

## Mixomas cardiacos y complejo de Carney

Jesus Vargas-Barrón<sup>a</sup>, Gilberto Vargas-Alarcón<sup>b</sup>, Francisco-Javier Roldán<sup>a</sup>, Clara Vázquez-Antona<sup>a</sup>, Zuilma Vázquez Ortiz<sup>a</sup>, Julio Erdmenger-Orellana<sup>a</sup> y Angel Romero-Cárdenas<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Ecocardiografía. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. México DF. México.

<sup>b</sup>Departamento de Genética. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. México DF. México.

Se estudió a 63 pacientes con diagnóstico ecocardiográfico, quirúrgico e histopatológico de mixoma cardiaco durante un período de 20 años. Se documentó recidiva o recurrencia del tumor en 5 (7,9%) de ellos; en 3 de éstos se estableció el diagnóstico de complejo de Carney, y en 1 quedó como probable. El estudio genético mostró alteraciones en el gen *PRKAR1A* del cromosoma 17 en 2 pacientes y sus familiares directos. En 11 de los 58 pacientes con mixomas no recidivantes, el estudio genético no mostró alteraciones. Se concluye que se debe investigar la presencia del complejo de Carney en los pacientes con mixoma cardiaco único de localización atípica o con mixomas múltiples.

**Palabras clave:** *Mixomas cardiacos. Complejo de Carney. Tumores cardiacos.*

### Cardiac Myxomas and the Carney Complex

The study involved 63 patients with an echocardiographic, surgical and histopathologic diagnosis of cardiac myxoma who were seen over a period of 20 years. Tumor recurrence or relapse was documented in five of these patients (7.9%), 3 of whom had a confirmed diagnosis of Carney complex, while one other patient had a probable diagnosis. Genetic studies demonstrated abnormalities in the *PRKAR1A* gene on chromosome 17 in 2 patients and their immediate family. In 11 of the 58 patients who did not experience relapse of the myxoma, genetic studies failed to show any abnormality. In conclusion, the possible presence of the Carney complex should be investigated in patients with multiple myxomas or with a cardiac myxoma whose location is atypical.

**Key words:** *Cardiac myxomas. Carney complex. Cardiac tumors.*

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## INTRODUCCIÓN

El mixoma es el tumor cardiaco primario más frecuente y ha sido diagnosticado desde recién nacidos hasta los 95 años de edad. Sus manifestaciones clínicas pueden ser embólicas, de obstrucción al vaciamiento auricular izquierdo (disnea, ortopnea) y síntomas generales como fatiga, mialgias, fiebre o pérdida de peso<sup>1,2</sup>. Se ha identificado a pacientes con mixomas recurrentes que pueden afectar a varios miembros de la familia y se acompañan de alteraciones en la pigmentación de la piel e hiperactividad endocrina; estas alteraciones se conocen como complejo de Carney<sup>3</sup>.

De enero de 1986 a noviembre de 2005 estudiamos a 63 pacientes con diagnóstico ecocardiográfico, quirúrgico e histopatológico de mixoma cardiaco. En 5

(7,9%) de ellos hubo recidiva del tumor. En 3 de estos 5 pacientes y en 11 de los 58 restantes se efectuó estudio genético. El propósito de este trabajo es describir las características clínicas y ecocardiográficas de los pacientes con mixomas recurrentes y las alteraciones genéticas detectadas y compararlas con los datos clínicos, ecocardiográficos y genéticos de los 11 pacientes con mixoma único (tabla 1).

## MÉTODOS

El ADN genómico fue extraído a partir de 10 ml de sangre periférica utilizando técnicas convencionales<sup>4</sup>. Los 12 exones del gen *PRKARIA* del cromosoma 17 fueron analizados por reacción en cadena de la polimerasa-polimorfismo conformacional de una sola cadena (PCR-SSCP) con el fin de detectar las regiones con posibles mutaciones. Posteriormente estas regiones fueron secuenciadas utilizando un secuenciador automático de capilar. Las secuencias fueron comparadas con la secuencia consenso y con aquéllas que contienen mutaciones ya comunicadas en la literatura. Cuando apareció una mutación, se realizó un análisis

Correspondencia: Dr. J. Vargas-Barrón.

Departamento de Ecocardiografía. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

Juan Badiano, 1. Col. Sección XVI. 14080 Tlalpan. México DF. México.

Correo electrónico: [eco\\_vargas@terra.com.mx](mailto:eco_vargas@terra.com.mx)

Recibido el 7 de septiembre de 2007.

Aceptado para su publicación el 22 de enero de 2008.

TABLA 1. Datos generales

	Sexo	Edad	Localización	Recidivas			Evento embólico	Complejo de Carney	Alteración genética
				1	2	3			
1	Mujer	29	VD	VD	—	—	No	No	No
2	Mujer	18	AD, AI*	AI, VI, VD	—	—	EVC, EVP	?	?
3	Varón	42	VI	VI	—	—	No	Sí	?
4	Varón	39	AI*	AI*	—	—	EVC, EVP, IAM	Sí	<i>PKR1A</i>
5	Mujer	36	AD*, AI*, VD, VI	AD, AI*, VD	AI, OI, VD, VI	VSVD	No	Sí	<i>PKR1A</i>
6	Mujer	54	AI*	No	—	—	EVC	No	No
7	Mujer	38	AI*	No	—	—	No	No	No
8	Mujer	45	AI	No	—	—	No	No	No
9	Varón	36	AI*	No	—	—	No	No	No
10	Mujer	55	AD*	No	—	—	No	No	No
11	Mujer	56	AD*	No	—	—	No	No	No
12	Mujer	25	AI*	No	—	—	No	No	No
13	Mujer	63	AI*	No	—	—	No	No	No
14	Mujer	40	AI*	No	—	—	No	No	No
15	Mujer	50	AI*	No	—	—	EVC	No	No
16	Varón	57	AI*	No	—	—	No	No	No

AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; EVC: evento vascular cerebral; EVP: evento vascular periférico; IAM: infarto agudo de miocardio; OI: orejuela izquierda; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; VSVD: vía de salida ventricular derecha.

\*Inserción al tabique interauricular.

codón por codón para establecer el tipo de mutación, así como su posición en el gen<sup>5,6</sup>.

Los criterios para establecer el diagnóstico de complejo de Carney fueron los propuestos por Stratakis<sup>7</sup>. El primero consiste en identificar dos de las siguientes alteraciones: manchas pigmentarias de la piel, tumores de localización diversa y enfermedad adrenocortical nodular pigmentaria. El segundo criterio es tener una de las alteraciones mencionadas más la afección de un familiar de primer grado o tener una mutación en el gen *PRKARIA*.

### Caso 1

Mujer de 29 años con palpitaciones y disnea. El ecocardiograma mostró dos tumoraciones en el ventrículo derecho (fig. 1), que fueron resecadas quirúrgicamente. Su estudio histopatológico confirmó el diagnóstico de mixomas. Nueve meses después, un ecocardiograma de control mostró una masa tumoral en la misma localización. Su estudio genético fue normal.

### Caso 2

Mujer de 18 años con antecedente de amaurosis izquierda y hemiplejía derecha 3 años antes. En la exploración física se encontró un soplo cardíaco y una tomografía computarizada evidenció infartos cerebrales múltiples. El ecocardiograma transtorácico mostró un mixoma en la porción superior de la aurícula derecha y otro en la aurícula izquierda adosado al tabique

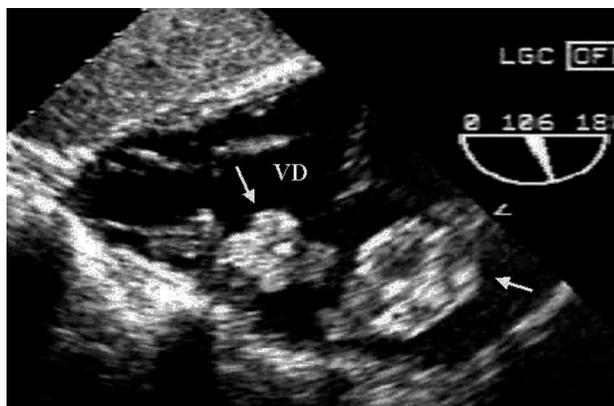


Fig. 1. Ecocardiograma transgástrico. Se observan dos mixomas (flechas) en el ventrículo derecho (VD).

interauricular. Tres años después se detectaron 3 mixomas, uno pediculado y cercano a la orejuela izquierda, otro en el tracto de salida del ventrículo izquierdo y un tercero en el ventrículo derecho a nivel del septo trabecular. Después de su extirpación, la paciente murió en el postoperatorio por insuficiencia de múltiples órganos. El estudio histopatológico de los tumores confirmó el diagnóstico de mixomas. No fue posible realizar el estudio genético de la paciente y sus familiares, por lo que el diagnóstico de Carney quedó como posible.

### Caso 3

Varón de 42 años con cuatro hermanos, dos de ellos con lentiginosis en los labios. A los 28 años se le diag-

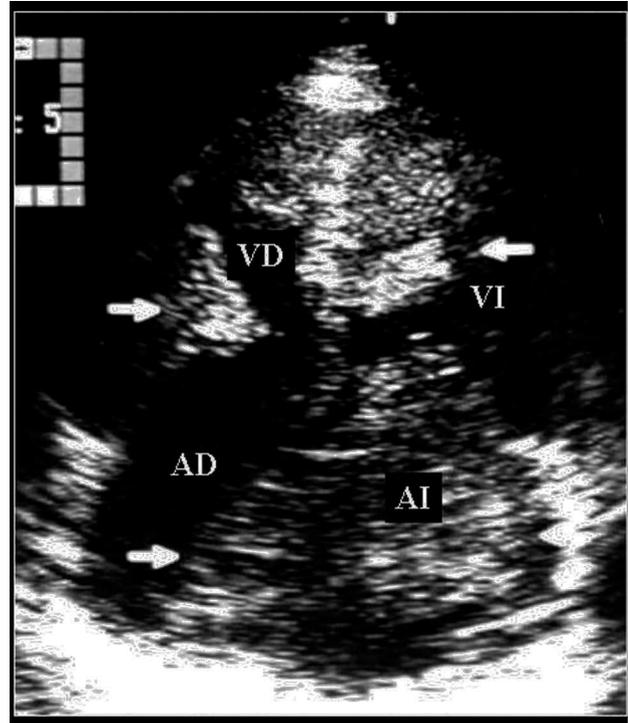
nosticó síndrome de Cushing y léntigo en la cara y las manos. Unos meses después, se efectuó adrenalectomía bilateral con el diagnóstico de hiperplasia nodular adrenocortical pigmentaria. Al año siguiente, un ecocardiograma mostró un tumor de 3,5 × 2,5 cm en la región posterobasal del ventrículo izquierdo. Se realizó resección quirúrgica y el estudio histopatológico estableció el diagnóstico de mixoma cardiaco. A los 3 años un ecocardiograma de control mostró un nuevo mixoma ventricular izquierdo en una localización diferente de la previa, y el tumor fue extirpado. No fue posible efectuar estudio genético del paciente y sus familiares; sin embargo, se cumplieron los criterios para establecer el diagnóstico de complejo de Carney.

#### Caso 4

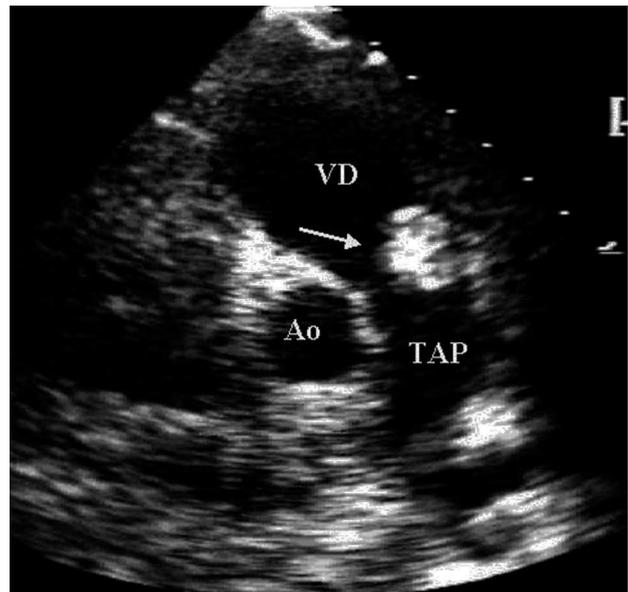
Varón de 39 años con antecedentes de hemiparesia fasciocorporal derecha a los 12 y los 18 años, embolia en la pierna derecha e infarto del miocardio en la pared inferior. El ecocardiograma mostró un mixoma en la aurícula izquierda de 5 × 3 cm con tres sitios de implantación que incluían el tabique interauricular. A los 14 años de la resección tumoral, se observan varias masas tumorales en la aurícula izquierda, unas adheridas al tabique interauricular y otras con localización diferente. Los mixomas fueron resecados y 7 años después no hay evidencia de recidivas. El estudio genético fue normal en tres hermanos, pero en el paciente y en su madre apareció una mutación que corresponde a una deleción de una base en el intrón 2 del gen *PRKARIA*. Actualmente se están realizando los estudios para establecer el papel funcional de dicha mutación. Según los criterios mencionados, se diagnosticó complejo de Carney.

#### Caso 5

Mujer de 36 años con antecedente de soplo cardiaco desde los 23 años y lesiones cutáneas pigmentadas. El ecocardiograma transtorácico mostró tumores de aspecto mixoide en las 4 cavidades cardiacas<sup>8</sup> (fig. 2). La resección completa de los mixomas fue corroborada con un ecocardiograma transesofágico. Los ecocardiogramas efectuados a sus padres y cinco hermanos no mostraron masas cardiacas. Dos años después requiere cirugía por la aparición de tres nuevos mixomas localizados en ambas aurículas y en el ventrículo derecho. Ocho años después de la segunda cirugía, se efectuó la resección quirúrgica de nuevas recidivas tumorales localizadas en la aurícula izquierda, su orejuela y ambos ventrículos. A los 7 años de la última cirugía, se ha demostrado una pequeña tumoración en la vía de salida del ventrículo derecho (fig. 3). La exploración física y los ecocardiogramas de sus padres y de tres hermanos fueron normales. También se estudio a sus tres hijos, y en el menor de 6 años no se detectaron anomalías

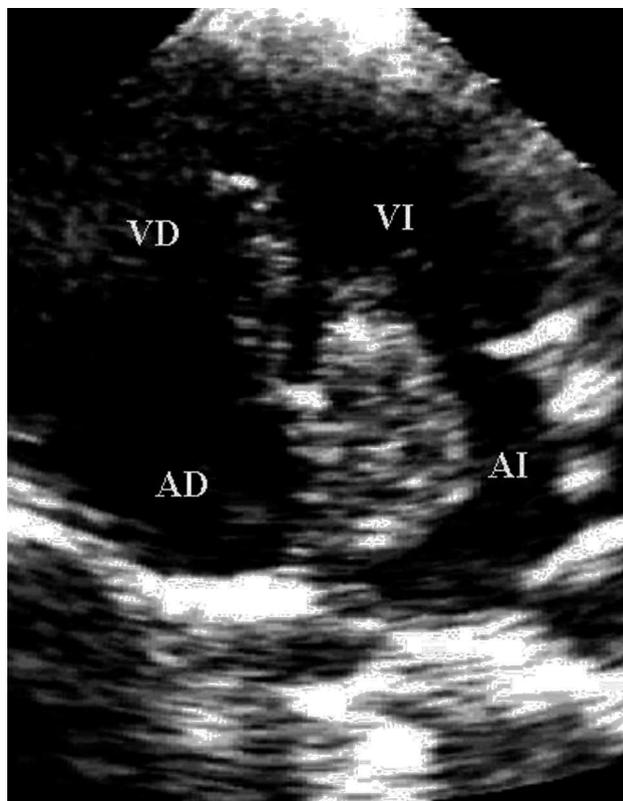


**Fig. 2.** Ecocardiograma transtorácico apical que muestra varios mixomas en las cuatro cavidades cardiacas (fechas). AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.



**Fig. 3.** Estudio transtorácico en el plano transversal. La flecha muestra un mixoma en el tracto de salida del ventrículo derecho.

relacionados con el síndrome de Carney. En el segundo, de 8 años, el ecocardiograma fue normal. Sin embargo, se detectó una pequeña tumoración en el escroto, que correspondió a un angiofibroma mixoide. En el



**Fig. 4.** Estudio apical de las cuatro cámaras. Se observa un mixoma en la aurícula izquierda con inserción en el tabique interauricular.

tercer hijo, de 12 años, el ecocardiograma mostró un mixoma en la aurícula izquierda de 39 × 30 mm, adherido al tabique interauricular, que se resecó (fig. 4). El estudio genético no mostró alteraciones en los padres, tres hermanos y un hijo. Tanto la paciente como dos de sus hijos mostraron una alteración en el gen *PRKARIA*, consistente en deleción de una base en la posición 552 (552del g), que corresponde al codón 155 en el exón 4B. La deleción modifica el marco de lectura generando un codón de paro y, por lo tanto, una proteína incompleta y no funcional. Esto confirmó el diagnóstico de complejo de Carney.

## RESULTADOS

El grupo con mixoma cardiaco único se formó con 9 mujeres y 2 varones entre los 25 y los 56 (media, 48) años de edad. La localización del mixoma fue la aurícula izquierda en 9 pacientes y la aurícula derecha en 2. Dos de los 11 pacientes tenían el antecedente de un cuadro embólico cerebral. El seguimiento tras la resección quirúrgica del mixoma varió de 1 a 17 (media, 6,3) años, y los registros ecocardiográficos no mostraron recidivas tumorales. El estudio genético realizado en los 11 pacientes no mostró alteraciones (tabla 1).

## DISCUSIÓN

En 58 de los 63 pacientes estudiados, el tumor fue único con localización en la aurícula izquierda (50 casos), la aurícula derecha (5) o los ventrículos (3). En 11 fue posible efectuar estudio genético, que no detectó anomalías. No hubo signos relacionados con el complejo de Carney y su comportamiento clínico fue el habitual en el mixoma único.

El análisis de los 5 pacientes con mixomas recurrentes nos permite los siguientes comentarios. En el caso 1, a pesar de la rareza de la localización tumoral, el estudio histopatológico estableció el diagnóstico de mixomas. Su recurrencia con la misma localización indica que su extirpación quirúrgica fue incompleta. En el paciente 2, el diagnóstico de complejo de Carney no se puede descartar debido a los mixomas recurrentes en diferentes localizaciones. En el caso 3, el diagnóstico de complejo de Carney se establece por la presencia de lentigo, hiperplasia nodular cortical pigmentaria y un mixoma recidivante en el ventrículo izquierdo. Dos de sus hermanos también tenían alteración en la pigmentación cutánea. En el paciente 4, el diagnóstico de complejo de Carney se efectuó porque concurrían mixomas recurrentes de diferente localización y alteraciones en el gen *PRKARIA* en el paciente y su madre. En la paciente 5, el complejo de Carney se confirmó por la lentiginosis, los mixomas recurrentes y las alteraciones genéticas en ella y dos de sus hijos; además, en uno de ellos se resecó un mixoma auricular izquierdo.

En nuestra serie, el complejo de Carney representa un 4,7-6,3% de los mixomas cardiacos. Además de la recurrencia observada, los mixomas suelen ser múltiples y localizados en cualquiera de las cuatro cavidades. Sin embargo, como observamos en uno de los hijos de la paciente 5, la clásica localización de un tumor único en la aurícula izquierda no excluye el diagnóstico. El desarrollo de mixomas cardiacos en este síndrome es más temprano, y en el hijo de la paciente 5, fue a los 12 años. En el grupo con mixoma recurrente, el promedio de edad fue 32 años y en el grupo con mixoma aislado, 48 años.

En cuanto a embolias arteriales, en el grupo con mixoma auricular único la incidencia fue del 18%, cercana a la comunicada previamente<sup>9</sup>. En el grupo con mixomas recurrentes fue del 40%, y es probable que en el paciente 4 el infarto del miocardio fuera secundario a embolia coronaria.

El complejo de Carney se hereda con un patrón autosómico dominante. El análisis de ligamiento en familias con esta anomalía ha mostrado heterogeneidad genética con al menos dos loci principales como genes candidatos. Inicialmente se identificó un locus en el cromosoma 2 (2p15-16)<sup>10</sup>; sin embargo, no se ha identificado en esa región el gen que causa el complejo de Carney. En el segundo locus, que se encuentra en el

cromosoma 17 (17q22-24)<sup>11,12</sup>, se identificó recientemente el gen *PRKARIA*<sup>13</sup>. Este gen codifica la subunidad reguladora 1-alfa de la proteincinasa A (PKA), el principal mediador de la señalización de adenosinmonofosfato cíclico en los mamíferos<sup>14</sup>. Se ha detectado expresión alterada de este gen en muchos tumores de aparición esporádica y en líneas celulares derivadas de tumor en pacientes sin complejo de Carney, y se piensa que es un gen candidato para la tumorigénesis endocrina y no endocrina en el complejo de Carney<sup>15,16</sup>.

En 2 de los 5 pacientes con mixomas recidivantes, encontramos alteraciones en el gen *PRKARIA*. El hecho de que no se detectaran mutaciones en el gen *PRKARIA* en individuos con mixomas únicos indica que las alteraciones de este gen se relacionan directamente con el complejo de Carney y no con la aparición de mixomas. Esto es de utilidad clínica, ya que estas alteraciones genéticas en pacientes con mixomas únicos con localizaciones atípicas, mixomas múltiples o con múltiples localizaciones puede ayudar a establecer de forma temprana el diagnóstico de complejo de Carney. Una vez establecido el diagnóstico, se puede ampliar el estudio genético de los familiares para después realizar estudios de imagen en los que tengan la mutación. Esto a su vez permitiría llevar a cabo un programa de seguimiento clínico de los pacientes y los familiares que presenten las mutaciones, dado el riesgo de recurrencias que tienen. Sin embargo, es importante señalar que la detección de mutaciones no ayuda en el caso de recidivas por resección incompleta del mixoma, que se tendrá que detectar por los métodos convencionales. También es importante considerar que el complejo de Carney es una alteración con heterogeneidad genética, por lo que no detectar mutaciones en el gen *PRKARIA* en los pacientes no descarta que otro gen esté participando en su desarrollo; como ya se ha mencionado, otro gen causal podría estar ubicado en el cromosoma 2.

Entre las limitaciones de este estudio, debemos mencionar que su diseño fue retrospectivo y observacional; por lo poco frecuente de la afección estudiada, la evaluación de los pacientes sólo fue descriptiva y analítica. En cuanto a la alteración genética detectada en el caso 4, está pendiente el resultado del estudio orientado para establecer el papel funcional de la mutación encontrada. En este sentido, el estudio genético se extenderá al resto de los 63 pacientes que no se incluyeron en este estudio y asisten a la consulta externa del hospital.

Por los resultados obtenidos, podemos señalar las siguientes conclusiones: *a*) se debe investigar un posible complejo de Carney en todos los pacientes con mixomas intracardiacos; *b*) el complejo de Carney es más frecuente en pacientes con mixomas recurrentes o recidivantes, y además es común que los tumores ocupen dos o más cavidades cardíacas, y *c*) la detección de mutaciones en pacientes con mixomas únicos de lo-

calización atípica o mixomas múltiples, así como en sus familiares, podría ser de utilidad para establecer un diagnóstico temprano de la enfermedad y así llevar un seguimiento clínico que permita detectar recurrencias en estos individuos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Heath D. Pathology of cardiac tumors. *Am J Cardiol.* 1968;21:315-27.
2. Prichard RW. Tumors of the heart: review of the subject and report of one hundred and fifty cases. *Arch Pathol.* 1951;51:98-128.
3. Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, Shenoy BV, Go VL. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine.* 1985;64:270-83.
4. Miller A. A single salting out procedure for extraction DNA from human nucleated cell. *Nucleic Acid Res.* 1998;16:1215-7.
5. Casey M, Vaughan CJ, He J, Hatcher CJ, Winter JM, Weremowicz S, et al. Mutations in the protein kinase A R1a regulatory subunit cause familial cardiac myxomas and Carney complex. *J Clin Invest.* 2000;106:31-8.
6. Orita M, Iwahana H, Kanazawa H, Hayashi K, Sekiya T. Detection of polymorphisms of human DNA by gel electrophoresis as single strand conformation polymorphism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989;86:2766-70.
7. Vargas-Barrón J, Romero-Cárdenas A, Villegas M, Keirns C, Gómez-Jaume A, Delong R, et al. Transthoracic and transesophageal echocardiographic diagnosis of myxomas in the four cardiac cavities. *Am Heart J.* 1991;212:931-3.
8. Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. Clinical and molecular features of the Carney Complex: Diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4041-6.
9. Acebo E, Val-Bernal F, Gómez-Román JJ, Revuelta M. Clinicopathologic study and DNA analysis of 37 cardiac myxomas. A 28-year experience. *Chest.* 2003;123:1379-85.
10. Stratakis CA, Carney JA, Lin JP, Papanicolaou DA, Karl M, Kastner DL, et al. 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.
11. Basson CT, MacRae CA, Korf B, Merliss A. Genetic heterogeneity of familial atrial myxoma syndromes (Carney complex). *Am J Cardiol.* 1997;79:994-5.
12. Taymans SE, Macrae CA, Casey M, Merliss A, Lin JP, Rocchi M, et al. A refined genetic, radiation hybrid, and physical map of the Carney complex (CNC) locus on chromosome 2p16; evidence for genetic heterogeneity in the syndrome. *Am J Hum Genet.* 1997;61:A84.
13. Kirschner LS, Carney JA, Pack SD, Taymans SE, Giatzakis C, Cho YS, et al. Mutations of the *PRKARIA* gene in patients with Carney complex. *Nat Genet.* 2000;21:89-92.
14. Scott JD. Cyclic nucleotide-dependent protein kinases. *Pharmacol Ther.* 1991;50:123-45.
15. Kaltsas GA, Kola B, Borboli N, Morris DG, Gueorguiev M, Swords FM, et al. Sequence analysis of the *PRKARIA* gene in sporadic somatotroph and other pituitary tumours. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;57:443-8.
16. Groussin L, Kirschner LS, Vincent-Dejean C, Perlempoie K, Jullian E, Delemer B, et al. Molecular analysis of the cyclic AMP-dependent protein kinase A (PKA) regulatory subunit 1A (*PRKARIA*) gene in patients with Carney complex and primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD) reveals novel mutations and clues for pathophysiology: augmented PKA signaling is associated with adrenal tumorigenesis in PPNAD. *Am J Hum Genet.* 2002;71:1433-42.