

Sara Niskanen

Carneyn kompleksi

– kliininen kuva, genetiikka ja esiintyvyys Varsinais-Suomessa

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2024

Sara Niskanen

Carneyn kompleksi

– kliininen kuva, genetiikka ja esiintyvyys Varsinais-Suomessa

Biolääketieteen laitos

Kevätlukukausi 2024

Vastuhenkilö: Jukka Kero

TURUN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta

NISKANEN, SARA: Carneyn kompleksi – kliininen kuva, genetiikka ja esiintyvyys Varsinais-Suomessa

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 24 s.
Maaliskuu 2024

Tämän tutkimuksen aiheena oli Carneyn kompleksi, joka on harvinainen neoplastinen oireyhtymä ja maailmanlaajuisesti onkin kuvattu vain alle 1000 potilasta. Sen tyypillisimpiä piirteitä ovat erilaiset endokrinologiset ilmentymät ja ihon pigmenttimuutokset kuten maitokahviläiskät ja harvinaisempina ihon myksoomat, jotka ovat fibroblastien muodostamia hyvänlaatuisia kasvaimia. Tyypillisin endokrinologinen ilmentymä on lisämunuaisen liikatoiminta, joka johtuu pigmentoituneesta nodulaarisesta lisämunuaisen sairaudesta (PPNAD) ja aiheuttaa Cushingin oireyhtymän.

Carneyn kompleksi aiheutuu suurimmassa osassa tapauksista mutaatiosta *PRKARIA*-geenissä, minkä seurauksena syklistä adenosiimonofosfaatista (cAMP) riippuvaisen proteiinikinaasi A:n (PKA) signalointi aktivoituu. Tästä seuraa solunjakaumisen ja solujen erilaistumisen kiihtymistä ja esimerkiksi endokrinologisten elinten liikatoimintaa. Carneyn kompleksi periytyy autosomaalisesti dominantisti noin 70 % tapauksista. Sairaus voi kuitenkin ilmaantua myös sporadisesti *de novo*-mutaatioiden seurauksena arviolta noin 30 % tapauksista.

Tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia Carneyn kompleksin esiintyvyyttä Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin alueella ja kirjallisuuskatsauksen avulla selvittää Carneyn kompleksin kliinistä kuvaa ja genetiikkaa. Tämän lisäksi Carneyn kompleksia tutkittiin kolmen potilaan kiveskasvaimien histologisista näytteistä. Näistä kolmesta potilaasta yhdellä on todettu Carneyn kompleksi, ja kahdella muulla potilaista on epäilty Carneyn kompleksia. Potilashaussa ei löytynyt kontrollipotilaan lisäksi yhtäkään potilasta, joka olisi kliinisten oireiden perusteella täyttänyt Carneyn kompleksin diagnostiset kriteerit. Tutkimuksen kahden potilaan kiveskasvainten histologia ei ollut samanlaista verrattuna kontrollipotilaan kiveskasvaimen histologiaan.

Tutkimuksemme osoitti, että Carneyn kompleksin oireet ovat moninaisia ja sairauden diagnosointi voi olla hyvin haastavaa sen harvinaisuudenkin vuoksi. Carneyn kompleksia sairastavien potilaiden elinajanodote on laskenut ja sairauteen liittyy merkittävää kuolleisuutta, minkä vuoksi potilaiden tunnistaminen mahdollisimman pienellä viiveellä on tärkeää. Diagnoosiin asettamisen myötä potilaille saadaan järjestettyä asianmukainen jatko seuranta, joka auttaa mahdollisten tuumorien, esimerkiksi sydämen myksoomien, löytämisen ja hoitamisen ennen komplikaatioiden ilmenemistä.

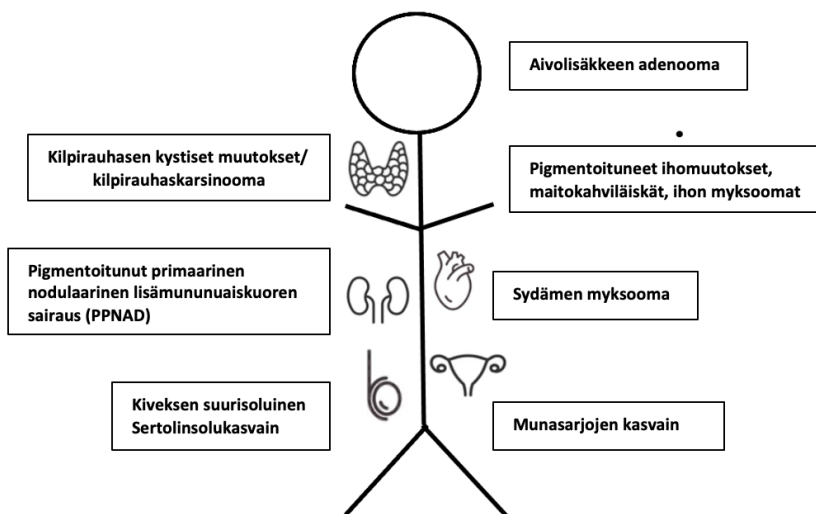
Avainsanat: Carneyn kompleksi, suurisoluihin Sertolinsoluu tumori, endokrinopatia

SISÄLLYS

| | | |
|---|---------------------------------------|----|
| 1 | JOHDANTO | 1 |
| 2 | KIRJALLISUUSKATSAUS | 2 |
| | 2.1 Määritelmä | 2 |
| | 2.2 Yleisyys | 2 |
| | 2.3 Genetiikka | 2 |
| | 2.4 Ilmenemismuodot | 4 |
| | 2.5 Iho-oireet | 5 |
| | 2.6 Endokrinologiset kasvaimet | 5 |
| | 2.7 Myksoomat | 7 |
| | 2.8 Muut kasvaimet | 7 |
| | 2.9 Diagnostiikka | 8 |
| | 2.10 Erotusdiagnostiikka | 9 |
| | 2.11 Ennuste | 9 |
| 3 | TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA HYPOTEEESIT | 10 |
| 4 | AINEISTO JA MENETELMÄT | 10 |
| | 4.1 Potilasrekisteritutkimus | 10 |
| | 4.2 Histologiset analyysit | 11 |
| | 4.3 Potilaat | 11 |
| 5 | TULOKSET | 12 |
| | 5.1 Potilashaku | 12 |
| | 5.2 Kiveskasvainten histologia | 12 |
| | 5.3 Potilas 2 | 15 |
| 6 | POHDINTA | 16 |
| | 6.1 Potilashaku | 16 |
| | 6.2 Tutkimustapauksista ja näytteistä | 17 |
| | 6.3 Johtopäätökset | 18 |
| 7 | LÄHTEET | 19 |

1 JOHDANTO

Carneyn kompleksi on harvinainen neoplastinen oireyhtymä. John Aidan Carney kuvasi vuonna 1985 joukon potilaita, joilla esiintyi myksoomia, laikukasta pigmentaatiota ja endokriinista yliaktiivisuutta ja nimesi oireyhtymän Carneyn kompleksiksi (Carney ym. 1985). Vain noin 700:sta Carneyn kompleksia sairastavasta potilaasta on raportoitu maailmanlaajuisesti (Stratakis ja Raygada 2003, Correa ym. 2015). Yleisimpiä oireita näillä potilailla ovat erilaiset ihon pigmentaatiomuutokset, endokriiniset kasvaimet ja myksoomat. Carneyn kompleksi periytyy autosomaalisesti dominantisti, mutta se voi ilmaantua myös sporadisesti *de novo*-mutaation seurauksena. (Stratakis ym. 1996, Stratakis ym. 2001, Bertherat ym. 2009.) Carneyn kompleksi johtuu suurimmassa osassa tapauksista mutaatiosta *PRKARIA*-geenissä, joka sijaitsee lokuksessa 17q22-24 (Stratakis ym. 1996, Bertherat ym. 2009, Kamilaris ym. 2019). Yhteenveto Carneyn kompleksin kliinisistä ilmentymistä on esitetty kuvassa 1.



Kuva 1. Carneyn kompleksin yleisimpiä kliinisiä ilmentymiä. Yleisimmät ilmentymät ovat primaarinen nodulaarinen lisämunuaiskuoren sairaus (yleisyys 60 %) ja pigmentoituneet ihomuutokset (yleisyys 50 %). (Stratakis ym. 2001, Bertherat ym. 2009, Kamilaris ym. 2019.)

Tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia Carneyn kompleksin esiintyvyyttä Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin alueella ja kirjallisuuskatsauksen avulla selvittää Carneyn kompleksin kliinistä kuvaa ja genetiikkaa. Lisäksi tarkoituksena oli valmistaa histologiset näytteet kolmen potilaan kiveskasvaimista. Näistä kolmesta potilaasta yhdellä on todettu Carneyn kompleksi, joten tämän potilaan kiveskasvainta käytettiin positiivisena kontrollina. Kahdella muulla potilaista on epäilty Carneyn kompleksia.

2 KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Määritelmä

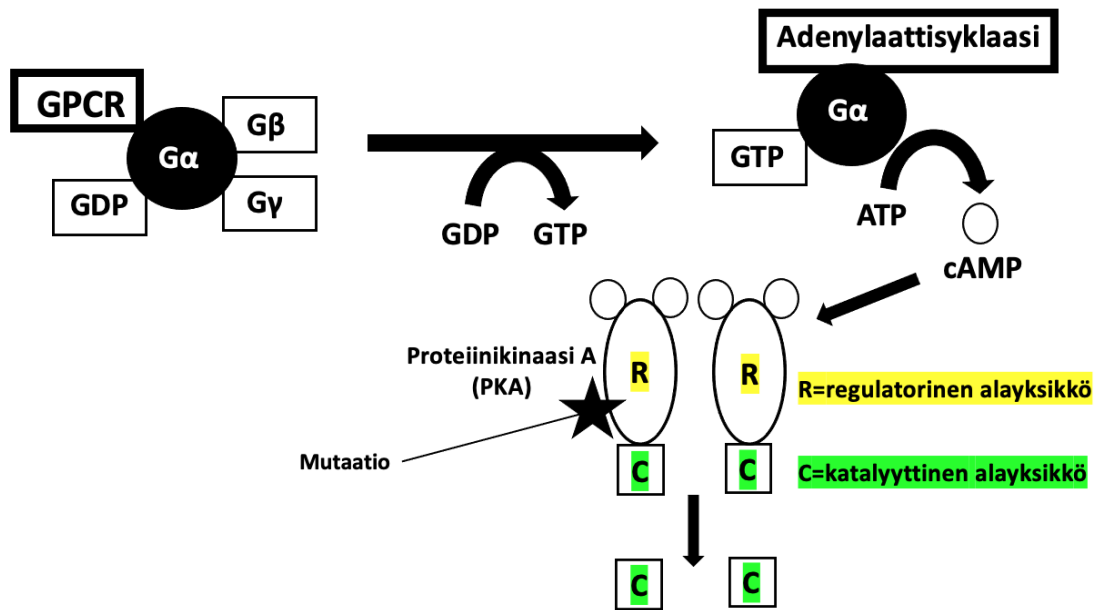
Carneyn kompleksi on harvinainen autosomaalisesti dominantisti periytyvä sairaus, jonka tyypillisimpiä oireita ovat erilaiset iholeesiot, endokriiniset kasvaimet ja myksoomat (kuva 1). Carneyn kompleksin diagnosoimiseksi potilaalla tulee olla kaksi sairaudelle tyypillistä ilmeentymää tai yksi tyypillinen ilmeentymä ja Carneyn kompleksia sairastava ensimmäisen asteen sukulainen tai inaktivoiva mutaatio *PRKAR1A*-geenissä. (Stratakis ym. 1998, Stratakis ym. 2001, Kamilaris ym. 2019.) Diagnoosikriteerit on esitetty tarkemmin kappaleessa 2.9.

2.2 Yleisyys

Carneyn kompleksi on naisilla yleisempi kuin miehillä, 353 potilaan tutkimuksessa naisten osuus oli 63 % (Bertherat ym. 2009). Sairaus todetaan yleensä nuorena aikuisena 20–30 vuoden iässä, mutta on raportoitu myös tapauksia, joissa diagnoosi on asetettu jo varhaislapsuudessa. Pigmentoituneet ihomuutokset ja primaarisesta pigmentoituneesta nodulaarisesta lisämunuaiskuoren sairaudesta (Pigmented nodular adrenocortical disease, PPNAD) johtuva Cushingin oireyhtymä ovat sairauden yleisimmät ilmeentymät. Jo varhaislapsuudessa ilmaantuvia ilmeentymiä ovat iholeesiot, sydämen myksoomat ja kiveksen suurisoluihin kalsifioitunut sertolinsolukasvain. (Stratakis ym. 2001, Bertherat ym. 2009, Harbeck ym. 2022.)

2.3 Genetiikka

Carneyn kompleksi johtuu suurimmassa osassa tapauksista mutaatiosta *PRKARIA*-geenissä, joka sijaitsee lokuksessa 17q22-24. *PRKARIA* koodaa syklistä AMP:stä riippuvaisen proteiinikinaasi tyypin 1 alfa-regulatorista alayksikköä (kuva 2). (Stratakis ym. 1996, Bertherat ym. 2009.) In vitro-tutkimuksissa mutatoituneen *PRKAR1A*:n on havaittu aktivoivan cAMP riippuvaista PKA:n signalointia ja *PRKARIA*-mutaatio voi aiheuttaa tuumorigeneesiä niissä kudoksissa, joissa kyseinen geeni ilmenee (Groussin ym. 2002). *PRKARIA*:n on osoitettu toimivan tuumorisuppressorigeeninä, koska Carneyn kompleksia sairastavien kasvainkudoksissa on useimmiten sekä ituradan mutaatio että heterotsygotian menetys 17q22-24-lokuksessa eli *PRKARIA*:n toinen kopio puuttuu (Groussin ym. 2002, Rothenbuhler ja Stratakis 2010).



Kuva 2 (Muokattu lähteestä Bouchez ym. 2019). Syklisestä adenosinimonofosfaatista (cAMP) riippuvaisen proteiinkinasi A:n (PKA) toiminta. cAMP:stä riippuvainen PKA on tetrameerinen holoentsyymi, joka koostuu kahdesta regulatorisesta ja kahdesta katalyyttisestä alayksiköstä. cAMP-PKA-signaalintireitin aktivaatio alkaa ligandin sitoutumisella G- proteiiniyhteyttäeseen reseptoriin (GPCR). Tämän seurauksena adenylaattisyklaasi aktivoituu, mikä johtaa cAMP:n synteesiin. Kun cAMP-molekyylit sitoutuvat PKA:n regulatorisiin alayksiköihin, katalyyttiset alayksiköt irtoavat regulatorisista alayksiköistä. Katalyyttiset alayksiköt voivat fosforyloida sytoplasmisia ja nukleaarisia molekyylejä. (Kamilaris ym. 2019, Zhang ym. 2012.) Carneyn kompleksi aiheutuu mutaatiosta *PRKARIA*-geenissä, joka koodaa regulatorista alayksikköä. Mutaatioitunut regulatorinen alayksikkö saa aikaan katalyyttisten alayksiköiden rajoittamattoman aktiivisuuden ja tätä kautta lisääntyneen proteiinkinasi A:n toiminnan (Bertherat ym. 2010.) Tästä seuraa solunjakaantumisen ja solujen erilaistumisen kiihtymistä. (Shabb 2001).

Tutkimuksessa, jossa oli osallisena 353 Carneyn kompleksin kriteerit täyttävää potilasta, havaittiin 73 %:lla potilaista mutaatio *PRKARIA*-geenissä. *PRKARIA*-mutaatio havaittiin 80 % familiaalisissa tapauksissa ja 37 % sporadisissa tapauksissa. (Bertherat ym. 2009.) Osalla Carneyn kompleksin diagnostiset kriteerit täyttävillä potilailla on myös kuvattu assosiaatio kromosomiin 2, lokukseen 2p16 (Rothenbuhler ja Stratakis 2010).

Suurin osa *PRKARIA*-mutaatioista johtaa ennen aikaisten stop-kodonien muodostumiseen (premature stop codon, PSC) ja tämän välittämään mRNA:n hajoamiseen (nonsense mediated mRNA decay=NMD). NMD on lähetti-RNA:n valvontamekanismi, jonka avulla voidaan ylläpitää geeniekspression laatua. *PRKARIA* koodaa syklisestä AMP:stä riippuvaisen proteiinkinasi tyypin 1 alfa-regulatorista alayksikköä (RIα). NMD aiheuttaa RIα:n hapoinsuffiensienssin eli tilan, jossa *PRKARIA*-mutaation seurauksena RIα:ta ei ole pystytty tuottamaan riittävästi proteiinin normaalia toimintaa varten. (Kurosaki ja Maquat 2016, Kamilaris ym. 2019.)

ClinVar-tietokannassa on kuvattu yli 100 patogeeniseksi luokiteltua mutaatiota *PRKARIA*-geenissä (Landrum ym. 2014). *PRKARIA* genotyyppi-fenotyyppi -korrelaatiota on todettu potilailla, joiden Carneyn kompleksin kliinisiä ilmeentymiä ovat ihon ja sydämen myksoomat, kilpirauhastuumorit, psammomatoottinen melanoottinen schwannooma ja suurisolainen kalsifioitunut Sertolinsolutuumori. Näillä potilailla *PRKARIA*:n mutaatio oli havaittavissa huomattavasti useammin. Hotspot c.491-492delTG mutaation on havaittu olevan yhteydessä Carneyn kompleksin oireista sydämen myksoomien, kesakoiden ja kilpirauhasen kasvainten kanssa verrattuna muihin *PRKARIA*-mutaatioihin. (Bertherat ym. 2009.)

Lisäksi Carneyn kompleksia sairastavilla potilailla on havaittu 17q24.2-17q24.3 deleetioita, jotka eivät tulleet esiin perinteisillä menetelmillä, kuten Sanger-sekvensoinnilla. Tämän takia potilaille, jotka täyttävät Carneyn kompleksin diagnostiset kriteerit, mutta *PRKARIA*-mutaatiota ei havaita Sanger-sekvensoinnilla, tulisi tehdä vertaileva genomisen hybridisaatio. (Salpea ym. 2014.)

PRKARIA-mutaation penetranssi on 95 % yli 50-vuotiailla potilailla eli 95 % todennäköisyydellä geenivirhe aiheuttaa fenotyypin ilmenemisen. Korkean penetranssin vuoksi on raportoitu vain muutamista tapauksista, joissa *PRKARIA*-mutaation kantaja ei ole täyttänyt Carneyn kompleksin diagnostisia kriteereitä. (Bertherat ym. 2010.)

2.4 Ilmenemismuodot

Kuten edellä kuvattu, Carneyn kompleksin tavallisimpia ilmenemismuotoja ovat erilaiset iho-oireet, endokriiniset ilmeentymät ja myksoomat. Taulukko 1 kuvaa erilaisten kliinisten ilmeentymien esiintyvyyttä tutkimuksessa, jossa tutkittiin 353 Carneyn kompleksia sairastavaa potilasta (Bertherat ym. 2010).

Taulukko 1. (Muokattu lähteestä Bertherat ym. 2010). Yleisimpien Carneyn kompleksin ilmeentymien esiintyvyyttä.

| Manifestaatio | Kyseisen manifestaation yleisyys, n=353 n (%) |
|--|--|
| Useat kesakot | 43 (70) |
| Primaarinen pigmentoitunut lisämunuaiskuoren tauti | 212 (60) |
| Pigmentoituneet ihomuutokset | 177 (50) |
| Sydämen myksooma | 112 (32) |

| | |
|---|---------|
| Kilpirauhastuumori | 88 (25) |
| Ihon myksooma | 69 (20) |
| Suurisoluinen kalsifioitunut Sertolisolukasvain | 54 (15) |
| Psammomatoottinen melanoottinen schwannooma | 28 (8) |

2.5 Iho-oireet

Yli 80 %:lla Carneyn kompleksia sairastavista potilaista on todettu pigmentoituneita ihomuutoksia. Kesakot ovat makroskooppisesti litteitä epätarkkarajaisia makuloita ja niitä esiintyy 70–75 %:lla potilaista. (Kaltsas ym. 2000, Mateus ym. 2008.) Kesakoita esiintyy pääasiassa kasvojen alueella, korvissa ja genitaalialueella (Salpea ja Stratakis 2014). Muita Carneyn kompleksin kliiniseen kuvaan kuuluvia ihomuutoksia ovat melanosyyttiset ja atyyppiset neevukset sekä hyperpigmentaatio eli niin sanotut maitokahviläiskät. Maitokahviläiskät ovat tunnuspiirre myös McCune-Albrightin syndroomassa ja neurofibromatoosissa ja lisäksi niitä voi esiintyä yksittäisinä myös terveillä potilailla. McCune-Albrightin syndroomassa maitokahviläiskät ovat röpelöreunaisia, kun taas Carneyn kompleksissa ja neurofibromatoosissa ne ovat enemmän sileäreunaisia (Albright ym. 1938, Stratakis ym. 2001, Kumar ym. 2017). Edellä mainitut iholeesiot voivat olla potilailla jo syntymästä saakka, mutta yleensä ne kehittyvät varhaislapsuuden aikana (Stratakis ym. 2001). Ihon myksoomia eli fibroblastien muodostamia hyvänlaatuisia kasvaimia (Miettinen ja Soini, 2012) esiintyy 30–55 %:lla potilaista (Bertherat ym. 2001) ja ne sijaitsevat tyypillisesti silmäluomessa, ulkoisessa korvakäytävässä tai nännissä (Stratakis ym. 2001).

2.6 Endokrinologiset kasvaimet

Pigmentoituneesta nodulaarisesta lisämunuaisen sairaudesta (Pigmented nodular adrenocortical disease, PPNAD) johtuva Cushingin oireyhtymä on tavallisin endokrinologinen ilmentymä Carneyn kompleksia sairastavilla potilailla ja sitä esiintyy 30–50 % potilaista (Bertherat 2006, Kamilaris ym. 2019). PPNAD on mahdollista havaita lisämunuaisen tietokonetomografiakuvauksessa, jossa se näkyy klassisesti muutaman millimetrin pituisina noduluksina, joiden välissä on atrofista lisämunuaiskudosta. PPNAD voi näkyä tietokonetomografiassa myös ainoastaan suurentuneena lisämunuaisena ilman noduluksia. (Rockall ym. 2004.) On raportoitu myös tapauksia, joissa PPNAD ei näkynyt kuvantamistutkimuksissa ollenkaan. Tämä on kuitenkin yleisempää alle 10-vuotiailla lapsipotilailla. (Pasternak-Pietrzak ym. 2018, Zhang ym. 2019, Vitellius ym. 2022.)

PPNAD-potilailla on alhaiset plasman adrenokortikotropiinitasot ja kortisolin tai adrenokortikotropiinin erityös ei stimuloidu kortikotropiinia vapauttavan hormoni-injektion jälkeen. Deksametasonikokeessa plasman kortisolipitoisuus ei laske edes suurilla deksametasonin annoksilla. PPNAD:sta johtuvan Cushingin syndrooman yleisin hoitomuoto on molempien lisämunaisten poisto. (Bertherat 2006, Rothenbuhler ja Stratakis 2010.) PPNAD:n lisäksi Carneyn kompleksia sairastavilla potilailla on todettu myös lisämunaiskuoren pahanlaatuisia kasvaimia (Morin ym. 2012, Jouinot ja Bertherat 2019).

Carneyn kompleksia sairastavilla potilailla on havaittu kilpirauhasessa follikulaarista ja nodulaarista hyperplasiaa, follikulaarisia adenoomia, follikulaarista ja papillaarista karsinoomaa ja kystisiä muutoksia (Stratakis ym. 1997, Carney ym. 2018). Kilpirauhasen ultraäänitutkimus tulisi tehdä säännöllisesti, jotta mahdollinen kilpirauhasassyöpä pystyttäisiin havaitsemaan tarpeeksi ajoissa. Patologiset muutokset kilpirauhasessa ovat yleisiä huolimatta kliinisestä ja biokemiallisesta eutyroidismista. (Stratakis ym. 1997.)

Kiveksen suurisoluisista kalsifioitunutta Sertolinsolukasvainta (LCCSCT= Large cell calcifying sertoli cell tumour) on todettu esiintyvän kolmasosalla Carney kompleksia sairastavista pojista ja miehistä (Stratakis ym. 2001, Bertherat ym. 2009, Espiard ym. 2020). LCCSCT esiintyy usein multisentrisenä ja bilateraalisenä ja se malignisoituu harvoin. LCCSCT:n histologisia tunnuspiirteitä ovat suuret eosinofiiliset solut ja diffuusi kalkkeutuminen. (Stratakis ym. 2002, Giglio ym. 2003.) Somaattisen PRKAR1A-mutaation on osoitettu aiheuttaneen suurisoluisen Sertolinsolukasvaimen (Tatsi ym. 2019). LCCSCT ekspressoii aromataasia, minkä seurauksena potilailla voi esiintyä gynekomastiaa ja luuston kypsymisen nopeutumista (Gourgari ym. 2012). Prepubertaalisilla poikapotilailla, joilla on todettu Carneyn kompleksi, tulisi kiveksen ultraääniä tehdä vuosittain (Stratakis ym. 2016). Carneyn kompleksin lisäksi LCCSCT:ta esiintyy myös Peutz-Jeghers syndroomassa ja tyypin 1 neurofibromatoosissa (Gourgari ym. 2012, Al-Obaidy ym. 2022).

Carneyn kompleksia sairastavilla potilailla on havaittu aivolisäkkeen adenoomia, jotka aiheuttavat kasvuhormonin (GH) ja insuliininkaltaisen kasvutekijän (IGF-1) pitoisuuksien nousun (Watson ym. 2000). Kasvuhormonia erittävä aivolisäkkeen kasvain voi aiheuttaa akromegaliaa, mikä on kuitenkin harvinaista Carneyn kompleksia sairastavilla. Suurella osalla potilaista kasvuhormoni - ja prolaktiinipitoisuudet ovat lievästi koholla, vaikka heillä ei olisi aivolisäkkeen kasvainta. (Bertherat, 2006.)

2.7 Myksoomat

Sydämen myksoomat ovat hyvänlaatuisia kasvaimia, jotka muodostuvat löyhästä sidekudoksesta ja sukkulamaisista tai tähtimäisistä tuumorisoluiista (Mäkinen ja Soini, 2012). Carneyn kompleksia sairastavilla potilailla sydämen myksoomia on todettu noin 30 %:lla (Bertherat ym. 2010). Kaikista sydämen myksoomista taas lähes 7 % on todettu Carneyn kompleksia sairastavilla potilailla (Sardar ym. 2014). Yleisimmin myksoomat sijaitsevat vasemmassa eteisessä (Imai ym. 2005, Azevedo ym. 2010). Carneyn kompleksia sairastavilla potilailla myksoomat voivat esiintyä yhdessä eteisessä tai kammiossa tai jopa molemmissa eteisissä ja kammioissa ja ne esiintyvät usein multisentrisinä. (Correa ym. 2015.)

Vaikka sydämen myksoomat ovat hyvänlaatuisia kasvaimia, ne voivat johtaa jopa kuolemaan obstruktiivisten komplikaatioiden ja embolisaation seurauksena (Wilkes ym. 2005). Sydämen ultraäänitutkimus tulisi tehdä vuosittain kaikille Carneyn kompleksia sairastaville potilaille, koska sydämen myksoomat kehittyvät nopeasti ja ne uusiutuvat usein (Stratakis ym. 2016, Espiard ym. 2020). Sydämen myksoomat tulisi poistaa leikkaamalla mahdollisimman pian diagnoosin jälkeen, jotta ne eivät ehtisi aiheuttaa komplikaatioita (Wei ym. 2019). Myksoomia voi esiintyä myös rinnoissa sekä nais- että miespotilailla ja ne ovat usein bilateraalisia (Stratakis ym. 2001). Edellä mainitussa tutkimuksessa, jossa tutkittiin 353 Carneyn kompleksia sairastavaa potilasta, 20 %:lla potilaista havaittiin rinnan myksoomia (Bertherat ym. 2009).

2.8 Muut kasvaimet

Psammomatoottinen melanoottinen schwannooma on harvinainen Carneyn kompleksin oire (Bertherat ym. 2009). Se sijaitsee yleensä ruokatorvessa, vatsan alueella tai paraspinaalisessa symptaattisessa hermoringossa, mutta se voi sijaita missä tahansa perifeerisessä hermostossa (Constantine ym. 2001, Rothenbuhler ja Stratakis 2010). Psammomatoottisia melanoottisia schwannoomia pystytään harvoin leikkaamaan ja noin 10 % niistä on pahanlaatuisia, jotka voivat metastasoida keuhkoihin, maksaan tai aivoihin (Rothenbuhler ja Stratakis 2010).

Osteokondromyksooman esiintyvyys Carneyn kompleksia sairastavilla on vain noin yhden prosentin luokkaa (Carney ym. 2001). Osteokondromyksooma esiintyy yleensä pitkissä luissa ja vain harvoin kasvojen luissa tai selkärangassa. Osteokondromyksoomat kehittyvät varhaislapsuudessa ja ne sekoitetaan usein osteokondroomiin ja osteosarkoomiin. (Rothenbuhler ja Stratakis 2010.)

Carneyn kompleksia sairastavilla naispotilailla on havaittu munasarjakystia, kystisiä teratoomia ja munasarjojen pintaepiteelistä lähtöisin olevia kasvaimia (Stratakis ym. 2001).

2.9 Diagnostiikka

Carneyn kompleksin diagnoosia varten potilaan tulee joko täyttää alla olevan taulukon (taulukko 2) kaksi pääkriteeriä tai yksi pääkriteeri ja yksi täydentävä kriteeri (Stratakis ym. 1998, Stratakis ym. 2001, Kamilaris ym. 2019).

Taulukko 2. (Muokattu lähteistä Stratakis ym. 1998, Stratakis ym. 2001, Kamilaris ym. 2019). Carneyn kompleksin diagnosikriteerit. Carneyn kompleksin diagnoosia varten potilaan tulee joko täyttää allaolevan taulukon kaksi pääkriteeriä tai yksi pääkriteeri ja yksi täydentävä kriteeri.

| | Kriteerit |
|-----|--|
| 1) | Läikikäs ihopigmentoituma tyypillisellä paikalla huulissa, sidekalvolla, silmäkulmassa, vaginan tai peniksen mukoosassa |
| 2) | Myksooma iholla tai limakalvolla |
| 3) | Sydämen myksooma |
| 4) | Rinnan myksooma tai siihen viittaava magneettikuvalöydös |
| 5) | PPNAD (Primary pigmented nodular adrenocortical disease) tai paradoksaalinen virtsan glukokortikoidisteroidin positiivinen reaktio deksametasonin annosteluun Liddlen testissä |
| 6) | Kasvuhormonia tuottavan adenooman aiheuttama akromegalia |
| 7) | Suurisoluinen kalsifioituva Sertolinsolukasvain (LCCSCT) tai kalkkeuma kivesten ultraäänitutkimuksessa |
| 8) | Kilpirauhaskarsinoma tai useita ultraäänitutkimuksessa nähtäviä tiiviitä nystyröitä nuorella potilaalla |
| 9) | Psammomatoottinen melanoottinen schwannooma |
| 10) | Siniluomi |
| 11) | Useita rinnan duktaalisia adenoomia |
| 12) | Osteokondromyksooma |
| | Täydentävät kriteerit |
| 1) | Carneyn kompleksia sairastava ensimmäisen asteen sukulainen |
| 2) | Inaktivoiva mutaatio <i>PRKARIA</i> -geenissä |

2.10 Erotusdiagnostiikka

Carneyn kompleksilla on paljon yhteisiä piirteitä muun muassa neurofibromatoosin, Peutz-Jeghers- ja McCune Albright-syndroomien kanssa, mikä voi vaikeuttaa oikean diagnoosin tekemistä (Salpea ja Stratakis 2014, Jelsig ym. 2016, Tsukamoto ym. 2017). Kirjallisuudessa on kuvattu tapaus, jossa Carneyn kompleksi oli alun perin diagnosoitu neurofibroomaksi, koska potilaan ihon myksoomien oli ajateltu olevan neurofibroomia (Tsukamoto ym. 2017). Neurofibroomien lisäksi neurofibromatoosissa esiintyy myös Carneyn kompleksissakin esiintyviä maitokahviläiskä, mutta neurofibromatoosissa nämä yleensä suurenevät ajan kuluessa (Stratakis ym. 2001).

Peutz-Jeghersin syndroomaan kuuluvat hamartomatoottinen polypoosi, johon liittyvät ihon ja limakalvojen pigmentaatio ja tuumorit sekä suolistossa että muualla elimistössä (Vidal ym. 2009).

Sukusolumutaatioiden *STK11/LKB1*-geenissä on todettu aiheuttavan Peutz-Jeghersin oireyhtymää (Hemminki ym. 1998). Peutz-Jeghersin syndroomaa sairastavilla potilailla on havaittu suurisoluisia Sertolinsolukasvaimia (Wilson ym. 1986, Yekedüz ym. 2017). Peutz-Jeghersin oireyhtymän ja Carneyn kompleksin yhteisiä piirteitä ovat siis suurisoluiset Sertolinsolukasvaimet ja pigmentaatio iholla ja limakalvoilla.

McCune-Albrightin syndrooma on harvinainen oireyhtymä, jonka tunnuspiirteitä ovat polyostoottinen fibroottinen dysplasia, maitokahviläiskät, ennenaikainen murrosikä ja endokrinopatiat (Albright ym. 1938, Kumar ym. 2017). McCune-Albrightin syndroomassa maitokahviläiskät ovat röpelöreunaisia, kun taas neurofibromatoosissa ne ovat sileäreunaisia, kuten myös Carneyn kompleksissa. Maitokahviläiskät Carneyn kompleksissa ovat yleensä pienempiä, vähemmän pigmentoituneita kuin McCune-Albrightin syndroomassa ja ne myös yleensä haalenevat ajan kuluessa. (Stratakis ym. 2001.) McCune-Albrightin syndrooma aiheutuu somaattisista aktivoivista mutaatioista *GNAS*-geenissä (Boyce ja Collins 2019).

2.11 Ennuste

Carneyn kompleksiin liittyy merkittävää kuolleisuutta., josta suurin osa selittyy sydämen myksoomien aiheuttamilla kuolintapauksilla. Myös metastasoituneiden psammomatoottisten schwannoomien ja kivesten kalsifioituneiden Sertolinsolukasvainten on osoitettu aiheuttaneen kuolemia Carneyn kompleksia sairastaneilla potilailla. (Bertherat ym. 2009, Espiard ym. 2020, Stratakis ym. 2001.) Sydämen myksoomat voivat aiheuttaa äkkikuolemia embolisaation,

rytmihäiriöiden tai sydänläppien mekaanisen obstruktion kautta (Sabageh ym. 2012, Kitchin ja Benson 2015).

3 TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA HYPOTEESIT

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia Carneyn kompleksin esiintyvyyttä Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin alueella ja kirjallisuuskatsauksen avulla selvittää Carneyn kompleksin kliinistä kuvaa ja genetiikkaa. Lisäksi tarkoituksena oli tutkia tutkimuspotilaiden kiveskasvainten histologiaa. Histologiset näytteet tehtiin kolmen potilaan kiveskasvaimista. Näistä kolmesta potilaasta yhdellä on todettu Carneyn kompleksi, joten tämän potilaan kiveskasvainta käytettiin positiivisena kontrollina. Kahdella muulla potilaalla on epäilty kliinisten oireiden perusteella Carneyn kompleksia.

Lisäksi halusimme selvittää löytyisikö Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin alueelta potilaita, jotka täyttäsivät potilaskertomuksiin kirjattujen kliinisten löydösten perusteella Carneyn kompleksin diagnostiset kriteerit.

4 AINEISTO JA MENETELMÄT

4.1. Potilasrekisteritutkimus

Potilashaku tehtiin Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin tietojärjestelmästä ajalta 1980–2020 käyttäen sekä ICD9- että ICD10-koodeja. Potilaita haettiin ICD-10-koodeilla D29.2 eli kiveksen hyvänlaatuinen kasvain ja koodilla D44.8 eli usean umpirauhasen kasvutaipumukseltaan epäselvät tai tuntemattomat kasvaimet. ICD-9-koodeja, joita käytettiin haussa, olivat 222 eli miehen sukupuolielinten hyvänlaatuinen kasvain ja 237.4 eli alkuperältään epäselvä endokriinisen elimen kasvain.

Koska Carneyn kompleksille ei ole omaa diagnoosikoodia, haku tehtiin potilaskertomuksista myös termeillä ”Carney” ja ”NAME-syndrooma”. Kaiken kaikkiaan potilashaussa ICD-9-koodeilla, ICD10-koodeilla ja ”Carney” sekä ”NAME-syndrooma”-termeillä saatiin yhteensä 350 potilasta. Hakusanoilla ”Carney” ja ”NAME-syndrooma” löytyi 6 potilasta edellä mainituista 350:sta. Potilaiden potilaskertomukset käytiin läpi, mutta kontrollipotilasta lukuun ottamatta kukaan muu potilas ei potilasasiakirjamerkintöjen perusteella täyttänyt Carneyn kompleksin diagnostisia

kriteereitä. ”Carney” ja ”NAME-syndrooma”-termeillä saaduista kuudesta potilaasta yksi oli kontrollipotilaamme ja viidellä muulla oli ainoastaan epäilty Carneyn kompleksia.

4.2 Histologiset analyysit

Kiveskudospalat oli kerätty formaliiniin, minkä jälkeen ne dehydroitiin ja valettiin parafiiniin rutiinikäytössä olevien aiemmin kuvattujen menetelmien mukaisesti (Undeutsch ym. 2015).

Parafiiniblokkeja jäähdytettiin jäällä, jonka jälkeen kudospalasta leikattiin 4 µm kudisleike mikrotomilla (Leica, Wetzlar, Germany) ja leike kiinnitettiin lasille lämpimän veden avulla. Näytteet värjättiin hematoksyliinilla ja eosiinilla. Lasit skannattiin käyttäen Panoramic P1000-skanneria (3DHistech Ltd., Budapest, Hungary).

4.3 Potilaat

Tutkimuksessa oli mukana kolme potilasta. Potilaalla 1 on diagnosoitu Carneyn kompleksi (Toppari ym. 1998) ja sekä potilaalla 2 että potilaalla 3 on epäilty Carneyn kompleksia kivistuumorimuutoksen perusteella.

Potilas 1 on 43-vuotias mies, jolla on todettu Carneyn kompleksi (Toppari ym. 1998). Potilaalta on poistettu molemmat kivekset bilateraalisten suurisoluisten kalsifioituvien Sertolinsolukasvainten takia. Potilaalta on poistettu sydämen vasemmasta eteisestä myksooma ja oikeasta eteisestä kaksi myksoomaa. Kaulalla oikealla puolella arteria carotis internan ja vena jugulariksen takana potilaalla on schwannoomaksi sopiva 13 mm muutos, joka on pysynyt ultraäänikontrolleissa samankokoisena pitkään. Tämän vuoksi rutiininomaiset ultraäänikontrollit on lopetettu vuonna 2021. Potilaalla on poistettu useita ihon myksoomia eri puolelta kehoa. Myksoomien lisäksi potilaalla ei ole muita iho-oireita. Potilaalla on ollut ajoittain GH -, IGF-1- ja prolaktiinitasojen nousua. Sellan MRI on tehty viimeksi elokuussa 2020, tällöin kuvauksessa ei tullut esille aivolisäkekasvaimeen viittaavaa. Potilaan sukuanamneesista tai Carneyn kompleksin perinnöllisyydestä ei ole tietoa.

Potilas 2 on 18-vuotias poika. Potilas on adoptoitu Afrikasta, joten sukuanamneesista ei ole tietoa. Potilas hakeutui päivystykseen marraskuussa 2019 oikeanpuoleisen kiveskivun takia ja tällöin potilaan oikea kives todettiin kiertyneeksi ja se poistettiin. Potilaalla on iholla siellä täällä pisamia ja läiskiä, joiden koko vaihtelee. Pisamia esiintyy erityisesti jalkapohjissa, jalkapöydissä, kämmenissä ja kädenselissä, mutta myös kainaloissa, nivustaipeissa sekä kasvojen sivulla ja nenänpielessä.

Potilaalla on gynekomastiaa, mutta ei tiedetä tarkkaan, milloin se on alkanut tai onko se vähentynyt kiveksen poiston jälkeen.

Potilaalla on epäilty muun muassa Peutz-Jeghersin syndroomaa ja häneltä on tutkittu *STK-11*-geeni, jossa ei havaittu poikkeavuutta. Endokrinologilla ei ole herännyt epäilystä mistään tietystä sairaudesta kliinisen tutkimuksen perusteella, minkä takia potilaalle tehtiin laaja-alainen eksomitutkimus, jossa tarkasteltiin erityisesti *PRKARIA*-, *AR*-, *PTPN11*-, *RAF1*- ja *APC*-geenejä.

Potilas 3 on 17-vuotias poika, jolta on poistettu toinen kives äkillisen kiveskivun takia. Potilaasta 3 ei ole muita kliinisiä tietoja.

5 TULOKSET

5.1 Potilashaku

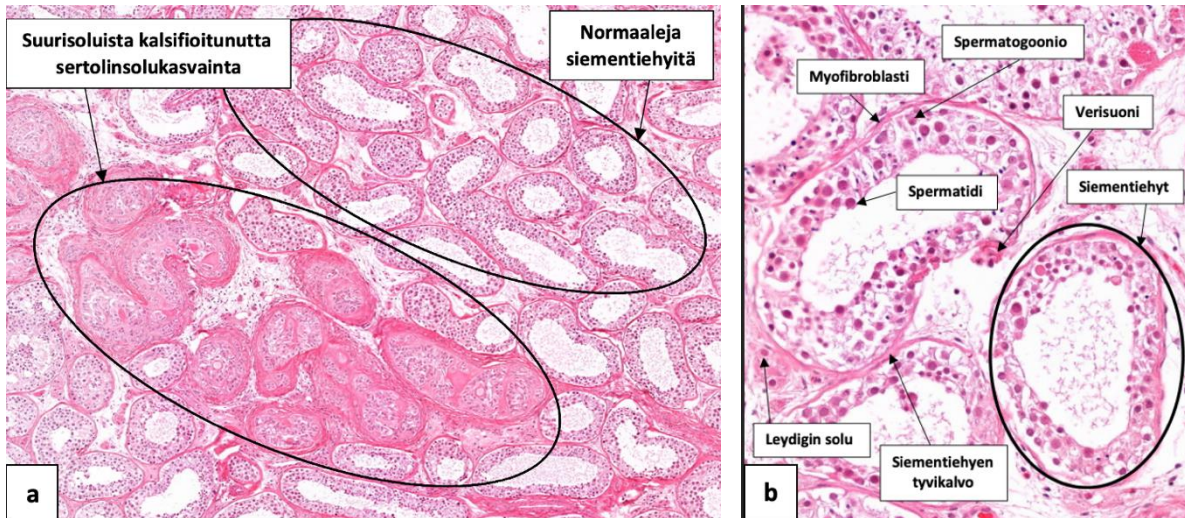
Potilashaku tehtiin Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin tietojärjestelmästä ajalta 1980–2020. Haussa käytettiin sekä ICD9- että ICD10-koodeja vastaten seuraavia diagnooseja ”usean umpirauhasen kasvutaipumukseltaan epäselvät tai tuntemattomat kasvaimet” ja ”alkuperältään epäselvä endokriinisen elimen kasvain”. Tämän lisäksi haku tehtiin myös termeillä ”Carney” ja ”NAME-syndrooma”.

Kaiken kaikkiaan potilashaussa ICD-9-koodeilla, ICD10-koodeilla ja ”Carney” sekä ”NAME-syndrooma”-termeillä saatiin yhteensä 350. Hakusanoilla ”Carney” ja ”NAME-syndrooma” löytyi 6 potilasta 350:sta. Potilaiden potilaskertomukset käytiin läpi, mutta kontrollipotilasta lukuun ottamatta kukaan muu potilas ei potilasasiakirjamerkintöjen perusteella täyttänyt Carneyn kompleksin diagnostisia kriteereitä. ”Carney” ja ”NAME-syndrooma”-termeillä saaduista kuudesta potilaasta yksi oli kontrollipotilaamme ja viidellä muulla oli ainoastaan epäilty Carneyn kompleksia.

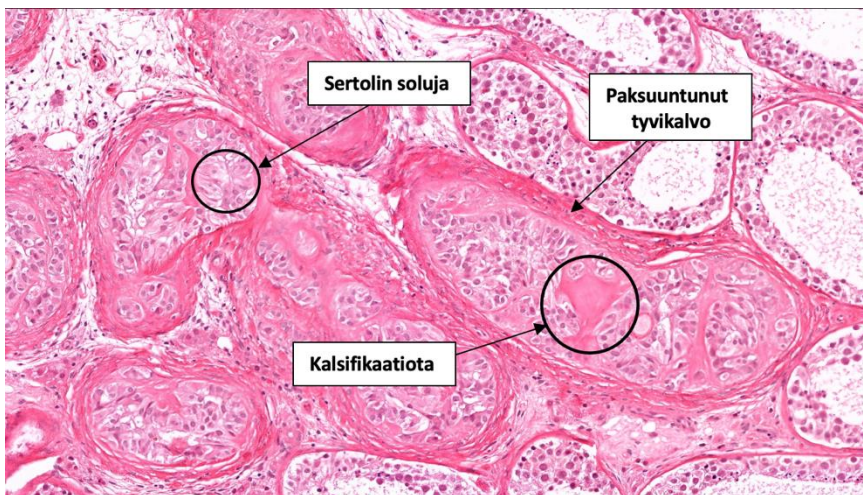
5.2 Kiveskasvainten histologia

Potilaalla 1 on diagnosoitu Carneyn kompleksi (Toppari ym. 1998) ja potilaan molemmat kivekset on poistettu bilateraalisten suurisoluisien kalsifioituvien Sertolinsolukasvainten takia. Kiveskasvain on tyypiltään suurisoluisen kalsifioituva Sertolinsolukasvain. Kasvinkudos koostuu suurista

neoplastisista Sertolin soluista (Kuva 3). Kasvaimen alueella siementiehyiden tyvikalvo on paksuuntunut ja osassa siementiehyistä on nähtävissä kalsifikaatioita (Kuva 4)



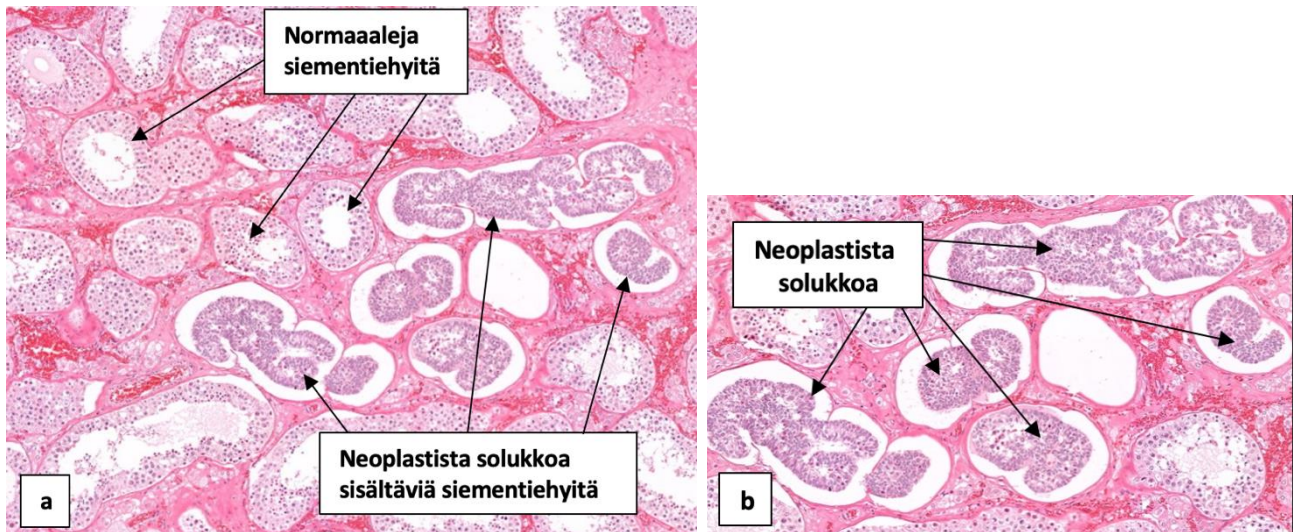
Kuva 3. Histologinen kuva potilaan 1 kivistuumorin HE-värijäysleikkeestä. (a) Kuvan keskiosassa näkyy ympyröitynä suurisoluisia Sertolinsolukasvainta. Kuvan yläosassa näkyy ympyröitynä normaaleja siementiehyitä. (b) Lähikuva potilaan 1 normaalista kiveskudoksesta. Kuvaan merkittynä ympyrällä siementiehyt ja nuolilla Leydigin solu, spermatidi, spermatogoonio, myofibroblasti, siementiehyen tyvikalvo ja verisuoni.



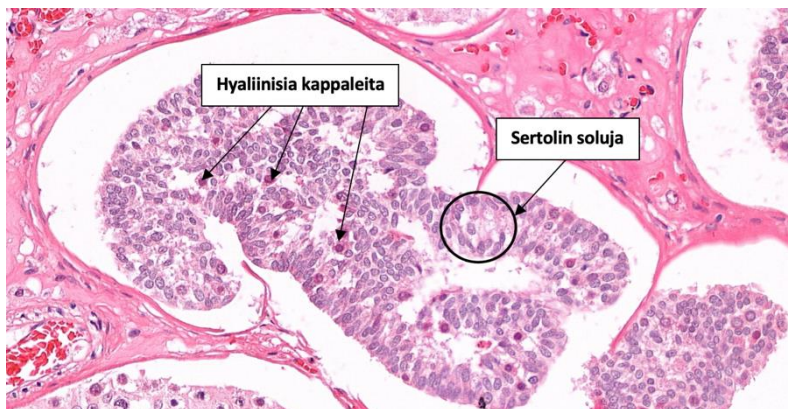
Kuva 4. Lähikuva potilaan 1 kiveskasvaimesta. Siementiehyiden tyvikalvot ovat paksuuntuneet. Kasvainsolukko koostuu suurista Sertolin soluista, joiden välissä on nähtävissä kalsifikaatiota.

Potilaan 2 kiveskudoksessa suurin osa siementiehyistä on normaaleja, mutta niiden lisäksi kiveskudoksessa on nähtävissä siementiehyitä, joiden sisällä on neoplastista solukkoa (Kuva 5). Neoplastinen solukko koostuu suurista Sertolin soluista ja siinä on lisäksi nähtävillä pieniä hyaliinisia kappaleita (Kuva 6). Patologin lausunnon mukaan kasvaimen morfologian perusteella kasvain on todennäköisimmin intratubulaarinen suurisoluisen hyalinisoituvan Sertolinsolukasvain. Sertolinsolukasvaimin diagnostiikassa käytetään inhibiiniä markerina, joka ekspressoituu yli 90

%:ssa näissä kasvaimissa (Iczkowski ym. 1998). Potilaan 2 kasvaimesta ei pystytty varmistamaan inhibiiniexpressiota, minkä vuoksi diagnoosia ei saatu enää varmistettua immunohistokemialla. Toisaalta on myös mahdollista, että näyte on ollut huonolaatuinen ja värjäys ei tämän vuoksi onnistunut.

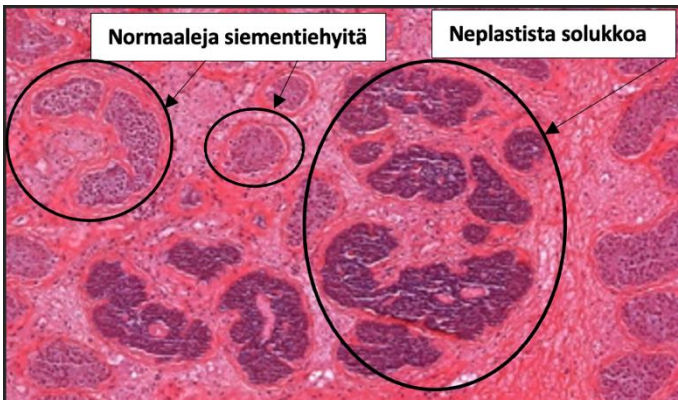


Kuva 5. Histologinen kuva potilaan 2 kiveskudoksesta. (a) Kuvan yläosassa on nuolella merkittynä normaaleja siementiehyitä. Keskellä kuvassa on nuolella merkittynä siementiehyitä, joiden sisällä on Sertolin soluista koostuvaa neoplastista solukkoa. (b) Lähikuva neoplastista solukkoa sisältävistä siementiehyistä.



Kuva 6. Histologinen kuva potilaan 2 kasvainkudoksesta. Kasvainkudos koostuu ympäröidyistä Sertolin soluista ja nuolilla merkityistä hyaliinisista kappaleista.

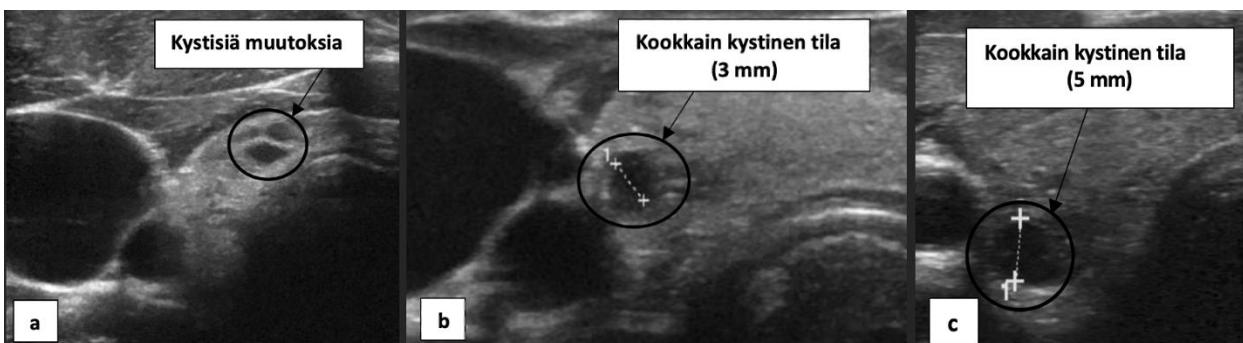
Potilaan 3 kiveskudoksessa on pieni 0,8 x 1,2 mm kokoinen tuumorifokus, joka patologin mukaan edustaa parhaiten Sertolinsolutuumoria, jossa on immaturaa Sertoli-tyyppistä solukkuutta ja hyalinisaatiota.



Kuva 7. Histologinen kuva potilaan 3 kiveskasvaimesta. Kuvassa on nähtävissä normaalien siementiehyiden lisäksi neoplastista solukkoa, joka koostuu Sertolin soluista.

5.3 Potilas 2

Potilaalle 2 tehtiin kesällä 2020 kilpirauhasen ultraääni, jossa ei näkynyt solidia tuumoria, mutta kilpirauhasen oikean lohkon lateraalilaidalla ja lohkon ja istmuksen rajalla näkyi pieniä kystisiä muutoksia. Kookkaimmat kystiset tilat olivat 3 mm kokoisia. Kilpirauhasen ultraääni kontrolloitiin 2022. Tällöin kystiset muutokset olivat hieman kasvaneet, kookkaimmat kystiset tilat olivat 5 mm, mutta edelleenkin minkäänlaista solidia tuumoria ei ollut näkyvissä. Kuvassa 8 näkyvät kystiset muutokset sekä vuoden 2020 ultraäänikuvauksesta että kontrollikuvauksessa vuodelta 2022.



Kuva 8. Potilaan 2 kilpirauhas kudosta. (a) Kuva vuoden 2020 ultraäänikuvauksesta. Oikeassa kilpirauhaslohkossa on nähtävissä kystisiä muutoksia. (b) 2020 ultraäänikuvauksessa kookkain kystinen tila oli kooltaan 3 mm. (c) Kontrollikuvauksessa vuonna 2022 kookkain kystinen tila oli 5 mm, joten hidasta kasvua on havaittavissa.

Potilaalle tehtiin laaja-alainen eksomitutkimus, jossa ei löytynyt mitään poikkeavaa. Tämän vuoksi päädyttiin tekemään kromosomeja kuvaava molykyylikaryotyypit tutkimus (XON array). Kyseisen tutkimusmenetelmä on tavanomaista molekyylikaryotyypit tutkimusta tarkempi, koska XON array-tutkimuksen resoluutio on 100 kb. Tämän ansiosta tällä tutkimusmenetelmällä pystytään toteamaan

100 kb kokoisia ja sitä isompia mikrobeleettioita ja duplikaatioita. XON-array-tutkimuksessa ei kuitenkaan todettu mitään poikkeavaa.

Koska eksomi- ja molekyylikaryotyypin tutkimusten tulokset olivat normaaleja, potilaan DNA-näytteestä päädyttiin tekemään vielä koko genomin tutkimus Centogenen laboratoriossa, jossa ei myöskään todettu mitään poikkeavaa. Potilaalle on nyt tehty kattavat nykyaikaiset tutkimukset, joten tällä hetkellä ei ole rutiininomaista jatkotutkimusmahdollisuutta.

6 POHDINTA

6.1 Potilashaku

Carneyn kompleksi on harvinainen neoplastinen sairaus, johon kuuluu moninaisia oireita, mikä voi tehdä diagnostiikasta haastavaa. Haastetta lisää se, että harvinaissairautena Carneyn kompleksille ei ole olemassa omaa diagnoosikoodia ICD-10- tautiluokituksessa.

Potilashaussa käytettiin sekä ICD9- että ICD10-koodeja vastaten seuraavia diagnooseja ”usean umpirauhasen kasvutaipumukseltaan epäselvät tai tuntemattomat kasvaimet” ja ”alkuperältään epäselvä endokriinisen elimen kasvain”. Tämän lisäksi haku tehtiin myös termeillä ”Carney” ja ”NAME-syndrooma”. Potilashaussa ei löytynyt kontrollipotilastamme lukuun ottamatta uusia potilaita, jotka olisivat täyttäneet Carneyn kompleksin diagnostiset kriteerit. Potilashakuun olisi haluttu sisällyttää kaikkia Carneyn kompleksia oireita vastaavat CD-9 - ja ICD-10-tautiluokituksien koodit, mutta tällöin potilasdataa olisi tullut niin runsaasti, että sen läpikäyminen manuaalisesti olisi ollut käytännössä lähes mahdotonta.

Potilashaussa ei siis pystytty käytännön syistä käyttämään kaikkia Carneyn kompleksin oireita vastaavia diagnoosikoodeja ja lisäksi Carneyn kompleksille ei ole omaa ICD-10-koodia, jota olisi voinut käyttää potilashaussa. Edellä mainittujen syiden vuoksi on mahdollista, että Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin alueella on potilaita, joilla on Carneyn kompleksin diagnosoimiseksi tarvittavat kliiniset löydökset, mutta potilaat eivät olleet mukana tutkimuksen potilaspoiminnassa.

ICD-10-tautiluokituksessa harvinaissairauksille on käytössä vain noin 350 diagnoosikoodia. Tämän vuoksi Carneyn kompleksin lisäksi suurin osa muistakin harvinaisista sairauksista täytyy kirjata potilaskertomuksissa jonkin muun diagnoosikoodin alle, minkä seurauksena harvinaisseurauksien rekisteröinti ja tilastointi hankaloituu huomattavasti. Tähän ongelmaan yhtenä ratkaisuna EU:ssa on

kehitetty harvinaissairauksia varten Orpha-koodisto, jossa on diagnoosikoodeja yli 6000 harvinaissairaudelle. Orpha-koodisto on otettu käyttöön Helsingin yliopistollisessa sairaalassa HUS:ssa keväällä 2023. Tavoitteena on, että tulevaisuudessa Orpha-koodit olisivat käytössä kansallisella tasolla, minkä myötä harvinaissairauksia pystyttäisiin jatkossa tunnistamaan ja tilastoimaan paremmin. Tämän ansiosta harvinaissairauksien tutkiminen väestötasolla helpottuisi. (HUS 2023, Pennanen 2023.) Jos Orpha-koodisto olisi jo käytössä Varsinais-Suomen alueella, olisimme voineet hyödyntää sitä potilashaussa, sillä Carneyn kompleksille on olemassa oma diagnoosikoodi Orpha-koodistossa (<https://www.orpha.net/en/disease/detail/1359>).

Orpha-koodiston käyttöönoton lisäksi tekoäly voisi olla yksi keino helpottaa harvinaissairauksien diagnosointia ja tilastointia. Tekoälyyn pohjautuvaa koneoppimista voitaisiin käyttää apuna suurien tiedostojen, esimerkiksi potilasdatan, läpikäymisessä. Koneoppimista olisi voinut hyödyntää tutkimuksemme potilashaussa niin, että potilashaku olisi tehty kaikilla Carneyn kompleksin kliinisiä ilmentymiä vastaavilla ICD-10 - ja ICD-9-koodeilla ja koneoppimisen avulla suuresta määrästä potilaskertomuksia olisi poimittu potentiaalisesti Carneyn kompleksia sairastavat potilaat.

Koneoppimisen algoritmit voitaisiin opettaa tunnistamaan tietyille harvinaissairaudelle tyypillisiä markkereita ja tämän myötä harvinaissairauksien diagnosoinnista havainnoimisesta voisi tulla tämänhetkistä täsmällisempää. Tekoälyyn pohjautuvien menetelmien hyväksi käyttäminen voisi potentiaalisesti myös nopeuttaa harvinaissairauksien diagnostiikkaa ja vähentää kustannuksia. Täytyy kuitenkin ottaa huomioon, että koneoppimisen algoritmit tarvitsevat toimiakseen paljon harjoitustapauksia, mikä voi olla hankalaa toteuttaa harvinaisten sairauksien kohdalla. (Visibelli ym. 2023, Voitara ym. 2023.)

6.2 Tutkimustapauksista ja näytteistä

Potilas 1 on 43-vuotias mies, jolla on todettu Carneyn kompleksi (Toppari ym. 1998). Potilaalta on poistettu sydäimestä kolme erillistä myksoomaa, potilaalla on ihon myksoomia ja kaulalla todettu schwannooma. Lisäksi potilaalta on poistettu molemmat kivekset bilateraalisten suurisoluisten kalsifioituvien Sertolinsolukasvainten takia. Poiketen tutkimuksen muista potilaista, potilaan 1 kiveskasvainten histologisissa leikkeissä näkyi Sertolin soluista koostuvan neoplastisen solukon lisäksi myös kalsifikaatioita.

Potilaalla 2 on suurisoluinen hyalinisoituva Sertolinsolukasvain, mutta Carneyn kompleksin diagnoosikriteereihin kuuluu suurisoluinen kalsifioituva Sertolinsolukasvain (Stratakis ym. 2001, Bertherat ym. 2009, Espiard ym. 2020). Koska potilaalla on kuitenkin pisama lähellä silmäkulmaa ja kilpirauhasessa pieniä kystisiä muutoksia, potilas täyttää kaksi Carneyn kompleksin diagnostista kriteeriä, jotka riittäisivät sairauden diagnosoimiseen (Stratakis ym. 1998, Stratakis ym. 2001).

Potilaalle 2 tehdystä laaja-alaisesta eksomitutkimuksesta ei löytynyt mitään poikkeavaa. Tämän vuoksi potilaan DNA-näytteestä tehtiin koko genomien tutkimus Centogenen laboratoriossa, jossa ei myöskään todettu mitään poikkeavaa. Tulevaisuudessa potilaan kiveskasvaimesta voitaisiin etsiä ituradan geenivirhettä. Tällaisia kasvaintutkimusmahdollisuuksia on kuitenkin saatavilla vielä vähän ja lisäksi tutkimuksia tehdään lähinnä etsittäessä patogeenisiä variantteja, joilla on merkitystä genomiohjatun lääkehoidon kannalta. Potilaan kanssa sovittiin perinnöllisyyslääketieteen klinikalla, että hän on klinikkaan yhteydessä muutaman vuoden kuluttua, koska tällöin tutkimusmahdollisuudet ovat todennäköisesti parempia kuin tällä hetkellä. Potilaan kliinisen tilanteen seuranta on siirtynyt lastentaudeilta endokrinologian puolelle.

Potilaan 3 kasvain edustaa patologin mukaan Sertolinsoluumoria, jossa on immaturaa Sertolityyppistä solukkuutta ja hyalinisaatiota, eli myöskään potilaan 3 tapauksessa ei ole kyseessä suurisoluinen kalsifioituva Sertolinsolukasvain. Koska potilaasta ei ole tiedossa muita kliinisiä löydöksiä, on vaikea sanoa Carneyn kompleksin todennäköisyydestä tämän potilaan kohdalla, mutta ainakaan potilaan kiveskasvaimen tyyppi ei kuulu Carneyn kompleksin diagnostisiin kriteereihin.

6.3 Johtopäätökset

Potilasrekisteritutkimuksessa Varsinais-Suomen alueelta ei löytynyt kontrollipotilaan lisäksi muita potilaita, jotka olisivat kliinisten löydösten perusteella täyttäneet Carneyn kompleksin diagnoosikriteereitä. Ottaen huomioon sairauden harvinaisuuden, tulos vastasi oletuksiamme. Histologisissa analyyseissa todettiin, että molempien tutkimuspotilaiden kiveskasvainten neoplastinen solukko koostuu Sertolin soluista ja hyaliinikappaleista. Kontrollipotilaan kiveskasvain taas koostuu Sertolin solujen lisäksi kalsifikaatiosta. Carneyn kompleksin diagnostisiin kriteereihin (taulukko 2) kuuluu suurisoluinen kalsifioitunut Sertolinsolukasvain, jota edustaa ainoastaan kontrollipotilaan kiveskasvain.

Carneyn kompleksi on harvinainen sairaus, johon liittyy monia erilaisia kliinisiä ilmentymiä. Carneyn kompleksia sairastavien potilaiden elinajanodote on laskenut ja sairauteen liittyy merkittävää kuolleisuutta, minkä vuoksi potilaiden tunnistaminen mahdollisimman pienellä viiveellä on tärkeää. On myös tarpeellista huolehtia säännöllisistä kontroleista jo diagnoosin saaneiden potilaiden kohdalla, jotta sairauteen liittyvät mahdolliset uudet ilmentymät pystytään havaitsemaan ajoissa. Harvinaissairauksien varhainen diagnostiikka on kuitenkin tällä hetkellä vielä haastavaa niiden harvinaisuuden takia. Tämän vuoksi onkin mielenkiintoista nähdä, voisiko tulevaisuudessa Orpha-koodiston ja tekoälyn hyödyntäminen helpottaa harvinaissairauksien diagnosointia.

LÄHTEET

Albright F, Scoville B, Sulkowitch HW. 1938. Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation, and a gonadal dysfunction. *Endocrinology (Philadelphia)*, 22 (4): 11-421

Al-Obaidy KI, Idrees MT, Abdulfatah E, Kunju LP, Wu A, Ulbright TM. 2022. Large Cell Calcifying Sertoli Cell Tumor: A Clinicopathologic Study of 18 Cases With Comprehensive Review of the Literature and Reappraisal of Prognostic Features. *The American Journal Surgical Pathology*. 46(5): 688-700.

Azevedo O, Almeida J, Nolasco T, Medeiros R, Casanova J, Bartosch C, Almeida J, Pinho P. 2010. Massive right atrial myxoma presenting as syncope and exertional dyspnea: case report. *Cardiovascular ultrasound* 8 (1): 23-23

Bertherat J. 2006. Carney complex (CNC). *Orphanet Journal of rare diseases* 1:21

Bertherat J, Horvath A, Groussin L, Grabar S, Boikos, Sosipatros B, Cazabat L, Libe R, Ren -Corail F, Stergiopoulos S, Bourdeau I, Bei T, Clauser E, Calender A, Kirschner LS., Bertagna X, Carney, JA, Stratakis CA. 2009. Mutations in Regulatory Subunit Type 1A of Cyclic Denosine 5'-Monophosphate-Dependent Protein Kinase (PRKAR1A): Phenotype Analysis in 353 Patients and 80 Different Genotypes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 94 (6):2085-2091

Bertherat J, Groussin L, Guillaud-Bataille M, Tsang K, Cazabat L, Libé R, Remmers E, René-Corail F, Faucz FR, Clauser E, Calender A, Bertagna X, Carney, JA, Stratakis CA. 2010. Mutations and polymorphisms in the gene encoding regulatory subunit type 1-alpha of protein kinase A (PRKAR1A): an update. *Human mutation* 31(4): 369-379

Boyce AM, Collins MT. 2019. Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome: A Rare, Mosaic Disease of G_{α_s} Activation. *Endocrine reviews* 41 (2): 345-370

Bouchez C, Devin, A. 2019. Mitochondrial Biogenesis and Mitochondrial Reactive Oxygen Species (ROS): A Complex Relationship Regulated by the cAMP/PKA Signaling Pathway, *Cells (Basel, Switzerland)* 8 (4): 287

Brillante B, Guthrie L, Van Ryzin C. 2015. McCune–Albright Syndrome: An Overview of Clinical Features. *Journal of pediatric nursing* 30 (5): 815-817

Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, Shenoy BV, Go VL. 1985. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine (Baltimore)* 64 (4): 270-283

Casey M, Vaughan CJ, He J, Hatcher CJ, Winter JM, Weremowicz S, Montgomery K, Kucherlapati R, Morton CC, Basson CT. 2000. Mutations in the protein kinase A R1 α regulatory subunit cause familial cardiac myxomas and Carney complex. *The Journal of clinical investigation* 106 (5): 31-38

Carney JA, Boccon-Gibod L, Jarka D, Tanaka Y, Swee RU, Krishnan K, Stratakis C. 2001. Osteochondromyxoma of Bone: A Congenital Tumor Associated With Lentiginosities and Other Unusual Disorders. *The American journal of surgical pathology* 25 (2):164-176

Carney JA, Lyssikatos C, Seethala RR, Lakatos P, Perez-Atayde A, Lahner H, Stratakis CA. 2018. The Spectrum of Thyroid Gland Pathology in Carney Complex: The Importance of Follicular Carcinoma, *The American Journal of surgical pathology* 42(5): 587- 594

Correa R, Salpea P, Stratakis CA. 2015. Carney complex: an update. *European Journal of Endocrinology* 173(4): 85-97

Espiard S, Vantyghem M-C, Assié G, Cardot-Bauters C, Raverot G, Brucker-Davis F, Archambeaud-Mouvier F, Lefebvre H, Nunes M-L, Tabarin A, Lienhardt Anne, 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. 2020. Frequency and Incidence of Carney Complex Manifestations: A Prospective Multicenter Study With a Three-Year Follow-Up. *The journal of clinical endocrinology and metabolism* 105 (3): E436-E446

Groussin L, Kirschner LS., Vincent-Dejean C, Perlemoine K, Jullian E, Delemer B, Zacharieva S, Duarte P, Carney JA, Luton JP, Bertagna X, Stratakis CA, Bertherat J. 2002. 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. *The American Journal of Human Genetics* 71(6):1433-42

Giglio M, Medica M, De Rose AF, Germinale F, Ravetti JL, Carmignani G. 2003. Testicular sertoli cell tumours and relative sub-types. Analysis of clinical and prognostic features. *Urologia Internationalis* 70 (3): 205–210.

Gourgari E, Saloustros E, Stratakis CA. 2012. Large-cell calcifying Sertoli cell tumours of the testes in pediatrics. *Current opinion in pediatrics* 24 (4): 518-522

Harbeck B, Flitsch J, Kreitschmann-Andermahr I. 2022. Carney complex- why thorough medical history taking is so important - report of three cases and review of the literature. *Endocrine* 80 (1): 20–28

Helsingin yliopistollinen sairaala, HUS. (14.3.2023). Harvinaissairauksien Orpha-koodit otettiin käyttöön Apotti-järjestelmässä. <https://www.hus.fi/ajankohtaista/harvinaissairauksien-orphakoodit-otettiin-kaytoon-apotti-jarjestelmassa>

Iczkowski KA, Bostwick DG, Roche PC, Cheville JC. 1998. Inhibin A is a sensitive and specific marker for testicular sex cord-stromal tumors. *Modern Pathology* 11 (8):774-9

Jouinot A, Bertherat J. 2019. Diseases Predisposing to Adrenocortical Malignancy. Li-Fraumeni Syndrome, Beckwith-Wiedemann Syndrome, and Carney Complex. *Experientia Supplementum* 111:149-169

Hemminki A, Markie D, Tomlinson I, Avizienyte E, Roth S, Loukola A, Bignell G, Warren W, Aminoff M, Höglund P, Järvinen H, Kristo P, Pelin K, Ridanpää M, Salovaara R, Toro T, Bodmer W, Olschwang S, Olsen AS, Stratton MR, de la Chapelle A, Aaltonen Lauri A. 1998. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz–Jeghers syndrome. *Nature (London)* 391 (6663): 184-187

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. 2008. Large Deletions of the *PRKARIA* Gene in Carney Complex. *Clinical Cancer Research* 14 (2): 388-395

- Imai Y, Taketani T, Maemura K, Takeda N, Harada T, Nojiri T, Kawanami D, Monzen K, Hayashi D, Murakawa Y, Ohno M, Hirata Y, Yamazaki T, Takamoto S, Nagai R. 2005. Genetic analysis in a patient with recurrent cardiac myxoma and endocrinopathy. *Circulation Journal* 69 (8): 994-5
- Kaltsas G, Kanakis G, Chrousos G. 2000. Carney complex, Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com
- Kamilaris C, Faucz FR, Voutetakis A, Stratakis CA. 2019. Carney Complex. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes* 127 (2/03): 156-164.
- Kirschner LS., Carney JA, Pack SD, Taymans SE, Giatzakis C, Cho-Chung YS, Stratakis CA. 2000. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I- α regulatory subunit in patients with the Carney complex. *Nature Genetics* 26 (1): 89
- Kitchin PL, Benson P. 2015. Left ventricular myxoma causing sudden death. *The American Journal of Forensic Medicine Pathology* 36 (2): 58-60
- Kumar N, Kheruka S, Singh R, Ravina M, Dutta D, Gambhir S. 2017. Hypothyroidism in McCune–Albright Syndrome and Role of Bone Scan in Management of Fibrous Dysplasia: An Unusual Case Scenario with Review of Literature, *Indian Journal of Nuclear Medicine* 32 (1): 25-29
- Kurosaki T, Maquat LE. (2016). Nonsense-mediated mRNA decay in humans at a glance. *Journal of Cell Science*, 129 (3): 461-467
- Kurtkava-Yapici O, Scheithauer BW, Carney JA, Kovacs K, Horvath E, Stratakis CA, Vidal S, Vella A, Young Jr WF, Atkinson JLD, Lloyd RV, Kontogeorgos G. 2002. Pituitary Adenoma in Carney Complex: An Immunohistochemical, Ultrastructural, and Immunoelectron Microscopic Study. *Ultrastructural Pathology*, 26 (6): 345-353
- Landrum MJ, Lee JM, Riley GR, Jang W, Rubinstein WS, Church DM, Maglott DR. 2014. ClinVar: public archive of relationships among sequence variation and human phenotype. *Nucleic Acids Research* 42 (1): D980-5
- Jelsing M, Qvist N, Sunde L, Brusgaard K, Hansen Tvo, Wikman FP, Nielsen CB, Nielsen IK, Gerdes AM, Bojesen A, Ousager LB. 2016. Disease pattern in Danish patients with Peutz-Jeghers syndrome. *International Journal of Colorectal Disease* 31 (5): 97-1004
- Maleszewski JJ, Larsen BT, Kip NS, Castonguay MC, Edwards W, Carney JA, Kipp BR. 2014. PRKAR1A in the Development of Cardiac Myxoma: A Study of 110 Cases Including Isolated and Syndromic Tumors. *The American journal of surgical pathology* 38 (8): 1079-1087
- Mateus C, Palangie´ A, Franck N, Groussin L, Bertagna X, Avril M-F, Bertherat J, Nicola D. 2008. Heterogeneity of skin manifestations in patients with Carney complex. *Journal of the American Academy of Dermatology* 59 (5): 801-810
- Morin E, Mete O, Wasserman JD, Joshua AM, Asa SL, Ezzat S. Carney complex with adrenal cortical carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 97 (2): E202-6.
- Rothenbuhler A, Stratakis CA. 2010. Clinical and molecular genetics of Carney complex, *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism* 24 (3): 389-399
- Pasternak-Pietrzak K, Stratakis CA, Moszczy ska E, Lecka-Ambroziak A, Staniszewski M, W trobi ska U, Lyssikatos C, Prokop-Piotrkowska M, Grajkowska W, Pronicki M, Szalecki M. 2018. Detection of new potentially pathogenic mutations in two patients with primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD) — case reports with literature review. *Endokrynologia Polska* 69 (6): 675-681

- Pearson G, Robinson F, Beers Gibson T, Xu BE, Karandikar M, Berman K, Cobb MH. 2001a. Mitogen-Activated Protein (MAP) Kinase Pathways. Regulation and Physiological Functions. *Endocrine Reviews* 22 (2): 153–183
- Pennanen, T. 2023. Harvinaiset sairaudet saavat omat diagnoosikoodit – haasteena tunnistaminen. *Lääkärilehti*, 8.6.2023. Verkkosivu. Viitattu 5.3.2024. <https://www.laakarilehti.fi/kliininen-tyo/harvinaiset-sairaudet-saavat-omat-diagnoosikoodit-haasteena-tunnistaminen/?public=b87573eaf06c7133e07ea63e53b9f298>
- Rockall AG, Syed AB, Sohaib SAS, Isidori AM, Diaz-Cano S, Monson JP, Grossman AB, Reznick RH. 2004. CT and MRI imaging of the adrenal glands in ACTH-independent Cushing Syndrome, *RadioGraphics* 24 (2): 435-52.
- Sabageh D, Odujoko OO, Komolafe AO. 2012. Right atrial myxoma as a possible cause of hemorrhagic stroke and sudden death. *Journal of the Nigeria Medical Association* 53 (2):102-104
- Salpea P, Horvath A, London E, Fauz FR, Vetro AL, Levy I, Gourgari E, Dauber A, Holm IA, Morrison PJ, Keil MF, Lyssikatos C, Smith ED, Sanidad MA, Kelly JC, Dai Z, Mowrey P, Forlino A, Zuffardi O, Stratakis CA. 2014. Deletions of the *PRKARIA* Locus at 17q24.2-q24.3 in Carney Complex: Genotype-Phenotype Correlations and Implications for Genetic Testing. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 99 (1): E183-E188
- Salpea P, Stratakis CA. 2014. Carney Complex and McCune Albright Syndrome: An overview of clinical manifestations and human molecular genetics. *Molecular and Cellular Endocrinology* 1386(1.2): 85-91
- Sardar MR, Lahoti A, Khaji A, Saeed W, Maqsood K, Zegel HG, Romanelli JE, McGeehin FC. 2014. Recurrent right ventricular cardiac myxoma in a patient with Carney Complex. A Case report, *Journal of medical case reports* 8 (1): 134-134
- Shabb JB. Physiological substrates of cAMP-dependent protein kinase. 2001. *Chem Reviews* 101(8): 2381–411
- Stergiopoulos SG, Stratakis CA. 2003. Human tumors associated with Carney complex and germline *PRKARIA* mutations: a protein kinase A disease. *FEBS Letters* 546 (1): 59-64
- Stratakis CA., Carney J A, Lin JP, Papanicolaou DA, Karl M, Kastner DL, Pras E, Chrousos GP. 1996. Carney complex, a familial multiple neoplasia and lentiginosis syndrome. Analysis of 11 kindreds and linkage to the short arm of chromosome 2. *The Journal of clinical investigation* 97 (3): 699-705
- Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. 1998. Carney complex: Diagnosis and management of the complex of spotty pigmentation, myxomas, endocrine overactivity, and schwannomas. *American journal of medical genetics* 80 (2): 183-185
- Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. 2001. Clinical and Molecular Features of the Carney Complex: Diagnostic Criteria and Recommendations for Patient Evaluation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 86 (9): 4041–4046
- Stratakis CA, Zouboulis CC, Chrousos GP, Stratakis CA. 2016. “Carney complex: A familial lentiginosis predisposing to a variety of tumors”. *Reviews in endocrine & metabolic disorders* 17 (3): 367-371
- Stratakis CA, Courcoutsakis NA, Abati A, Filie A, Doppman JL, Carney JA, Shawker T. 1997. Thyroid Gland Abnormalities in Patients with the Syndrome of Spotty Skin Pigmentation, Myxomas, Endocrine Overactivity, and Schwannomas (Carney Complex). *The Journal of Clinical endocrinology & Metabolism* 82 (7): 2037-2043
- Stratakis CA, Kirschner L, Carney JA. 2001. Clinical and Molecular Features of the Carney Complex: Diagnostic Criteria and Recommendations for Patient Evaluation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 86 (9): 4041–4046

- Han SJ, Han W, Kang MW, Yu JH, Kang S, Na MH. 2017. Carney Complex: Eleven Open Heart Operations in a Single Family. *The Korean journal of thoracic and cardiovascular surgery* 50 (6): 471-473
- Tatsi C, Fauz FR, Blavakis E, Carneiro BA, Lyssikatos C, Belyavskaya E, Quezadi M, Stratakis CA. 2019. Somatic *PRKARIA* Gene Mutation in a Nonsyndromic Metastatic Large Cell Calcifying Sertoli Cell Tumor. *Journal of the Endocrine Society* 3 (7): 1375–1382
- Toppari J, Kaipia A, Kaleva M, Laato M, Kretser DM, Krummen LA, Mather JP, Salmi TT. 1998. Inhibin gene expression in a large cell calcifying Sertoli cell tumour and serum inhibin and activin levels. *APMIS: acta pathologica, microbiologica et immunologica Scandinavia* 106 (1-6): 101-113
- Undeutsch H; Löf C, Pakarinen P, Poutane M, Kero J. 2015. Thyrocyte-specific Dicer1 deficiency alters thyroid follicular organization and prevents goiter development. *Endocrinology* 156 (4): 1590–1601
- Veugelers M, Wilkes D, Burton K, McDermott DA, Song Y, Goldstein MM, Perle KL, Vaughan CJ, O'Hagan A, Bennett KR, Meyer BJ, Legius E, Karttunen M, Norio R, Kaariainen H, Lavyne M, Neau J-P, Richter G, Kirali K, Farnsworth A, Stapleton K, Morelli P, Takanashi, Y, Bamforth J-S, Eitelberger F, Noszian I, Manfroi W, Powers J, Mochizuki Y, Imai T, Ko GTC., Driscoll DA, Goldmuntz E, Edelberg JM, Collins A, Eccles D, Irvine AD, McKnight GS, Basson CT. 2004. Comparative *PRKARIA* genotype–phenotype analyses in humans with Carney complex and *prkar1a* haploinsufficient mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101 (39): 14222-14227
- Vidal I, Podevin G, Piloquet H, Rhun ML, Fremond B, Aubert D, Leclair M-D, Heloury Yves. 2009. Follow-up and Surgical Management of Peutz-Jeghers Syndrome in Children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 48 (4): 419-425
- Visibelli A, Roncaglia B, Spiga O, Santucci A. The impact of artificial intelligence in the odyssey of rare diseases. *Biomedicine* 11(3):887.
- Vitellius G, Donadille B, Decoudier B, Leroux A, Deguelte S, Barraud S, Bertherat J, Delemer B. 2022. Unilateral or bilateral adrenalectomy in PPNAD: six cases from a single family followed up over 40 years. *Endocrine* 78 (1): 201-204
- Watson JC., Stratakis CA, Bryant-Greenwood PK, Koch CA, Kirschner LS, Nguyen T, Carney JA, Oldfield EH. 2000. Neurosurgical implications of Carney complex. *Journal of neurosurgery* 92 (3): 413-418
- Wei K, Guo H-W, Fan S-Y, Sun X-G, Hu S-S. 2019. Clinical features and surgical results of cardiac myxoma in Carney complex, *Journal of cardiac surgery* 34 (1): 4-19
- Wilkes D, McDermott DA, Basson CT. 2005. Clinical phenotypes and molecular genetic mechanisms of Carney complex. *The Lancet oncology* 6 (7): 501-508
- Wilson DM, Pitts WC, Hintz RL, Rosenfeld RG. 1986. Testicular Tumors With Peutz-Jeghers Syndrome. *Cancer* 57 (1): 2238-2240
- Woitara M, Rana E, Rahman T, Khanna P, Singh H. 2023. Artificial intelligence in rare disease diagnosis and treatment. *Clinical and Translational Science* 16 (11): 2106–2111
- Yekedüz MC, Şıklar Z, Burgu B, Kuloğlu Z, Kocaay P, Çamtosun E, İsakoca M, Kansu A, Soygür T, Berberoğlu M, Darendeliler FF. 2017. Response to Anastrozole Treatment in a Case with Peutz-Jeghers Syndrome and a Large Cell Calcifying Sertoli Cell Tumor. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology* 9 (2): 168-171

Tsukamoto Y, Kuraiyoh M, Koyama H, Kakibuchi M, Yamamoto S, Miyamoto Y, Hao H, Hirota S. 2017. A Case of Carney complex misdiagnosed as neurofibromatosis type 1 – Diagnostic difficulty in a rare disease. *Human Pathology: Case Reports* 10 (1): 56-59

Zhang CD, Pichurin PN, Bobr A, Lyden ML, Young Jr WF, Bancos I. 2019. Cushing syndrome: uncovering Carney complex due to novel *PRKARIA* mutation. *Endocrinology, Diabetes and Metabolism Case Reports* 2019(1): 218

Zhang P, Smith-Nguyen EV, Keshwani MM, Deal MS, Kornev AP, Taylor SS. 2012. Structure and allostery of the PKA RII β tetrameric holoenzyme. *Science (American Association for the Advancement of Science)* 335 (6069): 712-716