



# Neonaat met een bont patroon aan lentigines: Carney Complex

S. Mekić<sup>1</sup>, C.J. Nanninga<sup>1</sup>, J.J. van der Smagt<sup>2</sup>, M. de Graaf<sup>3</sup>

**Bij pigmentvlekken op de huid bij een pasgeborene heeft de dermatoloog vaak een brede differentiaal diagnose, waaronder diverse genodermatosen. Het tijdig stellen van de juiste diagnose kan consequenties hebben voor screening en follow up van patiënt en (toekomstige) familieleden. Deze casus laat zien hoe bij een neonaat die aanvankelijk verdacht werd van neurofibromatose type 1 uiteindelijk de zeldzamere diagnose Carney Complex werd gesteld.**

## CASUS

Een vier weken oude neonaat werd door een perifeer dermatoloog verwezen in verband met multipale pigmentvlekken verdacht voor neurofibromatose type 1. Rondom de geboorte waren ouders meerdere bruine vlekjes op de huid van het meisje opgevallen. De zwangerschap was ongecompliceerd verlopen en het meisje was het tweede kind van ouders. Ouders waren niet consanguin en de familieanamnese vermeldde geen bijzonderheden. Het meisje liet tot op heden een normale (neurologische) ontwikkeling zien.

Top-teen onderzoek liet verspreid over romp en ledematen acht lenticulaire, licht bruine, scherp begrensde, ovale tot lineaire maculae zien (figuur 1 en 2). Bij dermatoscopie werd een wat grillig pigmentnetwerk geobserveerd (figuur 3). Er werden geen andere kenmerken van neurofibromatose gezien, zoals (plexiforme) neurofibromen of axillary freckling. Daarnaast werden er geen dysmorphe kenmerken waargenomen.

Klinisch vonden wij de bevindingen bij lichamelijk onderzoek niet typisch voor café-au-lait maculae (CALM) en dachten wij niet aan neurofibromatose type 1. Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan lentigines (mogelijk in het kader van een lentiginose, zoals Carney Complex (CNC), Noonan syndroom met multipale lentigines (LEOPARD syndroom) en Peutz-Jeghers syndroom (PJS)) [1], naevi naevocellularis en hypermelanosis nno. Patiënte werd besproken in ons multidisciplinair overleg (MDO) genodermatosen, waar werd bevestigd dat de pigmentafwijkingen niet verdacht waren voor neurofibromatose type 1, maar beter zouden passen bij lentigines in plaats van CALM.

Patiënte werd derhalve naar de klinisch geneticus verwezen voor genetische diagnostiek en uitleg aan ouders. In een gen

panel van ~630 genen voor erfelijke huidziekten werden o.a. de volgende genen onderzocht; PPKAR1A (CNC), STK11 (PJS syndroom), PTEN (PTEN overgrowth hamartoma syndroom –Cowden), PTPN11, RAF1/BRAF (LEOPARD syndroom), NF1 (neurofibromatose type1) en SASH1 (DUH1). Bij patiënte



Figuur 1. Overzichtsfoto waarop twee gehyperpigmenteerde maculae op de thorax zichtbaar zijn.

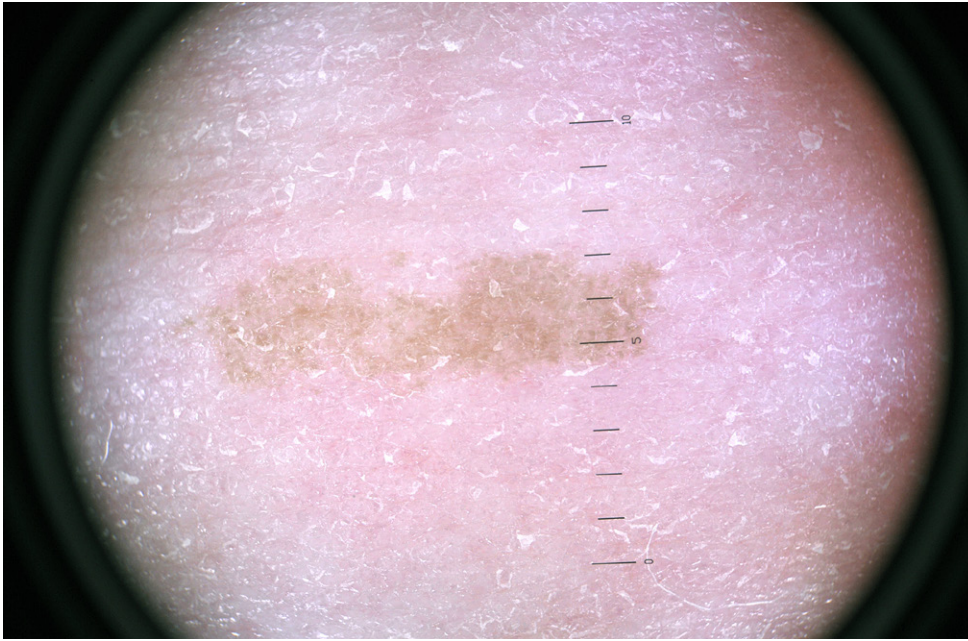


Figuur 2: Detailfoto thorax met een tweetal gehyperpigmenteerde maculae.

<sup>1</sup> Dermatoloog in opleiding, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

<sup>2</sup> Klinisch geneticus, afdeling Genetica, UMC Utrecht

<sup>3</sup> (Kinder)dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht/Wilhelmina Kinderziekenhuis



*Figuur 3: Dermatoscopisch beeld van gehyperpigmenteerde macula op de thorax*

werd in het *PPKAR1A* gen een deletie (c.932\_933del p.Glu-311Valfs\*3) gevonden die een frameshift en een voortijdige stop tot gevolg heeft. Dit leidt waarschijnlijk tot messenger RNA decay, en volledig verlies van functie van de aangedane *PPKAR1A* kopie. Deze mutatie is nooit gevonden in duizenden gezonde controles, maar ook niet eerder beschreven bij ziekte. De aard en het verwachte effect van de mutatie passen volkomen binnen het mutatiespectrum dat wordt waargenomen bij Carney Complex type 1 (CNC1).

## BESPREKING

CNC is een zeldzame autosomaal dominante aandoening waarbij er sprake kan zijn van lentigines en multipele (endocriene) neoplasieën. [2] Wereldwijd zijn er tot op heden circa 700 gevallen beschreven. Er zijn 2 loci ontdekt voor CNC, namelijk het CNC1 locus op chromosoom 17q22–24 waar het *PPKAR1A* gen ligt, en het CNC2 locus op chromosoom 2p16 waar nog geen gen is ontdekt. [2] In de meeste gevallen betreft het een mutatie in het *PPKAR1A* gen die leidt tot verlies van functie van één van beide kopieën van het *PPKAR1A* gen en dus tot CNC1.

Gemiddeld erven ongeveer 7 van de 10 mensen met CNC1 de aanleg van één van beide ouders, en bij ongeveer 3 op de 10 is de mutatie de novo ontstaan. Bij deze casus bleek na genetische diagnostiek dat vader van patiënte dezelfde mutatie, en dus ook CNC1, heeft.

Klinische manifestaties van CNC ontwikkelen zich langzaam door de kinderjaren heen waarbij er een piek is in de adolescentie. In een cohortstudie van 235 patiënten was de mediane leeftijd waarop de diagnose CNC werd gesteld 23 jaar. [3] Er is een grote heterogeniteit in het ziektebeeld, waarbij de hoeveelheid verschijnselen en de ernst hiervan zich niet laat voorspellen.

CNC1 wordt klassiek gekenmerkt door hyperpigmentaties van de huid of slijmvliezen van de mond, ogen of genitaal. Deze afwijkingen kunnen vanaf de geboorte aanwezig zijn en overal op het lichaam voorkomen. De lentigines zijn vaak het eerste en soms het enige symptoom bij CNC1 en komen in 70-80% van de gevallen voor. Andere veel voorkomende huidafwijkingen zijn onder andere blue naevi en cutane myxomen.

Naast de beschreven klassieke huidafwijkingen kunnen er ook afwijkingen in andere organen voorkomen. Cardiale myxomen zijn de meest voorkomende niet-cutane afwijkingen en komen in 20-40% van de patiënten voor bij een gemiddelde leeftijd van 20 jaar. [4] Cardiale myxomen zijn verantwoordelijk voor meer dan 50% mortaliteit in CNC. Borst myxomen bij vrouwen komen in circa 20% van de gevallen voor. [2] De meest voorkomende endocriene afwijking is een primaire gepigmenteerde nodulaire adrenale dysplasie (PPNAD) in de bijnier en komt voor in 25-60% van de gevallen. Dit kan leiden tot het syndroom van Cushing. Een ander orgaan dat vaker betrokken is, is de hypofyse. Circa 12% van de patiënten ontwikkelt acromegalie. Meer dan de helft van de patiënten met CNC ontwikkelt een cysteuze of multinodulaire schildklier, met name folliculaire adenomen worden beschreven. [3] Bij circa 40% van de mannen is er sprake van grootcellig verkalkende sertoli-cel tumoren, welke meestal asymptomatisch zijn. [5] Ovariële afwijkingen, zoals cysten en adenomen komen in circa 14-66% van de vrouwen voor. [6] Andere zeldzame afwijkingen die in minder dan 10% van de gevallen voorkomen zijn osteochondromyxomen en schwanomen. [7,8] Daarnaast zijn er sporadische casus beschreven bij CNC patiënten met o.a. pancreas-, hepatocellulaire, colon- en maagcarcinomen alsook adenomen. [2,3,5]

De follow-up vindt plaats bij meerdere specialisten en is afhankelijk van leeftijd en geslacht. [2,9] Over het algemeen

vinden er met regelmaat screenende echo's plaats van meerdere organen (hart, testes, ovaria, schildklier) en screenend urineonderzoek (op onder andere IGF-1 en vrij cortisol).

Voorheen werd de gemiddelde levensverwachting rond de 55 jaar geschat, maar met goede follow-up kan de levensverwachting van CNC-patiënten normaal zijn. [9] Hartgerelateerde afwijkingen, post-operatieve complicaties na onder andere cardiale chirurgie en het metastaseringsrisico van bijvoorbeeld het melanotische schwannoom kunnen de prognose verslechteren. [3]

Bij de hierboven beschreven casus is de diagnose CNC1 tijdig gesteld en wordt patiënte nu nauwlettend vervolgd. Bij aanvullend cardiologisch en endocrinologisch onderzoek werden tot op heden (nog) geen afwijkingen gevonden bij deze inmid-

dels bijna 2-jarige patiënte. Ook voor familieleden heeft de diagnose verstrekkende gevolgen gehad, omdat bij vader ook de diagnose CNC1 kon worden gesteld. Vader had bij dermatologische evaluatie net als zijn dochter een beperkt aantal lenticulaire egaal bruin gepigmenteerde maculae. Daarnaast liet screening bij de cardioloog en endocrinoloog geen CNC-verschijnselen zien, behalve mannelijke subfertiliteit. Dit is een minder bekend symptoom van CNC. [10] Zijn beide kinderen werden geboren na IVF (In Vitro Fertilisatie) en ICSI (Intracytoplasmatic Sperm Injection).

Bij onbegrepen pigmentafwijkingen op jonge leeftijd is het dan ook aangewezen de mogelijkheid van een genodermatose te overwegen en de patiënt te verwijzen naar een genodermatosen-spreekuur voor eventuele aanvullende (genetische) diagnostiek en genetisch advies/counseling.

### LEERPUNTEN

- Denk bij lentigineuze huidafwijkingen (bij een neonaat) of atypische CALM ook aan lentiginosen.
- Bij CNC1 kunnen er naast hyperpigmentaties op huid en slijmvliezen, ook blue naevi en cutane myxomen voorkomen.
- Het is belangrijk tijdig de juiste diagnose te stellen, omdat dit consequenties heeft voor follow up en screening op maligniteiten, zoals (endocriene) neoplasieën in o.a. hart, schildklier, testes, ovaria, bijnier en hypofyse.
- Mannelijke subfertiliteit is een vaak over het hoofd gezien verschijnsel bij CNC1.
- Daarnaast kan de diagnose consequenties hebben

voor (toekomstige) familieleden, waardoor genetische counseling is aangewezen.

- Voorheen werd de gemiddelde levensverwachting van CNC-patiënten rond de 55 jaar geschat, maar met goede follow-up kan deze tegenwoordig normaal zijn.

### TREFWOORDEN

Lentigines – Lentiginosen - Carney Complex (CNC) – neonaat - endocriene neoplasieën - café au lait macula (CALM)

### GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen

### LITERATUUR

1. de Graaf M. Pigmentvlekken bij kinderen als uiting van een syndroom, een klinische benadering. *NTVDV*. 2022;4.
2. Kamilaris CDC, Fauz FR, 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. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(9):4041-6.
4. Espiard S, Bertherat J. Carney complex. *Front Horm Res*. 2013;41:50-62.
5. Bertherat J, Horvath A, Groussin L, Grabar S, Boikos S, Cazabat L, et al. Mutations in regulatory subunit type 1A of cyclic adenosine 5'-monophosphate-dependent protein kinase (PRKAR1A): phenotype analysis in 353 patients and 80 different genotypes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(6):2085-91.
6. Stratakis CA, Papageorgiou T, Premkumar A, Pack S, Kirschner LS, Taymans SE, et al. Ovarian lesions in Carney complex: clinical genetics and possible predisposition to malignancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(11):4359-66.
7. Carney JA, Boccon-Gibod L, Jarka DE, Tanaka Y, Swee RG, Unni KK, et al. Osteochondromyxoma of bone: a congenital tumor associated with lentigines and other unusual disorders. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(2):164-76.
8. Watson JC, Stratakis CA, Bryant-Greenwood PK, Koch CA, Kirschner LS, Nguyen T, et al. Neurosurgical implications of Carney complex. *J Neurosurg*. 2000;92(3):413-8.
9. Correa R, Salpea P, Stratakis CA. Carney complex: an update. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(4):M85-97.
10. Burton KA, McDermott DA, Wilkes D, Poulsen MN, Nolan MA, Goldstein M, et al. Haploinsufficiency at the protein kinase A RI alpha gene locus leads to fertility defects in male mice and men. *Mol Endocrinol*. 2006;20(10):2504-13.

### CORRESPONDENTIEADRES

Marlies de Graaf

E-mail: m.degraaf-10@umcutrecht.nl