



Síndrome de Cushing cíclico y alteraciones endocrinas en dos niños con complejo de Carney

Ana Feller¹ , Lincolns Mendoza¹ , Cynthia Ferrari² , María C. Mattone¹ , Mariana Aziz¹ , Julieta Strambach³ , Carolina Pérez Espinosa³ , Paula Flores³ , Laura Galluzzo Mutti⁴ , Pablo Ramírez² , Mariana Costanzo¹ 

RESUMEN

El complejo de Carney (CC) se caracteriza por mixomas, lesiones cutáneas pigmentadas e hiperactividad endocrina, con predisposición a tumores. Se destaca la hiperplasia adrenocortical micronodular pigmentada primaria (PPNAD por sus siglas en inglés) que se manifiesta con cuadros subclínicos, progresivos o cíclicos de síndrome de Cushing (SC) causados por hiperkortisolismo endógeno independiente de la hormona adrenocorticotrópica, y se caracteriza por un aumento paradójico del cortisol libre urinario tras una prueba de inhibición con corticoides.

Se debe sospechar PPNAD en pacientes con SC cíclico y considerar su asociación con CC. Ante fuerte sospecha clínica, se debe realizar prueba de supresión para evidenciar la respuesta paradójica característica y realizar un diagnóstico precoz que permita evitar las repercusiones a largo plazo del hiperkortisolismo.

Se describen dos pacientes con diagnóstico clínico y molecular de CC que presentaron PPNAD con patrón bioquímico característico y tratamiento con suprarrenalectomía bilateral en ambos casos.

Palabras clave: complejo de Carney; síndrome de Cushing.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10743>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2025-10743.eng>

Cómo citar: Feller A, Mendoza L, Ferrari C, Mattone MC, Aziz M, Strambach J, et al. Síndrome de Cushing cíclico y alteraciones endocrinas en dos niños con complejo de Carney. *Arch Argent Pediatr.* 2025;e202510743. Primero en Internet 21-AGO-2025.

¹ Servicio de Endocrinología; ² Servicio de Biología Molecular; ³ Servicio de Cirugía General; ⁴ Servicio de Anatomía Patológica; Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Ana Feller: endocrinologia.feller@gmail.com.

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 7-5-2025

Aceptado: 1-7-2025



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

El complejo de Carney (CC) se caracteriza por la tríada de mixomas, lesiones cutáneas pigmentadas e hiperactividad endocrina, con predisposición a tumores. Presenta herencia autosómica dominante; el 70 % son familiares.¹ Variantes inactivantes en el gen *PRKAR1A* se identifican en el 70-80 % de los casos.^{1,2}

Su diagnóstico se basa en criterios clínicos; el estudio molecular es un criterio complementario (*Tabla 1*). Entre sus manifestaciones endocrinológicas, se destaca la hiperplasia adrenocortical micronodular pigmentada primaria (PPNAD por sus siglas en inglés), presente en el 25 % de los pacientes, que se manifiesta con cuadros subclínicos, progresivos o cíclicos de síndrome de Cushing (SC) por hipercortisolismo independiente de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH).³ Esta condición se caracteriza por un aumento paradójico del cortisol libre urinario (CLU) superior al 50 % tras una prueba de inhibición con corticoides,⁴ un fenómeno que estaría dado por un aumento de la expresión de los receptores de glucocorticoides⁴ o un acoplamiento aberrante en la vía intracelular dependiente de la proteína quinasa A (PKA).⁵

Otras manifestaciones incluyen elevaciones asintomáticas de hormona de crecimiento (GH), factor de crecimiento insulinosímil tipo 1 (IGF1) o prolactina; adenomas hipofisarios, tumores testiculares de células grandes calcificadas de Sertoli (LCCSCT por sus siglas en inglés), entre otros.

Nuestro objetivo es describir dos casos con diagnóstico clínico y molecular de CC que presentaron PPNAD; analizar sus características clínicas, bioquímicas y los tratamientos instaurados; identificar alteraciones endocrinas asociadas.

CASO CLÍNICO 1

Niño de 5 años y 3 meses que consultó derivado por Dermatología por sospecha de CC. Se trataba de un nacido a término, que presentó mixomas en piel y tejido celular subcutáneo resecaados a los 2 años; con una tía materna con mixomas cardíacos y cutáneos, cáncer ovárico y uterino, con sospecha de CC.

Se encontraba eutrófico, con peso y talla normales, prepuberal, máculas hiperpigmentadas en cara y labios compatibles con lentiginosis, mixomas preauriculares y torácicos, y cicatrices de resecciones previas. Traía ecocardiograma, ecografía testicular y tiroidea sin alteraciones; y laboratorio con perfil tiroideo, cortisol y prolactina normales, sin signos clínicos de compromiso endocrino.

Fue evaluado por Genética, que solicitó panel de genes asociados a tumor hereditario, identificando una variante heterocigota clasificada como probablemente patogénica en el gen *PRKAR1A*, NM_002734.5:c.781A>T;p.(Lys261Ter). Se indicó seguimiento conforme a las recomendaciones establecidas.^{2,5}

Nueve meses después, consultó por aumento del apetito y del peso, acompañado

TABLA 1. Criterios diagnósticos del complejo de Carney. Basado en Stratakis³

CRITERIOS MAYORES	• Lentiginosis cutánea en labios, conjuntivas y mucosas. • Mixomas cutáneo-mucosos o cardíacos. • Hiperplasia adrenocortical micronodular pigmentada primaria o aumento paradójico de CLU tras dexametasona. • Acromegalia asociada a adenoma hipofisario productor de GH. • Tumor testicular de células grandes calcificadas de Sertoli o calcificaciones en ecografía testicular • Carcinoma de tiroides o múltiples nódulos hipoecoicos prepuberales. • Schwannomas melanocíticos psamomatosos. • Nevos azules. • Mixomatosis mamaria. • Múltiples adenomas mamarios ductales. • Osteocondromixoma.
CRITERIOS COMPLEMENTARIOS	• Familiar de primer grado afectado. • Mutaciones inactivantes en gen <i>PRKAR1A</i>. • Mutaciones activantes en gen <i>PRKACA</i> o <i>PRKACB</i>.

CLU: cortisol libre urinario; GH: hormona de crecimiento.

El complejo de Carney se define por 2 criterios mayores, 1 mayor + 1 familiar afectado o 1 mayor + variante confirmada.

de hiperactividad. Mantenía velocidad de crecimiento e índice de masa corporal (IMC) normales, y tensión arterial (TA) de 108/66 mmHg (pc 90: 110/70). Presentaba facies redondeada con rubicundez, ocupación de huecos supraclaviculares, aumento de grasa abdominal y vello en dorso.

Con sospecha de SC, se realizaron estudios hormonales iniciales normales, prueba de inhibición con dexametasona 1 mg sin inhibición del cortisol, y prueba con dexametasona 2 mg que evidenció un aumento paradójico del cortisol (46 %), confirmando hipercortisolismo endógeno (Tabla 2).

Dada la asociación de CC con PPNAD, se solicitó tomografía axial computada (TAC) con cortes finos de abdomen sin lesiones (Figura 1A). Evolucionó con disminución del apetito y peso, con menor rubicundez, confirmando el SC cíclico.

Se decidió realizar adrenalectomía bilateral guiada con contraste verde de indocianina. El análisis histopatológico confirmó PPNAD en ambas glándulas adrenales (Figura 1B). El paciente evolucionó favorablemente; se inició suplementación con hidrocortisona y fludrocortisona.

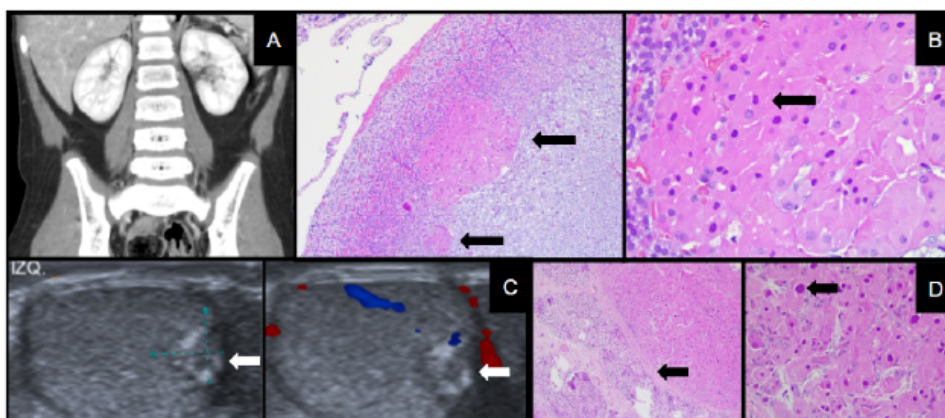
Durante el seguimiento, se detectaron calcificaciones testiculares bilaterales asociadas a lesión nodular en el testículo izquierdo (Figura 1C), con niveles normales prepuberales de hormona antimülleriana (AMH) y testosterona. Por crecimiento del nódulo se realizó biopsia que confirmó LCCSCT (Figura 1D). Presentó elevación transitoria y asintomática en los niveles de hormona de crecimiento (GH) y factor insulinosímil (IGF) 1.

Actualmente continúa con controles clínicos y ecográficos periódicos.

TABLA 2. Estudios hormonales al debut del cuadro clínico

	CASO 1	Referencia	CASO 2	Referencia
Eje adrenal				
ACTH (pg/ml)	11,3	5-46	7,5	5-46
Cortisol basal (µg/dl)	16,1	3,9-24	4,9	5-30
Cortisol en prueba de inhibición - dexametasona 1 mg (µg/dl)	8,3	<1,8	9,3	<1,8
Cortisol en prueba de inhibición - dexametasona 2 mg (µg/dl)	11,9	<1,8	21,3	<1,8
Cortisol en prueba de inhibición - dexametasona 8 mg (µg/dl)	-	-	31,1	<1,8
Cortisol salival nocturno (µg/dl)	0,14	0,14	0,39	<0,14
Sulfato de dehidroepiandrosterona (ng/ml)	<150	80-870	<150	73-991
Delta 4 androstenediona (ng/ml)	<0,4	0,05-0,45	<0,3	0,05-0,45
17OH progesterona (ng/ml)	0,54	0,33-1,2	0,54	0,33-1,2
CLU basal 1 (µg/m ²)	64	<72	8,8	<72
CLU basal 2 (µg/m ²)	70,4	<72	32,8	<72
CLU luego de prueba de inhibición 2 mg (µg/m ²)	118	<72	282	<72
CLU luego de prueba de inhibición 8 mg (µg/m ²)	-	-	418	<72
Eje somatotropo				
GH (ng/ml)	3,1	0,09-2,5	6,7	0,16-5,4
IGF1 (ng/ml, DE)	209 (+1,9)	22-208	315 (+2,3)	57-277
BP3 (mg/l)	-	-	6,3 (+2,3)	2,6-4,8
Eje tirotrópico				
TSH (mIU/ml)	1,26	0,82-4,74	1,68	0,92-4,38
T4 (ug/dl)	8,9	6,1-10,9	9,7	6-16,4
T4 libre (ng/dl)	1,1	0,91-1,91	1,08	1,01-2,08
T3 (ng/ml)	1,1	0,99-2,14	2,74	0,93-2,3
Eje gonadal				
LH (mIU/ml)	0,06	<0,3	0,2	<0,3
FSH (mIU/ml)	0,14	<0,3	2,3	<0,3
Testosterona (ng/ml)	0,09	<0,36	0,06	<0,28
AMH (pmol/l)	726	238-1108	299	96-1131
Estradiol (pg/ml)	<13	<13-19	<13	<13-19

ACTH: hormona adrenocorticotrópica; CLU: cortisol libre urinario; GH: hormona de crecimiento; IGF1: factor de crecimiento insulinosímil tipo 1; BP3: proteína transportadora 3; DE: desviación estándar; TSH: tirotrópica; T3: triyodotironina; T4: tiroxina; LH: hormona luteinizante; FSH: hormona foliculoestimulante; AMH: hormona antimülleriana.

FIGURA 1. Estudios complementarios del caso 1

A. Tomografía axial computada de abdomen: Sin alteraciones.

B. Anatomía patológica de adrenalectomía bilateral: A la izquierda, lesión nodular microscópica (flecha), bien delimitada, sin cápsula inmersa en la corteza adrenal. Una lesión de menor tamaño y similares características se evidencia en la cercanía (flecha). A la derecha, mayor aumento de la lesión donde resalta el citoplasma amplio y eosinófilo de las células del nódulo (flecha), que contrastan con las células normales de la corteza adrenal adyacente.

C. Ecografía testicular: Se evidencia una imagen nodular (flecha) de 5 × 4, 5 mm con calcificaciones periféricas y escasa vascularización.

D. Anatomía patológica de lesión testicular: A la izquierda, proliferación de células de gran tamaño y amplio citoplasma eosinófilo con cápsula irregular (flecha) que la contiene y separa del parénquima testicular sano adyacente. A la derecha, mayor aumento que permite visualizar algunos núcleos grandes e hiper cromáticos (flecha), sin calcificaciones en el material estudiado.

CASO CLÍNICO 2

Niño de 7 años y 9 meses, previamente sano, que consultó espontáneamente en Endocrinología por presentar obesidad y aumento de peso. Refería que un año previo a la consulta presentó aumento de peso, cara redondeada y rubicundez facial durante 3 meses, seguido de un período asintomático de 9 meses, orientando el diagnóstico de SC cíclico.

Presentaba talla en pc 25-50 y obesidad central (peso Z 2,3), facie *cushingoide* (Figura 2A), estadio de Tanner G1 VP2 con testículos de 2 ml, hirsutismo y TA en límite superior (109/69 para pc 95 111/72).

Los estudios hormonales evidenciaron cortisol salival nocturno elevado, prueba de inhibición con dexametasona 1 mg sin inhibición del cortisol y prueba de inhibición con dexametasona 2 mg con aumento paradójico del CLU (859 %) confirmando el hiper cortisolismo endógeno (Tabla 2).

La ecografía y la TAC abdominales evidenciaron ambas glándulas adrenales visibles, heterogéneas, aumentadas de tamaño (Figura 2B).

Con alta sospecha de PPNAD, se solicitaron estudios para evaluar si cumplía los criterios para CC, que fueron normales, con la excepción de los niveles de GH e IGF1 que se encontraban elevados en condiciones basales. Se solicitó una prueba de tolerancia oral a la glucosa con

ausencia de supresión de GH indicando secreción autónoma y una resonancia magnética (RM) que identificó una lesión de 2 mm compatible con microadenoma hipofisario.

Se interpretó como CC que se confirmó con la identificación de una delección que involucra parte del gen *PRKAR1A* NM_002734.5:c.348+314_709-699 del clasificado como probablemente patogénica.

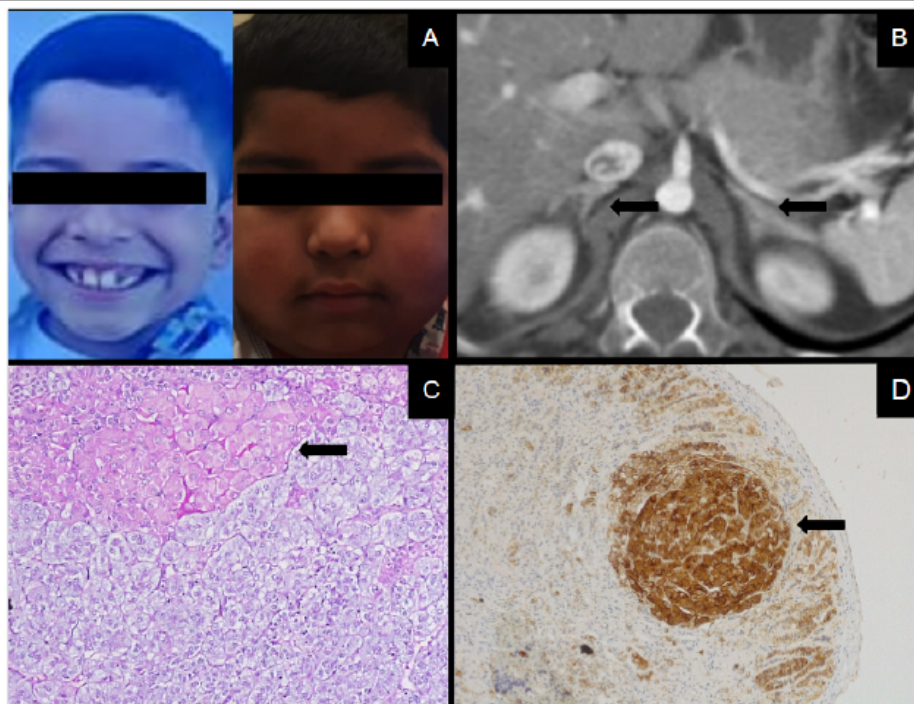
Se indicó la adrenalectomía bilateral y se confirmó PPNAD en ambas glándulas adrenales (Figura 2C y 2D). El paciente evolucionó de forma favorable, y se suplementó con hidrocortisona y fludrocortisona.

En la reevaluación del eje somatotrofo posquirúrgico, los valores de GH e IGF1 fueron normales, por lo que se mantuvo conducta expectante. Durante el seguimiento, se evidenciaron microcalcificaciones testiculares bilaterales sin nódulos asociados. El paciente continúa en controles clínicos y ecográficos periódicos con buena evolución general.

DISCUSIÓN

Describimos dos pacientes con CC, un síndrome poco frecuente que pudo ser confirmado por estudio molecular.

Ambos casos ilustran manifestaciones clásicas como SC cíclico asociado a PPNAD, un cuadro clínico grave y potencialmente

FIGURA 2. Imágenes y estudios complementarios del caso 2

A. Fotografías del paciente: A la izquierda, un año previo al diagnóstico y, a la derecha, en la primera consulta al servicio.

B. Tomografía axial computada de abdomen con contraste donde se observa aumento de tamaño de ambas glándulas suprarrenales (flechas), la derecha de 3,5 mm y la izquierda de 7,98 mm de diámetro anteroposterior, con ligera heterogeneidad en el refuerzo del contraste.

C. Anatomía patológica de adrenalectomía bilateral: Se observan varios focos nodulares bien circunscritos (flecha), no encapsulados y menores de 1 mm a nivel cortical, constituidos por células de gran tamaño, de citoplasma eosinófilo y núcleos vesiculosos, y aisladas células muestran un pigmento granular pardo-claro.

D. Anatomía patológica de adrenalectomía bilateral: Se observa inmunohistoquímica sinaptofisina positiva (flecha).

mortal. En el primer caso, el diagnóstico se hizo oportunamente, ya que el paciente se encontraba en seguimiento por CC; pero en el segundo caso, el diagnóstico de SC no fue sospechado inicialmente.

En el hipercortisolismo, el retraso de crecimiento es un signo que acompaña a la obesidad y la distingue de la obesidad simple. Sin embargo, en PPNAD la hipersecreción concomitante de andrógenos, sumado a la ciclicidad del hipercortisolismo, puede mitigar este signo clínico.

En el caso 1, el estudio molecular logró confirmar el diagnóstico de CC, brindar pautas de alarma y organizar el seguimiento estrecho, lo que permitió un diagnóstico precoz luego de un único ciclo compatible de SC. En el caso 2, el primer ciclo no fue identificado, demorando el diagnóstico hasta el segundo ciclo.

El diagnóstico de SC endógeno se realiza por la detección de CLU elevado, pérdida del ritmo

circadiano con elevación del cortisol salival nocturno (en caso 2) y la falta de inhibición en pruebas (en ambos pacientes). Sin embargo, el patrón bioquímico característico de PPNAD es la respuesta paradójica con elevación del CLU en la prueba de inhibición.

La suprarrenalectomía bilateral en un tiempo es el tratamiento de primera línea,² aunque no se observen las imágenes características en “collar de perlas” generadas por la presencia de nódulos menores de 1 cm rodeados de áreas atróficas^{6,7} (solo visibles en el caso 2).

En cuanto a las alteraciones endocrinas asociadas, ambos presentaron alteración del eje somatotrofo. Se reporta elevación de GH, IGF1 o respuesta anormal de GH en la prueba de tolerancia oral a la glucosa en un 75 %, con un 10-12 % de adenomas hipofisarios. Estos cuadros suelen ser transitorios y asintomáticos, por lo que la conducta recomendada es la observación.⁸

Los LCCSCT constituyen alrededor del 1 % de los tumores testiculares, caracterizándose por la producción de AMH y actividad aromatasa con aumento de estradiol (que puede ocasionar ginecomastia), pero no siempre son evidentes, como sucedió en ambos casos. Las últimas recomendaciones lo consideran un tumor benigno, por lo que la conducta recomendada es expectante,⁹ excepto que existan síntomas compresivos o sospecha de malignidad. En el caso 1, el aumento de tamaño y la presencia de nódulo asociado llevó a la realización de biopsia, y se descartó transformación maligna.

La vigilancia a largo plazo es esencial en pacientes con CC, particularmente ante el riesgo de complicaciones como tumores testiculares o alteraciones endocrinas adicionales. Estos casos refuerzan la necesidad de un enfoque personalizado y el seguimiento continuo en pacientes con CC, contribuyendo al conocimiento sobre esta entidad poco frecuente y su variabilidad fenotípica.

Se debe sospechar PPNAD en pacientes con Cushing cíclico y considerar su asociación con CC. Ante fuerte sospecha clínica, realizar prueba de supresión para evidenciar la respuesta paradójica característica y realizar un diagnóstico precoz que permita evitar las repercusiones a largo plazo del hipercortisolismo. ■

Agradecimientos

A las Dras. Marta Ciaccio y Gabriela Guercio, que participaron activamente en la discusión de los pacientes. A las Bioq. Roxana Marino y Natalia Perez Garrido, que participaron en el análisis molecular de esta entidad.

REFERENCIAS

1. Bosco Schamun MB, Correa R, Graffigna P, De Miguel V, Fainstein Day P. Carney complex review: Genetic features. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2018;65(1):52-9.
2. Kamilaris CDC, Rueda Fauz F, Voutetakis A, Stratakis CA. Carney Complex. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(2-03):156-64.
3. Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4041-6.
4. Louisset E, Stratakis CA, Perraudin V, Griffin KJ, Libé R, Cabrol S, et al. The paradoxical increase in cortisol secretion induced by dexamethasone in primary pigmented nodular adrenocortical disease involves a glucocorticoid receptor-mediated effect of dexamethasone on protein kinase A catalytic subunits. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(7):2406-13.
5. Kaltsas G, Kanakis G, Chrousos G. Carney Complex. [Updated 2023 Jul 13]. In: Feingold KR, Ahmed F, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, et al (eds). Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. [Consulta: 30 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279117/#6>. Sun J, Ding L, He L, Fu H, Li R, Feng J, et al. The clinical characteristics and pathogenic variants of primary pigmented nodular adrenocortical disease in 210 patients: a systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1356870.
7. Memon SS, Thakkar K, Patil V, Jadhav S, Lila AR, Fernandes G, et al. Primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD): single centre experience. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;32(4):391-7.
8. Correa R, Salpea P, Stratakis CA. Carney complex: an update. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(4):M85-97.
9. Gourgari E, Saloustros E, Stratakis CA. Large-cell calcifying Sertoli cell tumors of the testes in pediatrics. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24(4):518-22.