diverse, le plus souvent bénigne (kyste, cystadénome, tératome), mais de rares cas de cancer ovarien ont été décrits. L'échographie est un examen performant pour les mettre en évidence, éventuellement complétée par une IRM.

Les tumeurs de la thyroïde et le carcinome de la thyroïde. Plus de 25% (5 à 25%, selon les études) des patients avec CC présentent des nodules thyroïdiens multiples, correspondant à des adénomes thyroïdiens non fonctionnels. Le carcinome thyroïdien papillaire ou vésiculaire souvent multifocal est rapporté chez 2,5% à 4% des patients avec CC. L'échographie thyroïdienne permet de mettre en évidence et caractériser les nodules. L'aspect est souvent celui de multiples nodules hypoéchogènes thyroïdiens multiples. La cytoponction est un examen important pour identifier les nodules potentiellement malins. L'hyperthyroïdie sur nodules toxiques a été observée, même si peu fréquemment dans le cadre du CC, ce qui justifie le dosage de TSH, T4I et, dans certains cas, une scintigraphie thyroïdienne et une recherche d'anticorps anti-récepteur de la TSH.

Le schwannome psammomateux mélanotique est une tumeur rare, présente chez 8 à 10% des patients avec CC. On les retrouve, le plus souvent, au niveau du tractus gastro-intestinal (symptomatologie digestive peu spécifique: gêne épigastrique, douleurs, dyspepsie ou, si localisations basses, rectorragies ou une constipation sévère), et la chaîne para-spinale sympathique. Le diagnostic des schwannomes digestifs est endoscopique, les localisations para-spinales sont visualisées à l'IRM. Une évolution vers la malignité a été décrite mais reste, semble-t-il, rare.

L'ostéochondromyxome est une tumeur myxomateuse de l'os qui affecte le sinus nasal, les os longs et le rachis. Les ostéochondromyxomes avec preuve histologique, car opérés, sont rapportés chez moins de 3 à 5 % des patients. L'IRM rachidienne- réalisée pour le dépistage systématique des schwannomes- révèle cependant très souvent des lésions évocatrices d'ostéochondromyxome, mais celles-ci sont souvent non évolutives lors du suivi.

D'autres tumeurs.

En plus des myxomes mammaires, des adénomes canauxaires et carcinomes mammaires ont été décrits. Des tumeurs pancréatiques (adénocarcinomes, carcinomes à cellules acineuses, tumeurs intracanauxaires papillaires et mucineuses du pancréas) sont retrouvées chez environ 2% des patients et sont responsables de 4 à 20% des causes de décès. D'autres tumeurs rares ont été signalées : carcinomes gastriques ou coliques, adénomes ou carcinomes hépatocellulaires, corticosurrénaux, histiocytomes fibrosants rétro-péritonéaux.

Synthèse sur le diagnostic du CC

Le CC doit être suspecté/évoqué chez les sujets avec un phénotype caractéristique décrit précédemment (voir chapitre 3.4). Les critères diagnostiques ont été proposés en 1996, puis modifiés en 2001 (Stratakis, et al 2001). Le diagnostic de CC est fait en présence de deux critères majeurs ou un critère majeur associé à un critère supplémentaire. En fonction de la manifestation clinique retrouvée et ses caractéristiques, ainsi que de l'âge de survenue, la fiabilité de ce système à deux critères a des limites, et le diagnostic devra être confirmé par une équipe multidisciplinaire d'un centre de référence/compétence maladies rares de la surrénale.

Il y a 12 critères majeurs et 2 critères supplémentaires.

Critères majeurs :

Les lésions cutanées :

-les lentigines, des lésions pigmentées avec une distribution spécifique: sur et autour des lèvres, des yeux, au niveau de la muqueuse conjonctivale, vulvo-vaginale et pénienne.

-nævus bleus, nævus épithéloïdes multiples (diagnostic histologique requis)

Myxomes :

-myxomes cutanés et muqueux (diagnostic histologique requis)

-myxomes cardiaques (diagnostic histologique requis)

-myxomes mammaires multiples ou IRM suggérant le diagnostic de lésions myxoïdes multiples

-ostéochondromyxomes (diagnostic histologique requis)

Manifestations endocrines :

-la PPNAD ou une réponse paradoxale de la cortisolurie de 24 heures (CLU) à la prise de dexaméthasone durant le test de Liddle

-l'acromégalie due à la production de GH par un adénome hypophysaire et/ou une hyperplasie de cellules somatotropes,

-carcinome thyroïdien différencié

- Tumeurs testiculaires sertoliennes calcifiées ou tumeurs testiculaires calcifiées à grandes cellules de Sertoli (LCCSCT ou *Large Cell Calcifying Sertoli Cell Tumor*).

Tumeurs non-endocrines :

-schwannome psammomateux mélanotique

-adénofibrome des canaux mammaires

Critères supplémentaires :

- un cas index dans la famille
- sujet porteur d'un variant pathogène du gène *PRKAR1A*

Diagnostic différentiel

Peau

Les lentiginos sont possiblement des lésions cutanées retrouvées dans :

- les lentiginos familiales bénignes
- le syndrome de Peutz-Jeghers
- le syndrome LEOPARD
- le syndrome dissection aortique-lentiginos
- le syndrome de Noonan
- le syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba
- le syndrome *PTEN* hamartome

Les tâches café au lait

- le syndrome Mc Cune Albright
- neurofibromatose de type I
- neurofibromatose de type II
- le syndrome de Watson

Les tumeurs endocrines

- le syndrome de Cowden (tumeur thyroïde)
- le syndrome de Peutz-Jeghers (les tumeurs testiculaires)
- le syndrome Beckwith-Wiedemann (les tumeurs des surrénales)
- le syndrome Li-Fraumeni (les tumeurs des surrénales)
- la NEM1 et NEM4 (tumeurs des surrénales, adénomes hypophysaires sécrétant à GH, et schwannomes)
- la NEM2 (tumeur thyroïde)
- les schwannomes isolés familiaux
- le syndrome McCune-Albright (SC sur hyperplasie nodulaire des surrénales et nodules thyroïdiens)
- le syndrome de Gardner (tumeurs des surrénales, tumeur thyroïde)

Les myxomes

Il est à noter que le diagnostic différentiel des myxomes cardiaques, siégeant dans la plupart des cas au niveau de l'oreillette gauche, est le thrombus intracardiaque, car pour les autres tumeurs cardiaques, ainsi que pour les reliquats embryonnaires, la localisation est prédominante au niveau de l'oreillette droite.

3.5 Evaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic

La sévérité de la maladie dépend des manifestations et de leur nombre très variable d'un patient à l'autre. La situation des patients dont les manifestations sont dépistées de façon précoce grâce au suivi et bénéficiant d'un traitement avant la survenue de complications est certainement meilleure que celle des patients dont le diagnostic de CC ou d'une de ses manifestations est fait après la survenue de complications.

La première exploration d'un sujet de plus de 5 ans recherchera l'ensemble des manifestations possibles de la maladie (voir chapitre 5) et, par la suite, un suivi au moins annuel sera proposé. Pour les enfants de moins de 5 ans, la première exploration sera

clinique et associée à une échographie cardiaque, les autres examens complémentaires étant guidés par les données cliniques.

Les complications de chaque manifestation du CC diagnostiquées chez un patient donné devront faire, chez ce dernier, l'objet d'une évaluation spécifique. Compte tenu de la multiplicité des atteintes du CC, ne sont listées ici que les principales pathologies pour lesquelles l'évaluation du retentissement recourt à des explorations multiples assez systématiques. Une évaluation du retentissement du SC au niveau cardio-vasculaire, métabolique, osseux, thymique, infectieux sera réalisée selon les préconisations du PNDS Syndrome de Cushing. Le myxome cardiaque devra faire rechercher des éléments cliniques pour un accident thromboembolique et des examens complémentaires tels l'ECG, l'Holter, l'IRM cérébrale, l'échographie doppler artériel-seront discutés en fonction des situations. Une évaluation du retentissement de l'acromégalie, à la recherche des complications de la maladie (cardiovasculaires par hypertrophie myocardique décelée à l'échographie cardiaque, arthropathie des grosses articulations soit rhumatisme acromégalique avec douleurs articulaires et lombalgies de type mécanique, diabète ou intolérance au glucose, apnées du sommeil, les goitres, les polypes du côlon) sera réalisée comme indiqué dans le PNDS Acromégalie.

Le risque de malignité

La plupart des tumeurs du CC sont bénignes. Cependant le risque de cancer semble plus élevé que dans la population générale. Les types de cancers rapportés chez les patients avec CC sont :

Pour les tumeurs décrites associées au CC :

- cancer thyroïdien différencié
- le schwannome psammomateux mélanotique pour lequel de rares cas d'évolution maligne ont été décrits

Pour les tumeurs rapportées chez des patients avec CC peut-être plus fréquemment que dans la population générale mais sans preuve épidémiologique et dont l'association est donc difficile à affirmer :

- cancer colo-rectal
- cancer du sein
- cancer du foie
- cancer du pancréas
- cancer ovarien
- cancer testiculaire
- très rares carcinomes surrenaliens

Pronostic

Le diagnostic de plus en plus précoce donne la possibilité d'une surveillance rapprochée et, grâce à la mise en place d'un suivi spécialisé, l'espérance de vie tend vers des niveaux attendus dans la population générale.

Les causes de décès citées restent, en premier lieu, les complications dues aux myxomes cardiaques : accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque et arythmies post-opératoires. En dehors des accidents cardiovasculaires, le décès survient du fait de l'évolution d'une tumeur maligne et dans certains cas de par sa localisation et son volume. L'association du CC et des tumeurs malignes, rapidement évolutives, avec pronostic plus sombre, reste néanmoins difficile à affirmer.

3.6 Recherche de contre-indications au traitement

Les traitements médicaux ou chirurgicaux diffèrent en fonction de chaque manifestation et les contre-indications seront propres à chaque type de traitement et au terrain. Il est donc difficile de les lister de façon exhaustive. Leur recherche devra faire partie des éléments de discussion dans les décisions thérapeutiques à prendre en réunion de concertation multidisciplinaire auprès d'un centre de référence ou centre de compétence maladies rares.

3.7 Annonce du diagnostic et information du patient

L'information délivrée en consultation ou hospitalisation, avec un support écrit à donner au patient lors de cet entretien, doit porter sur les points suivants : notions physiopathologiques sur le CC, la génétique de la maladie, les complications éventuelles, les symptômes ou les signes d'alarme qui doivent conduire à une consultation ou une hospitalisation, les options thérapeutiques, les risques/effets secondaires des traitements et les limites des succès des traitements étiologiques, le suivi et l'évolution après traitement. Une attention particulière sera donnée à l'information sur les myxomes cardiaques et l'importance de consulter en urgence en cas de signes cliniques évocateurs cardiaques ou cérébro-vasculaires. Il est nécessaire d'expliquer l'importance de la bonne observance des traitements et de la nécessité d'un suivi régulier, au minimum annuel, à vie.

Une prise en charge psychologique peut être proposée à l'annonce du diagnostic et dans le cadre du suivi, et également se référer à l'expertise d'un psychiatre, au cas par cas.

Il faudra également préciser les précautions à prendre pour les femmes en âge de procréer : nécessité de contraception fiable sous certains traitements, informations sur les risques et les contre-indications transitoires à conduire une grossesse et à allaiter.

Une information sur le pronostic de la fertilité chez les hommes sera faite. Une recherche active d'une tumeur testiculaire sera faite selon le protocole proposé en **annexe 4**.

Dans les situations de CC pédiatrique, les informations doivent être communiquées aux deux parents et à l'enfant, en s'adaptant à son âge et à son niveau de compréhension. La surveillance doit être expliquée, ainsi que les risques au long cours.

En cas de tumeur maligne, l'annonce diagnostique et les informations communiquées doivent être, dans la mesure du possible, effectuées en présence de l'oncologue pédiatre/oncologue spécialisé.

3.8 Conseil génétique

Une analyse génétique sera proposée à tous les patients diagnostiqués avec CC ou PPNAD isolée.

Si un variant pathogène du gène *PRKR1A* est retrouvé, une analyse génétique sera également proposée à tous les apparentés de 1^{er} degré, y compris les sujets mineurs. On doit s'assurer que l'information sur les implications du diagnostic génétique aura été donnée avant la réalisation des prélèvements à visée diagnostique génétique, avec un suivi médical à organiser sans délai, selon les protocoles proposés dans ce PNDS (en particulier pour l'échographie cardiaque systématique de dépistage).

Chez les patients asymptomatiques chez qui on réalise une analyse génétique, une information sur le CC et une prise en charge psychologique peut être proposée à l'annonce du diagnostic génétique.

Le diagnostic prénatal génétique est possible si un cas index familial est documenté. Il n'existe actuellement aucune recommandation quant au diagnostic prénatal de CC. Cependant si un couple décide de demander un conseil génétique et un diagnostic génétique fœtal ou prénatal, le dossier devra être présenté en réunion multidisciplinaire auprès d'un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN).

Génétique du complexe de Carney

La principale cause génétique du complexe de Carney a été identifiée en 2000 : les variants pathogènes constitutionnels hétérozygotes perte-de-fonction du gène *PRKAR1A*, dont le locus est situé sur le bras long du chromosome 17, et qui code la sous-unité régulatrice 1α de la protéine kinase A, sont responsables d'au moins 70 à 80% des cas. A ce jour, plus de 130 mutations différentes ont été rapportées dans plus de 400 familles et la plupart d'entre elles sont privées puisque seuls quelques hotspots ont été identifiés. Environ 80% des mutations affectent les exons du gène et sont réparties sur l'ensemble de la séquence codante, à l'exception de l'exon 1 qui est non codant, et 20% des mutations affectent des sites d'épissage. Les variants tronquants (non-sens, insertions et délétions avec décalage du cadre de lecture) sont les plus fréquents et sont sujets pour la plupart au processus de dégradation des ARN messagers non-sens (*non-sense mediated decay*, NMD) : l'ARNm mutant n'est pas traduit en protéine, seul l'ARNm sauvage est traduit, aboutissant à une diminution de moitié de la quantité de protéine R1 α produite. Les mutations faux-sens sont minoritaires, elles ne sont pas sujettes à NMD et peuvent conduire à la traduction d'une protéine altérée.

La protéine R1 α est un régulateur négatif de la voie AMPc/PKA, et son inactivation entraîne une stimulation constitutive de la voie. Des mutations dans des gènes codant d'autres acteurs de la voie AMPc/PKA ont été identifiées chez quelques patients présentant un phénotype évocateur de CC :

- des duplications constitutionnelles de la région du chromosome 9 incluant le gène *PRKACA*, codant la sous-unité catalytique α de la PKA, chez 4 patients, dont 2 apparentés, porteurs d'une PPNAD isolée ;
- une triplication constitutionnelle d'une région du bras court du chromosome 1, portant le locus *PRKACB*, codant la sous-unité catalytique β de la PKA, chez une patiente présentant une acromégalie, des lentigines et des myxomes.

Ces mutations sont rares et prises ensemble expliquent vraisemblablement moins de 5% des cas, ce qui explique l'absence de recommandation pour leur étude en 1^{ère} intention.

Il est probable que *PRKAR1A* soit en fait responsable de plus de 80% des cas CC : les techniques de séquençage de nouvelle génération permettent actuellement d'identifier des mutations de *PRKAR1A*, qui n'étaient pas détectées par les anciennes méthodes, chez des patients qui étaient donc auparavant considérés comme non-mutés. Toutefois, la cause génétique n'est à ce jour pas connue pour certains patients, y compris dans des contextes familiaux.

Conseil génétique/indications d'étude génétique

L'analyse du gène *PRKAR1A* (variants ponctuels et variations du nombre de copies) doit être proposée à tous les patients cas index présentant les critères diagnostiques du CC et chez tous les apparentés au premier degré des porteurs connus d'une mutation de *PRKAR1A*. Les patients présentant une PPNAD isolée sont aussi à considérer comme des cas index, puisque certaines altérations de *PRKAR1A* sont fréquemment associées à cette seule manifestation.

Un couple dont l'un des membres a une mutation de *PRKAR1A* doit être informé que chacun de leurs enfants pourrait avoir un risque de 50% de porter la mutation parentale et la maladie (transmission autosomique dominante). L'information sur la possibilité technique d'un diagnostic préimplantatoire peut être donnée à ces couples. Le couple peut également être conseillé par le médecin référent, qui informera le couple de la possibilité d'un diagnostic prénatal, et il bénéficiera d'un suivi en consultation auprès d'un CDPDN.

Le dépistage génétique des apparentés peut être proposé avant l'âge de 2 ans, dans la mesure où les premières manifestations du CC peuvent apparaître dès la petite enfance, en particulier les myxomes cardiaques, qui sont associés à une morbi-mortalité élevée et qui ont

été décrits chez des enfants âgés de 3 à 5 ans. Pour les mineurs, l'accord des deux parents doit être obtenu pour la réalisation du test génétique.

Chez les patients avec CC sans mutation de *PRKAR1A* identifiée, la recherche de duplication de *PRKACA* est proposée, notamment pour les cas de PPNAD isolée.

Enfin, si aucune altération génétique n'a été identifiée dans ces gènes, le plan national France Médecine Génomique 2025 permet de réaliser une étude de la famille avec une approche pangénomique (séquençage du génome entier). Ceci pourrait permettre à court terme de retrouver des anomalies non identifiées avec les techniques de routine sur les gènes connus (*PRKACB*, *PDE8B* et de *PDE11A*) et, à terme dans un cadre recherche, de mettre en évidence de nouveaux gènes. Le dossier du patient concerné doit être présenté par son médecin endocrinologue en réunion de concertation pluridisciplinaire nationale dédiée, organisée par le centre de référence maladies rares de la surrénale.

3.9 Autres

CC et grossesse

Plusieurs rapports de cas de grossesse chez des patientes avec CC ont été publiés depuis la description de la maladie.

La PPNAD avec état d'hypercortisolisme, pouvant être détecté durant la grossesse, est une condition associée à une augmentation de la morbidité maternelle et fœtale. Le risque maternel inclut l'hypertension et le diabète gestationnel.

Le risque fœtal de l'hypercortisolisme diagnostiqué durant la grossesse inclut : la prématurité, le retard de croissance intra-utérin avec petit poids de naissance (hypotrophie néonatale), oligohydroamnios, voire mort fœtale in utero.

On cite dans la littérature sur le sujet, le cas d'une grossesse menée à terme et sans complication pour la maman et le nouveau-né, chez une patiente avec CC et projet de grossesse, après avoir subi une surrénalectomie bilatérale, et sous traitement substitutif.

La prise en charge anesthésique, sans complication notable, a été évoquée dans un autre rapport de cas de grossesse chez une patiente avec CC, sous traitement substitutif, après surrénalectomie bilatérale. Il existe un risque anesthésique lors de l'acromégalie en cas d'anesthésie générale : taux élevé de difficultés et échecs d'intubation.

Un troisième cas a été rapporté d'une femme enceinte, de 31 ans, traitée par Métyrapone pour hypercortisolisme ACTH-indépendant (présentant une hyperglycémie, une hypertension, une hypokaliémie) à 26 SA, avec diagnostic de CC confirmé par l'analyse génétique du gène *PRKAR1A*. Le traitement a permis la poursuite de la grossesse jusqu'à 31 SA. Aucune complication maternelle n'a été décrite. Le nouveau-né a eu une hyponatrémie à J3, révélatrice d'une insuffisance surrénalienne transitoire (passage transplacentaire de Métyrapone ?), et a nécessité un traitement substitutif pendant 15 jours. Ce type de traitement est prescrit hors AMM en cours de grossesse et doit se discuter en réunion de concertation multidisciplinaire d'un centre de référence ou centre de compétence maladies rares, l'innocuité pour le fœtus n'étant pas connue.

CC en pédiatrie

Diagnostic néonatal

Des cas de diagnostic rétrospectif de CC, par la présence de lésions cutanées spécifiques de CC (lentigines) en période néonatale, ont été cités dans les publications sur le CC.

Stratakis et al rapportent la possibilité de diagnostic néonatal de CC (on cite le cas de 5 nouveau-nés, sans préciser les conditions de diagnostic).

Bilkhu en 2021 rapporte un cas de lentiginose multiple néonatale, au moins une vingtaine de lésions (avec distribution au niveau du visage, abdomen, dos, cuisses) associée à quelques naevi bleus. Un avis dermatologique a confirmé le diagnostic de lentiginose. Un dosage de cortisol, PRL et bilan thyroïdien sont revenus normaux. Le diagnostic génétique a confirmé le diagnostic de CC (mutation du gène *PRKAR1A*).

Les conditions cliniques possiblement retrouvées en période néonatale sont :

- cas index dans la famille (diagnostic possible par l'analyse génétique)
- présence des lésions cutanées de type lentigines avec une distribution spécifique évoquant le diagnostic de CC et/ou naevi multiples bleus (avis dermatologique fortement recommandé chez les nouveau-nés présentant des lésions cutanées multiples)

L'âge au diagnostic pour le myxome cardiaque (3 à 5 ans)

Quelques publications mentionnent l'âge minimal au diagnostic pour les myxomes cardiaques entre 3 et 5 ans (rares cas), avec une incidence plus forte du diagnostic dans la troisième décennie de vie, et une prédominance de diagnostic pour le sexe féminin.

Une échocardiographie précoce (dans les premiers 6 mois de vie, voire en période néonatale si signe de cardiopathie) est recommandée pour les patients avec des signes évocateurs de CC ou en cas de dépistage génétique familial positif.

L'âge au diagnostic pour la PPNAD (18 mois et 3 ans)

Une minorité de patients aura eu le diagnostic de PPNAD dans la petite enfance, soit avant l'âge de 3 ans.

La présentation clinique de la PPNAD peut être le SC typique par le ralentissement de la vitesse de croissance et/ou le retard de croissance avec prise de poids excessive. Il existe cependant des présentations atypiques avec SC cyclique, avec donc peu ou pas de retard de croissance.

L'âge au diagnostic pour les tumeurs à cellules larges de Sertoli (2 ans)

L'âge minimal au diagnostic de ce type de tumeur est de 2 ans (petite enfance), plusieurs observations publiées rapportent des diagnostics également à l'âge de 7 ans, d'autres études citent une moyenne d'âge au diagnostic à l'adolescence (16 ans).

La symptomatologie révélatrice est la douleur ou une gêne au niveau testiculaire, conduisant à des examens cliniques et échographiques.

Les tumeurs testiculaires affectent presque la moitié des patients masculins, avec un aspect histologique de tumeur à cellules larges de Sertoli (avec la présence des calcifications).

Les cellules de Sertoli jouent un rôle dans la différenciation des spermatozoïdes et dans la sécrétion de l'hormone antimüllérienne durant la vie fœtale, causant la régression des canaux müllériens. Ce type de tumeur est rare : 1,5 % des tumeurs testiculaires, la moitié (40%) faisant partie de tableaux syndromiques. Les tumeurs sont souvent multicentriques, bilatérales, avec des microcalcifications décrites en « arbre de Noël ».

Les tumeurs peuvent rester asymptomatiques jusqu'à ce que les microcalcifications se révèlent par une augmentation du volume testiculaire, conduisant à une obstruction des tubules séminifères, expliquant ainsi les cas d'infertilité à l'âge adulte. L'échographie est un examen très sensible pour le dépistage de ces tumeurs.

Les conséquences cliniques des tumeurs testiculaires s'observent principalement dans les leydigiomes qui sont plus rares dans le CC : gynécomastie, fermeture prématurée des cartilages de croissance (avance de l'âge osseux).

L'âge au diagnostic pour le myxome du conduit auditif externe ou au niveau de l'oreille externe (petite enfance)

Une étude chinoise décrit le diagnostic de CC par la découverte d'un myxome du conduit auditif externe chez deux patients, frère et sœur, et leur maman. A l'examen clinique : des lésions cutanées de type lentigines chez la maman et le fils. L'analyse génétique confirme chez les trois patients la présence de la même mutation du gène *PRKAR1A*.

Brissoulis et al décrit également le cas d'une petite patiente de 23 mois avec un myxome cutané derrière l'oreille droite (l'aînée d'un patient avec CC).

L'âge au diagnostic pour l'ostéochondromyxome (petite enfance)

Des cas d'ostéochondromyxomes diagnostiqués entre l'âge de 2 mois et de 3 ans ont été rapportés. Une récurrence locale a été rapportée chez deux patients. Les symptômes évocateurs étaient des douleurs, la palpation d'une masse osseuse ou encore une sensation d'obstruction nasale ou une exophtalmie en cas de tumeur développée au dépend des sinus. Une publication rapporte un cas de diagnostic d'ostéochondrome chez un garçon avec un diagnostic initial -à l'âge de 6 ans- de tumeur osseuse, non étiquetée. Le diagnostic a été retardé de 3 ans.

L'ostéochondromyxome se présente comme une masse tumorale et est souvent asymptomatique. Secondairement, si croissance de la tumeur, avec envahissement des organes avoisinants, des symptômes liés à la localisation de la tumeur ou l'apparition de la douleur seront possiblement à l'origine du diagnostic.

Dans une étude multicentrique nationale a été rapporté une patiente opérée d'une tumeur à l'âge de 18 mois, tumeur qui s'est avérée être un ostéochondromyxome (diagnostic de la tumeur après l'investigation d'une tuméfaction, à l'âge de 13 mois, tumeur étiquetée initialement ostéosarcome). Le diagnostic différentiel pour ce type de tumeur, en effet, en pédiatrie, est l'ostéosarcome.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

Les objectifs du traitement du CC sont :

- l'exérèse -lorsque cela est possible- des tumeurs bénignes à risque de complications ou ayant entraîné des complications (par exemple myxomes cardiaques), des tumeurs diagnostiquées malignes ou à risque significatif de malignité selon la localisation et l'indication, selon les recommandations dans ce PNDS et dans la littérature consacrée au sujet,
- la correction de l'hypercortisolisme, de l'hypersecretion de GH et d'autres manifestations endocrines,
- la prise en charge des complications du CC.

Le ou les traitements doivent être discuté(s) dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire dans un centre de référence ou de compétence maladies rares, en fonction du diagnostic d'une ou plusieurs manifestations du CC, du retentissement ou le risque de complications, des comorbidités, etc. Le choix d'un traitement chirurgical (cardiaque, cutané, hypophysaire, thyroïdien, surrénalien, ou d'autres localisations), ou médical, est une décision basée sur l'analyse de chaque cas.

Pour des raisons de simplicité, les PNDS citent généralement les classes thérapeutiques sans détailler l'ensemble des médicaments indiqués dans la maladie concernée.

Cependant, chaque médicament n'est concerné que dans le cadre précis de son autorisation de mise sur le marché (AMM). Si pour des raisons explicites, tel n'est pas le cas, et plus généralement, pour toute prescription d'un produit hors AMM, qui s'effectue sous la seule responsabilité du prescripteur, celui-ci doit en informer spécifiquement le patient.

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

- endocrinologues, pédiatres endocrinologues
- médecins spécialistes en oncologie endocrinienne
- biologistes
- radiologues
- chirurgiens cardiaque entraînés à la prise en charge des myxomes cardiaques

- neurochirurgiens entraînés à la chirurgie transsphénoïdale
- chirurgiens entraînés à la chirurgie des surrénales
- urologues, gynécologues,
- dermatochirurgiens,
- anatomopathologistes,
- médecins généralistes/médecins spécialistes : cardiologues, dermatologues, rhumatologues, orthopédistes, neurologues, médecins spécialistes en médecine nucléaire, oncologues, gastro-entérologues, psychiatres,
- paramédicaux :diététicien(ne)s, kinésithérapeutes, infirmier(èr)es,
- psychologues
- pharmaciens des hôpitaux ou en officine
- assistant social

4.3 Prise en charge thérapeutique

Pour les patients avec CC chaque complication ou tumeur doit être traitée de façon spécifique. Il n'existe pas à ce jour de traitement général permettant de contrôler des manifestations différentes de la maladie.

Compte tenu de la rareté de la maladie, les traitements chirurgicaux devront être faits par des équipes spécialisées en lien avec des centres de référence et de compétence maladies rares.

- Myxome cardiaque : le traitement est chirurgical, par une équipe de chirurgie cardiaque entraînée. En cas de récurrence sous la forme d'un nouveau myxome, des chirurgies multiples peuvent être pratiquées sous réserve de l'état du myocarde.

- Myxomes cutanés, de localisation ORL ou mammaires : excision chirurgicale si gêne mécanique et/ou esthétique ou doute diagnostique.

- Acromégalie : la chirurgie se discute surtout si l'IRM visualise un adénome unique bien défini, c'est-à-dire bien limité et ne semblant pas invasif. Le traitement médical par analogues de la somatostatine, agoniste dopaminergique ou antagoniste du récepteur de la GH (voir PNDS Acromégalie) se discute en alternative notamment en cas d'hyperplasie hypophysaire sans adénome authentifié ou en cas d'échec ou récurrence après chirurgie. Les adénomes étant le plus souvent de petite taille à l'IRM, ils ne posent, le plus souvent, pas de problème de volume tumoral.

De plus, l'aspect de l'hypophyse en imagerie peut être hétérogène, suggérant une hyperplasie et/ou des micro-adénomes multiples.

- La PPNAD : La surrénalectomie bilatérale par voie coelioscopique est le traitement classique. La surrénalectomie unilatérale peut-être une option thérapeutique à discuter chez les patients avec PPNAD et SC de forme modérée, sans que le résultat à long terme ne soit très bien évalué à ce jour. Une fixation unilatérale ou asymétrique à la scintigraphie au nor-iodocholestérol pourrait guider cette décision. Un traitement médical par anticortisolique (voir PNDS syndrome de Cushing) pourrait être discuté, au cas par cas, si la chirurgie doit être différée. La place du traitement médical en première intention en particulier dans des formes non ou peu symptomatique découverte précocement dans le cadre du suivi peut se discuter.

- La chirurgie thyroïdienne si nodule suspect de malignité après cytoponction, suite du traitement à discuter, en fonction de l'histologie, sur les mêmes indications que les tumeurs sporadiques.

-Les tumeurs testiculaires calcifiées à grandes cellules de Sertoli ne requièrent le plus souvent qu'une simple surveillance. Si une des tumeurs est évolutive ou symptomatique: une chirurgie est indiquée.

-Le schwannome, selon la localisation et le retentissement, le traitement est chirurgical par une équipe neurochirurgicale spécialisée. L'indication chirurgicale est discutée en fonction de la localisation, de l'évolutivité radiologique et du retentissement. Les localisations para-spinales peuvent entraîner une compression radiculaire ou médullaire et leur prise en charge est alors assurée par une équipe neurochirurgicale spécialisée.

-Les ostéochondromyxomes relèvent avant tout d'une surveillance et une chirurgie se discute par une équipe orthopédique entraînée si évolution ou retentissement.

-Les patients présentant des lésions pigmentées jugées inesthétiques et à retentissement psychologique peuvent bénéficier d'un traitement esthétique dermatologique par laser thérapeutique auprès des centres de dermatologie spécialisée. L'excision des lésions cutanées est exceptionnelle : en cas de dégénérescence maligne suspectée (dans le cadre du suivi dermatologique régulier des patients présentant des lésions cutanées).

4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

Suivant les cas il peut être nécessaire d'accompagner les patients dans leur mode de vie : éducation diététique, adaptation de l'activité sportive/physique et de l'activité scolaire ou professionnelle.

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) fait partie intégrante de la prise en charge et du parcours de soin des patients porteurs d'une maladie rare comme le CC. Elle a pour but notamment de les aider à acquérir ou maintenir des compétences d'auto-soins et d'adaptation dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique, améliorer leur qualité de vie et réaliser leur projet de vie. Un programme peut être proposé à tout moment du parcours de soin du patient. Il existe différents programmes d'ETP ciblés sur les pathologies chroniques surrénaliennes ou hypophysaires au sein des centres de référence et de compétences maladies rares. Sans être focalisés de façon spécifique sur le CC, ils incluent des patients porteurs de cette pathologie rare. Il peut être également intéressant pour les proches d'y participer, mais aussi d'impliquer des associations de patients ainsi que des patients experts. Il existe également de multiples documents d'information destinés aux patients (site Firendo : www.firendo.fr internet ou format papier, site de l'association surrénale <https://www.surrenales.com>).

L'éducation thérapeutique de l'insuffisance surrénale est prioritaire en cas de surrénalectomie bilatérale ou d'utilisation d'anticortisoliques puissants. Pour les patients prenant un traitement substitutif de l'insuffisance surrénale : une carte d'urgence nominative pour le diagnostic d'insuffisance surrénale sera délivrée, ainsi qu'un protocole notifié pour la prise en charge des maladies aiguës et/ou en cas d'impossibilité d'observance du traitement substitutif ou des situations de chirurgie, anesthésie ou réanimation.

4.5 Recours aux associations de patients

Le recours aux associations de patients à la phase initiale du diagnostic comme pour le suivi au long cours de la pathologie est important à connaître. Il peut aussi être utile pour les patients en insuffisance surrénale après traitement d'une PPNAD, ou pour la prise en charge d'un adénome hypophysaire, pour apprendre à gérer ces situations au long cours, en complément des programmes d'éducation thérapeutique. L'information sur l'existence et les

coordonnées des associations est à faire, en France le site de l'association surrenale est fort utile : <https://www.surrenales.com> .

4.6 Autres

Qualité de vie

La survenue des complications du CC peut retentir sur la qualité de vie, dans ses aspects physiques, émotionnels, cognitifs, relationnels, et socio-professionnels. Le suivi régulier pour le dépistage des manifestations du CC avant qu'elles ne donnent lieu à des complications devrait permettre, par une prise en charge précoce, de limiter voire annuler le retentissement du CC sur la qualité de vie des personnes atteintes.

En ce qui concerne des demandes d'aide de prise en charge sociale de la part des patients avec CC, certaines adaptations du quotidien et notamment du poste de travail sont toutefois possibles. Ces dispositifs sont à solliciter auprès de la MDPH (reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé) et /ou auprès de l'assurance maladie (temps partiel thérapeutique) avec l'aide du service social (l'hôpital, les caisses d'assurance maladie).

Des questionnaires évaluant la qualité de vie des patients suivis dans les centres de référence maladies rares endocrines ont été élaborés et peuvent être consultés sur le site <http://www.firendo.fr/accueil-filiere-firendo>. Ces questionnaires peuvent être complétés par le patient et le médecin traitant, et peuvent accompagner les certificats à fournir pour la prise en charge sociale auprès des organismes concernés. Le lien est <http://www.firendo.fr/filiere-firendo/espace-telechargement/>.

5 Suivi

5.1 Objectifs

Le suivi clinique des patients avec CC a pour objectif le dépistage des manifestations syndromiques, endocrines et non endocrines. Le suivi diffère selon le groupe d'âge car la plupart des tumeurs endocrines deviennent symptomatiques dans la deuxième décennie de la vie.

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le suivi s'effectue par un endocrinologue au sein ou en lien avec le centre de référence ou centre de compétence maladies rares, en coordination avec le médecin traitant et les autres spécialistes

- endocrinologues, pédiatres endocrinologues
- spécialistes en oncologie endocrinienne
- médecins généralistes, pédiatres,
- autres médecins spécialistes (cardiologues, dermatologues, etc.)
- chirurgiens cardiaque (myxomes cardiaques)
- chirurgiens (surrénale), neurochirurgiens (hypophyse)
- biologistes
- radiologues et médecins de médecine nucléaire
- médecins scolaire/du travail
- paramédicaux : diététicien(ne)s, kinésithérapeutes, infirmier(e)s,
- psychologues,
- assistants sociaux

5.3 Rythme et contenu des consultations

Les patients diagnostiqués avec CC auront une exploration initiale à la recherche des différentes manifestations de la maladie, adaptée à l'âge. Ils seront ensuite suivis au long cours, au moins une fois par an.

Un suivi rapproché est conseillé à l'âge pédiatrique avec étude de la croissance : mesure poids, taille, périmètre crânien tous les 6 mois et une évaluation rapprochée du stade pubertaire.

Suivi cardiologique :

Une consultation annuelle avec la réalisation d'une échocardiographie.

Si mise en évidence d'un myxome cardiaque : suivi bi annuel (échocardiographie)

Suivi dermatologique régulier, à la demande du médecin endocrinologue référent.

Suivi endocrinologique et biologique :

-de la fonction surrénalienne et hypophysaire, selon les recommandations.

Suivi spécifique de la thyroïde et des testicules/ovaires : examen clinique, examens biologiques et échographie.

Suivi radiologique : scanner ou IRM des surrénales (dépistage de la PPNAD), IRM hypophysaire, IRM rachidienne à la recherche d'un schwannome psammomateux mélanotique.

Un tableau résume le suivi et le rythme des consultations en **annexe 4**.

5.4 Examens complémentaires

Les patients impubères bénéficient d'une échocardiographie tous les ans, voire tous les 6 mois si histoire personnelle d'excision de myxome cardiaque et ceci à partir des premiers mois de vie. Les garçons auront une échographie testiculaire précoce : 2 à 5 ans (premier cas de tumeur testiculaire à larges cellules de Sertoli décrit dans la littérature chez un garçon âgé de 2 ans).

Les patients post-pubères ou adultes bénéficieront d'une surveillance échographique cardiaque annuelle, transthoracique et éventuellement transoesophagienne et par IRM cardiaque, voire bi-annuelle pour ceux ayant eu une excision de tumeur cardiaque myxomateuse.

Les explorations pour le dépistage du SC et de l'acromégalie seront réalisées annuellement.

A ce jour la génétique permet d'identifier deux anomalies associées à la PPNAD et à la lentiginose cutanée plus qu'aux autres manifestations du CC : la duplication de *PRKACA* et la délétion **c.709[-7-2]del6** de *PRKAR1A* pour la PPNAD. En dehors du suivi surrénalien, le suivi des autres manifestations peut donc être en partie espacé, sous réserve d'un bilan initial normal, pour les patients porteurs d'une de ces deux variations génétiques pathogènes.

Une autre mutation **c.491-492delTG** a été plus fréquemment retrouvée chez les patients CC présentant le myxome cardiaque, la lentiginose et les tumeurs thyroïdiennes.

En 2018, on recensait plus de 130 mutations répertoriées du gène *PRKARA1A*.

5.5 Autres

Diagnostic prénatal/préimplantatoire

Un conseil génétique en consultation spécialisée peut être apporté aux patients en âge de procréer. Le diagnostic prénatal peut être discuté si une mutation inactivatrice du gène *PRKAR1A* est identifiée. Le test pré-implantatoire est également faisable pour les porteurs des mutations et dans le cadre du programme de PMA. Il n'y a cependant pas à ce jour de recommandations spécifiques sur le CC et l'indication du diagnostic prénatal, sera à discuter au cas par cas, prenant en compte l'historique spécifique de chaque famille. L'avis du CDPDN peut être sollicité par le médecin référent du patient avec CC (dans le cadre des

consultations de suivi au centre de référence ou centre de compétence maladies rares de la surrenale) après l'information du couple sur la transmission génétique et le pronostic de la maladie à court et à long terme et les moyens de suivi et thérapeutiques existants selon les manifestations de la maladie.

Transition de l'âge pédiatrique à l'âge adulte

La période de transition commence vers l'âge de 12-14 ans jusqu'à un an avant le transfert par l'information du patient sur les conditions du transfert et l'adaptation des consultations en vue d'une autonomisation progressive du patient (évaluation des connaissances sur la maladie avec propositions d'un questionnaire, le renforcement de l'éducation thérapeutique : prise des médicaments, démarches administratives). L'identification du médecin spécialiste adulte est une étape clé de ce processus (envoi des comptes rendus des consultations, remise du dossier complet). L'implication du médecin généraliste, selon les recommandations, est souhaitable : déclaration d'un médecin généraliste, envoi des comptes-rendus des consultations, etc.)

La période de transfert (entre 16 et 20 ans) nécessite la mise en place des modalités pratiques d'organisation des premières consultations :

-une à deux consultations communes et alternées (moins d'un an)

-la préparation de la première consultation : envoi au service adulte par l'équipe pédiatrique des éléments médicaux importants (synthèse, résultats d'examens) et d'une fiche de liaison.

Cette période se programme idéalement en période de stabilité clinique, psychologique, et sociale.

A partir du moment décidé pour la transition, l'accueil et le suivi seront organisés dans le cadre du service adulte. A la première consultation, on assure la présentation de l'équipe soignante et des locaux. Il est indispensable de mettre en confiance le patient à l'issue de chaque consultation. Le compte-rendu est envoyé au médecin généraliste et au spécialiste pédiatre. On évite une rupture de suivi, l'information du spécialiste pédiatre est nécessaire après chaque consultation, le médecin spécialiste pédiatre peut être amené à recontacter le jeune en cas de difficulté de suivi.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr. Jérôme Bertherat, Centre de référence/compétence des maladies rares des surrénales (coordonnées du CR/CC), 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 Laure Cabanes, cardiologue, Paris
- Pr Nicolas Dupin, dermatologue, Paris
- Dr Stéphanie Espiard, endocrinologue, Lille
- Dr Laurence Guignat, endocrinologue, Paris
- Dr Mona Negrea, pédiatre néonatalogue, Paris
- Pr Eric Pasmant, généticien, Paris
- Dr Patricia Vaduva, endocrinologue, Rennes
- Dr Florian Violon, anatomopathologiste, Paris

Groupe de travail multidisciplinaire

- Dr Bertrand Baussart, neurochirurgien, Paris
- Mme Laure Chartrain Giraud, assistante sociale, Paris
- Mme Nathalie Colin, Association Surrénales, Chenôve
- Pr Anthony Dohan, radiologue, Paris
- Pr Lionel Groussin Rouiller, endocrinologue, Paris
- Dr Anne Jouinot, généticienne, Paris
- Pr Michel Polak, pédiatre endocrinologue, Paris
- D^r Jonathan Poirier, endocrinologue, Paris
- P^r Gerald Raverot, endocrinologue, Lyon
- P^r Antoine Tabarin, endocrinologue, Bordeaux

Déclarations d'intérêt

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

Annexe 2. Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients

La liste des centres de référence et compétence maladies rares de la surrénale est disponible et actualisée régulièrement sur :

<https://maladiesrares-cochin-hotel-dieu.aphp.fr/surrenale>

<http://www.firendo.fr/accueil-filiere-firendo/>

Informations utiles :

<https://maladiesrares-cochin-hotel-dieu.aphp.fr/surrenale>

<http://www.firendo.fr/accueil-filiere-firendo/>

<https://www.surrenales.com>

<https://www.sfendocrino.org/cushing-infos/>

<https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=FR>

Annexe 3.1 Les critères diagnostiques et critères supplémentaires pour le diagnostic de CC et éléments suggérant le diagnostic de CC

(d'après Bouys L. et Bertherat J., *European Journal of Endocrinology*, 2021, adaptation du tableau de Stratakis et al, 2001 et 2006)

Critères diagnostiques pour le CC
Lésions cutanées pigmentées avec une distribution évocatrice (lèvres, conjonctives, muqueuse oculaire : paupières face interne et externe, muqueuse vaginale et pénienne)
Myxomes cutanés et muqueux*
Myxomes cardiaques*
Myxomes mammaires*
PPNAD
Acromégalie
Tumeurs testiculaires à cellules larges de Sertoli avec calcifications* ou calcifications bilatérales multiples à l'échographie testiculaire chez un sujet jeune
Carcinome thyroïdien* ou nodules multiples thyroïdiens hypoéchogènes chez un sujet jeune (diagnostic échographique)
Schwannomes mélanotiques*
Nævi bleus, multiples nævi bleus épithélioïdes*
Adénomes multiples des canaux mammaires*
Ostéochondromyxomes*
Critères supplémentaires
Cas index dans la famille (1er degré)
Variant pathogène du gène PRKARA1A
Signes associés possiblement avec le CC mais peu spécifique pour le diagnostic de CC
Taches de rousseur intenses (sans pigmentation et/ou distribution typique)
Nævi bleus (si multiples)
Taches café-au-lait ou autres taches de naissance
Taux d'IGF1 élevés, test anormal d'hyperglycémie provoquée par voie orale ou réponse paradoxale de la GH après le test à la TRH, en absence de l'acromégalie clinique
Cardiomyopathie
Sinus pilonidal
Historique de SC, acromégalie ou mort subite dans la famille
Lésions cutanées multiples ou autres lésions cutanées, lipomes
Polypose colique (en association avec une acromégalie)
Hyperprolactinémie (modérée ou associée à une acromégalie clinique/subclinique)
Nodule thyroïdien unique chez un sujet jeune, ou multiples chez un sujet plus âgé
Antécédent de carcinome, en particulier de la thyroïde, du colon, du pancréas, et des ovaires, autres tumeurs multiples bénignes ou malignes
*Confirmation histologique

Annexe 3.2. Fréquence des manifestations cliniques du CC

(d'après Vezzosi D., Vignaux O., Dupin N., Bertherat J., *Annales d'Endocrinologie*, 2010)

Organe/système/lésion	Lésions (type/localisation)	Fréquence (%)
Peau	Lentigines	70
	Autres nævi ou lésions cutanées	50
Myxome	Cardiaque	32
	Extracardiaque	20
Tumeur endocrine	PPNAD	60
	Acromégalie	12
	Nodules thyroïdiens	25
Tumeur des gonades	Tumeur testiculaire	41
	Kyste ovarien	14
Crête neurale	Schwannome psammomateux mélanotique	5
Sein	Adénome des canaux mammaires	20
Os	Ostéochondromyxome	<10

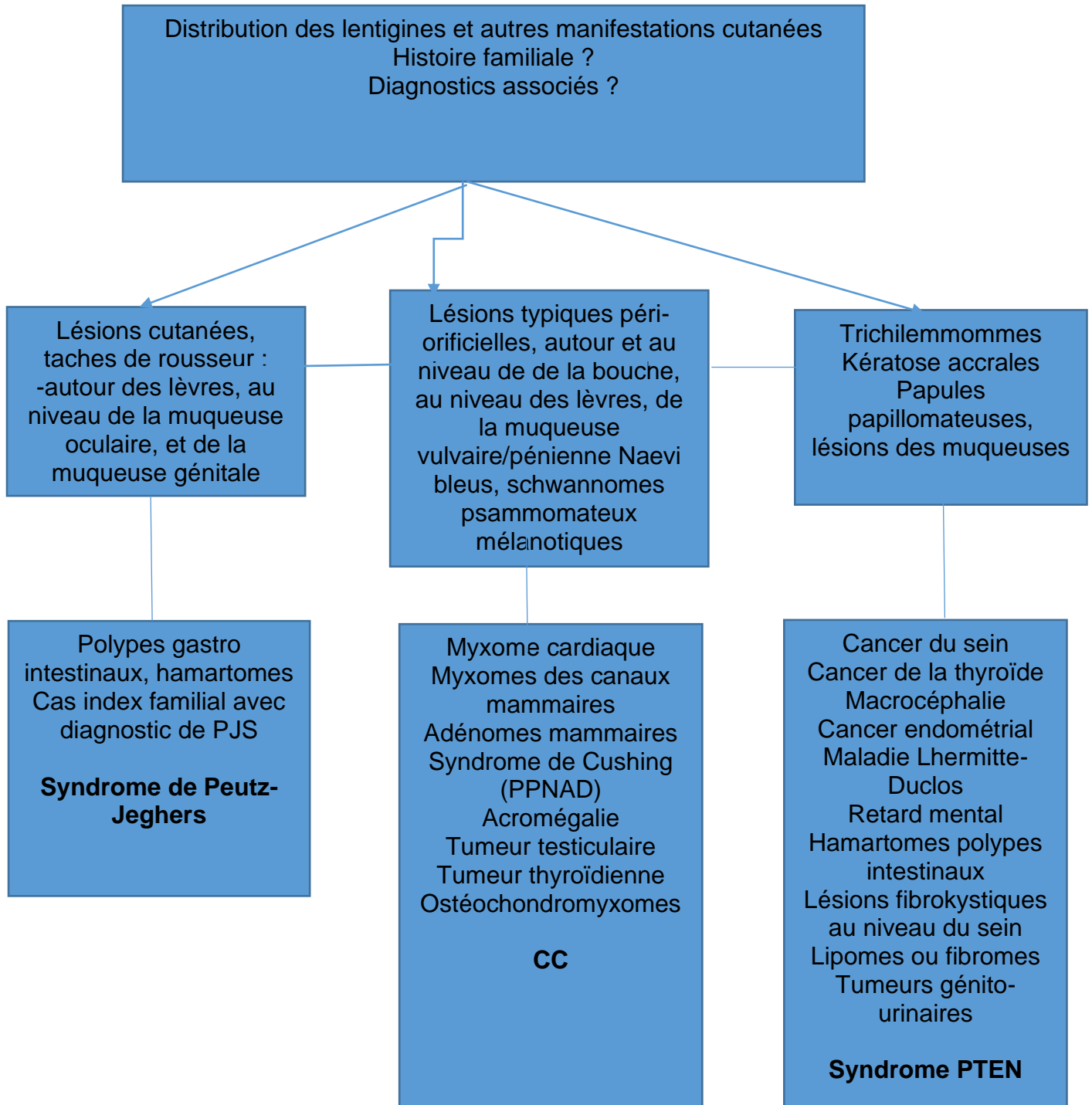
Annexe 3.3. Conditions et circonstances cliniques à prendre en considération dans le cadre du diagnostic différentiel pour le CC, selon le type de lésion, trouble, manifestation clinique

(d'après Correa R, Salpea P., Stratakis A., *European Journal of Endocrinology*, 2015)

Organe/tissu	Lésion/trouble/modification
Cœur (myxome cardiaque)	Myxomes sporadiques ou autres formes familiales Chez l'adulte : le type de tumeur cardiaque la plus fréquente Chez l'enfant : moins de 30% des tumeurs de l'enfant
Peau (lentiginos)	Lentiginose familiale Syndrome de Peutz-Jeghers, Syndrome LEOPARD, Syndrome Noonan avec lentiginose, Syndrome Bannayan-Riley-Ruvalcaba
Peau (tâches café-au-lait)	Syndrome McCune-Albright, Neurofibromatose de type 1, Neurofibromatose de type 2, Syndrome Watson
Peau (nævus bleus)	Lésions isolées
Thyroïdes (tumeurs)	Syndrome Cowden, Tumeurs thyroïdiennes sporadiques
Testicules (tumeur à cellules larges de Sertoli)	Syndrome de Peutz-Jeghers
Ovaires (tumeurs)	Syndrome de Peutz-Jeghers
Surrénales	PPNAD sporadiques Hyperplasie micronodulaire isolée
Tumeurs des surrénales	Syndrome Beckwith Wiedeman, Syndrome Li-Fraumeni, Néoplasie endocrine multiple type I (MEN1) Syndrome McCune-Albright
Hypophyse (adénome sécrétant de GH)	MEN1, MEN 4 Forme familiale isolée ou sporadique d'adénome somatotrope
Schwannomes	MEN1, Neurofibromatose de type II Schwannomatose familiale

Annexe 3.4 Diagnostic différentiel chez les patients présentant des lentigines

Algorithme diagnostique chez les patients présentant des lentigines (D'après Lodish et Stratakis, 2012, *Fam Cancer*, sept 2012)



Annexe 4 : Suivi (recommandations)

Le suivi par le pédiatre ou le médecin traitant sera réalisé selon le calendrier minimal proposé par les caisses d'assurance maladie avec les 20 examens obligatoires de la naissance à 16 ans pour les enfants dans la population générale, les recommandations pour le dépistage de CC selon les signes cliniques et l'âge, en lien avec les spécialistes

<https://www.ameli.fr/medecin/sante-prevention/enfants-et-adolescents/examens-de-suivi-medical-de-l-enfant-et-de-l-adolescent>

Le suivi spécialisé sera réalisé dans le cadre et en lien avec le centre de référence ou compétence maladies rares, selon le type de manifestation clinique et l'âge.

De la naissance à l'âge de 18 ans	Suivi pédiatrique ou médecin traitant	Evaluation	Suivi spécialisé en lien ou au sein des centres de référence ou compétence maladies rares
Naissance à 1 mois	Examen pédiatrique à J2 et J15.	Recherche signes cliniques évocateurs de cardiopathie, à la naissance (maternité) et J15 (en ville) Examen clinique soigneux à J2 et J15 lors de la consultation de pédiatrie à la recherche des lésions cutanées évocatrices de CC.	Consultation de dermatologie pédiatrique si lésions cutanées (lentigines, naevi multiples, myxomes) * Consultation de génétique clinique* Consultation de cardiologie pédiatrique (échographie cardiaque) le 1er mois si signes cliniques de cardiopathie ou diagnostic prénatal de CC
1 à 6 mois	Consultation de pédiatrie/mois	Evaluation du développement général et examen clinique (poids, taille, PC), description détaillée des lésions cutanées	
6 mois à 5 ans	Consultations de pédiatrie selon le calendrier de suivi et au moins annuellement	Evaluation du développement général et examen clinique (poids, taille, PC) description détaillée des lésions cutanées	Consultation de cardiologie pédiatrique (échographie cardiaque) **/ an Consultation pédiatre endocrinologue/ an
5 ans	Consultation de pédiatrie	Evaluation du développement général et examen clinique (poids, taille, PC) examen clinique et description détaillée des lésions cutanées, examen des testicules	Consultation de cardiologie pédiatrique (échographie cardiaque) ** Echographie testiculaire et abdomino-pelvienne/an Consultation pédiatre endocrinologue/an Bilan biologique**** : -CLU des 24 heures, cortisolémie vespérale et/ou cortisol salivaire vespéral,

			<p>dosage ACTH, test de freinage rapide,</p> <p>-dosages GH (de base et si doute : test HGPO), IGF-1, PRL,</p> <p>-TSH, T4I</p> <p>-imagerie si anomalie hormonale: TDM surrénales, IRM hypophyse</p>
6 ans à la puberté	Consultation de pédiatrie/an	<p>Evaluation du développement général et examen clinique (poids, taille, PC) examen clinique et description détaillée des lésions cutanées, examen des testicules</p>	<p>Consultation de cardiologie pédiatrique (échographie cardiaque) **</p> <p>Echographie testiculaire et abdomino-pelvienne/an</p> <p>Consultation pédiatre endocrinologue/an</p> <p>Bilan biologique**** :</p> <p>- CLU des 24 heures, cortisolémie vespérale et/ou cortisol salivaire vespéral, dosage ACTH, test de freinage rapide</p> <p>-dosages GH (test HGPO), IGF-1, PRL,</p> <p>-TSH, T4I</p> <p>-imagerie : si anomalie hormonale et à titre systématique à partir de l'âge de 10 ans puis tous les 3 à 5 ans : TDM ou IRM surrénales, IRM hypophyse</p>
Puberté à 18 ans	Consultation de pédiatrie	<p>Evaluation du développement général et examen clinique (poids, taille, PC) et stade pubertaire, examen clinique et description détaillée des lésions cutanées, examen des testicules</p>	<p>Consultation de cardiologie pédiatrique (échographie cardiaque) **</p> <p>Echographie testiculaire et abdomino-pelvienne/an</p> <p>Consultation pédiatre endocrinologue/an</p> <p>Bilan biologique**** :</p> <p>- CLU des 24 heures, cortisolémie vespérale et/ou cortisol salivaire vespéral, dosage ACTH, test de freinage rapide</p> <p>-dosages GH (et si doute test HGPO), IGF-1, PRL,</p> <p>-TSH, T4I</p> <p>-imagerie : tous les 3 à 5 ans ou si anomalie hormonale : TDM ou IRM surrénales, IRM hypophyse</p>
18 ans	Consultation de pédiatrie/médecin traitant	<p>Evaluation du développement général et examen clinique (poids, taille, PC) examen clinique et description détaillée des lésions cutanées, examen des testicules</p>	<p>Consultation de cardiologie (échographie cardiaque) **</p> <p>Echographie testiculaire et abdomino-pelvienne/an</p> <p>Consultation pédiatre endocrinologue ou endocrinologue adulte/an</p> <p>Bilan biologique**** :</p> <p>- CLU des 24 heures, cortisolémie vespérale et/ou cortisol salivaire vespéral,</p>

			<p>dosage ACTH, test de freinage rapide</p> <p>-dosages GH (de base et si doute : test HGPO), IGF-1, PRL, -TSH, T4I</p> <p>-imagerie : TDM ou IRM surrénales, IRM hypophyse, IRM du rachis à 18 ans puis tous les 2 à 3 ans</p>
<p>Transfert du dossier de suivi pédiatrique entre 16 et 18 ans, selon les recommandations et conditions décrites dans le paragraphe 'transition à l'âge adulte' (chapitre 5.5, paragraphe 2)</p>			
<p>Suivi âge adulte</p>	<p>Consultation médecin traitant/an</p>	<p>Examen clinique</p> <ul style="list-style-type: none"> -éliminer signes de SC, acromégalie, examen soigneux de la loge thyroïdienne -recherche lésions cutanées évoquant le CC -examen des testicules -examen gynécologique/an 	<p>Consultation de cardiologie (échographie cardiaque) **/ an</p> <p>Investigations/ 2 à 3 ans, soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Echographie testiculaire et abdomino-pelvienne -Echographie thyroïdienne -Echographie mammaire, mammographie en fonction de l'examen clinique et systématique après 40 ans -TDM ou IRM surrénales -IRM rachis ou IRM régionale si tuméfaction (membres, etc.) ou mammaire si dépistage à l'échographie -IRM hypophyse <p>Consultation endocrinologue/an ou à la demande du médecin traitant et bilan biologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - CLU des 24 heures, cortisolémie vespérale et/ou cortisol salivaire vespéral, dosage ACTH, test de freinage rapide -dosages GH (de base et si doute : test HGPO), IGF-1, PRL, -TSH, T4I

*le suivi spécialisé proposé le 1er mois de vie, hormis pour la cardiopathie symptomatique ou cas index de CC dans la famille, peut être programmé de 0 à 6 mois, selon les disponibilités en consultation spécialisée.

**le suivi spécialisé de cardiologie pédiatrique ou adulte est proposé tous les 6 mois si diagnostic et exérèse de myxome cardiaque.

***consultation ORL /annuelle si dépistage myxome conduit auditif externe en pédiatrie.

****bilan biologique de dépistage et imagerie à répéter régulièrement, selon l'avis et après la consultation d'endocrinologie annuelle au centre de référence/compétence maladies rares de la surrénale.

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.

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. Epub 2004 Aug. 26
- 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.
- 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.
- 16.** Bilkhu AS, Sunderesan R. Newborn infant with congenital lentiginos as a manifestation of Carney Complex. *BMJ Case Rep*. 2021 Jan 7;14(1):e239259.
- C**
- 17.** 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.
- 18.** 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.
- 19.** Carney JA, Young WF: Primary pigmented nodular adrenocortical disease and its associated conditions. *Endocrinologist*. 1992, 2: 6-21.
- 20.** 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.
- 21.** 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.

- 22.** 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.
- 23.** 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.
- 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, 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
- 26.** 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.
- 27.** 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.
- 28.** Cazabat L, Ragazzon B, Groussin L, Bertherat J. PRKAR1A mutations in primary pigmented nodular adrenocortical disease. *Pituitary.* 2006;9(3):211-9. Review.
- 29.** 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.
- 30.** 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.
- 31.** 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
- D**
- 32.** 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**
- 33.** Espiard S, Bertherat J. Carney complex. *Front Horm Res.* 2013;41:50-62
- 34.** 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.

35. 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

36. 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.

37. 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):

38 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

39. 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.

40. 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 (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.

41. Groussin L, Cazabat L, René-Corail F, Julliana E, Bertherat J Le complexe de Carney :du syndrome de Cushing à la génétique *Metab Horm Diab et Nutr(IX)* no2, mars/avril 2005

42. Groussin L, Jullian E, Perlemoine K, Leheup B, Luton 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.

43. 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

44. 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. doi:

10.1159/000088586. Epub 2005 Sep 27.

45. 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

46. 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

47. 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.

48. 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

49. Horvath A, Matyakhina 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

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. Halat SK, Ponsky LE, MacLennan GT. Large cell calcifying Sertoli cell tumor of testis. *J Urol.* 2007 Jun;177(6):2338.

52. 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.

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.

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, Trencé 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, Perlemoine K, Bertagna X, Bertherat J (2002) Role of the PKA-regulated transcription factor CREB in development and tumorigenesis of endocrine tissues. *Ann NYAcad 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, 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.

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

91. 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.

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. PMID: 30093212.

98. Toledo RA, Sekiya T, Horvath A, Fauz 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, Perlempine 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, 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.

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, 104 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

