



Revista de Endocrinología y Nutrición
Vol. 20, No. 1 • Enero-Marzo 2012 • pp 11-18

Artículo original

Síndrome de McCune-Albright: características clínicas en una población pediátrica y adulta

Laura Hernández,* Ana Laura Espinosa de los Monteros,* Verna Méndez,*
Elisa Nishimura,** Moisés Mercado*

Resumen

Antecedentes: El Síndrome de McCune-Albright (SMA) es una rara entidad asociada con la displasia fibrosa poliostótica, con la presencia de manchas de color café con leche y también con la hiperfunción endocrina. La alteración hormonal más frecuente es la pubertad precoz. El SMA se debe a mutaciones activadoras del gen GNAS1. **Objetivo:** Describir las características clínicas de una serie de pacientes con SMA atendidos en los Hospitales de Pediatría y de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. **Métodos:** Se realizó una revisión retrospectiva de los expedientes con SMA, atendidos en los dos hospitales de 1998 a 2010. **Resultados:** Se presentan 12 casos, nueve atendidos en el Hospital de Especialidades y tres en el Hospital de Pediatría. La edad de presentación varió entre los 19 meses y los 13 años de edad; la edad al diagnóstico varió entre los 19 meses y los 29 años. Todos los pacientes presentaron datos de displasia fibrosa, poliostótica en 10 y monostótica en dos. En cinco pacientes se documentó afección de pares craneales y en 10, manchas de color café con leche. Siete pacientes presentaron pubertad precoz (58.3%); cuatro, hipersomatotropinemia con hiperprolactinemia (33.3%) y uno, bocio multinodular tóxico (8.3%). **Conclusiones:** Las características clínicas de los pacientes en nuestra serie coinciden con las reportadas en la literatura. Resalta en algunos pacientes el retraso en el diagnóstico.

Palabras clave: Síndrome de McCune-Albright, pubertad precoz, manchas de color café con leche, displasia fibrosa ósea.

Abstract

Background: McCune-Albright syndrome (MAS) is a rare entity that associates polyostotic fibrous dysplasia, café au lait spots and endocrine hyperfunction. The most common hormonal abnormality is precocious puberty. This syndrome is due to activating mutations of the GNAS1 gene. **Objective:** To describe the clinical characteristics of a series of patients with MAS receiving medical care at the Hospital de Pediatría and Hospital de Especialidades of Centro Médico Nacional Siglo XXI. **Methods:** Retrospective chart review of patients with MAS receiving care at these two hospitals between 1998 and 2010. **Results:** We present information on 12 patients, 9 from Hospital de Especialidades and 3 from the Hospital de Pediatría. Age at presentation varied between 19 months and 13 years; age at diagnosis ranged from 19 months to 29 years. All subjects had evidence of fibrous dysplasia which was polyostotic in 10 and monostotic in two. Compromise of cranial nerves was apparent in 5 patients, and 10 subjects had café au lait spots. Seven patients (58.3%) developed precocious puberty, 4 hypsomatotropinemia with hyperprolactinemia (33.3%) and one a toxic multinodular goiter (8.3%). **Conclusions:** The clinical characteristics of the patients in our series are consistent with those reported in the literature. The late diagnosis in some of our patients is noteworthy.

Key words: McCune-Albright syndrome, precocious puberty, café au lait spots, fibrous dysplasia.

* Departamento de Endocrinología, Hospital de Especialidades.

** Departamento de Endocrinología, Hospital de Pediatría.

Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México, D.F.

Recibido: 01-Enero-2012 Aceptado: 20-Enero-2012

Introducción

El Síndrome de McCune-Albright (SMA) es una entidad clínica poco frecuente. En su descripción original, el SMA se asociaba con la displasia fibrosa poliostótica (DFP), con manchas de color café con leche y también con la pubertad precoz;¹ posteriormente se han reconocido otros estados de hiperfunción hormonal como el hipertiroidismo, la hiperprolactinemia y la hipersomatotropinemia.^{2,3} En la actualidad, a la presencia de la tríada original se le conoce como la forma clásica del SMA, mientras que la forma no clásica incluye la afección ósea asociada, las manchas de color café con leche y/o la hiperfunción hormonal.⁴ Aunque por lo general se diagnostica en la infancia, la edad y forma de presentación varían de manera considerable. Lo anterior es particularmente cierto para los síndromes endocrinológicos asociados, pues un paciente puede o no presentar pubertad precoz en la infancia y en el transcurso de su vida desarrollar hiperfunción hormonal. La patogénesis molecular del SMA es muy compleja. La alteración básica ocurre en el gen *GNAS1*, el cual presenta mutaciones somáticas activadoras (llamadas también ganadoras de función) que se adquieren de manera postcigótica y que explican las alteraciones óseas, cutáneas y endocrinas del síndrome.^{2,3} Por su naturaleza sistémica, el manejo del SMA requiere de un equipo multidisciplinario de especialistas, que incluye pediatras, internistas, endocrinólogos, neurocirujanos, ortopedistas, entre otros.

El presente es un estudio descriptivo que analiza las características clínicas y hormonales de los pacientes con SMA que fueron diagnosticados y a los que se les dio seguimiento en los hospitales de Pediatría y de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Metodología

Se incluyeron y evaluaron 12 pacientes con SMA diagnosticados y tratados en los Hospitales de Pediatría (tres pacientes) y de Especialidades (nueve pacientes) del Centro Médico Nacional Siglo XXI, de enero de 1998 a diciembre de 2010. Se analizaron los expedientes hospitalarios, registrándose la información clínica, bioquímica-hormonal, imagenológica y terapéutica. En esta cohorte descriptiva se buscó establecer la frecuencia con la que las distintas manifestaciones del SMA se presentan en nuestros pacientes, contrastándola con lo reportado en la literatura.

Los métodos estadísticos utilizados fueron solamente descriptivos.

Resultados

Características al momento del diagnóstico

Se describe un total de 12 pacientes; ocho mujeres (66.6%) y cuatro hombres (33.3%) (*Cuadro I*). La edad de la primera manifestación osciló entre los 19 meses y los 19 años de edad; la edad al diagnóstico varió entre los 19 meses y los 29 años. La asimetría facial fue la manifestación inicial más frecuente, presentándose en la mitad de los pacientes. En cuatro pacientes fue la aparición de datos de pubertad precoz, lo que conllevó al diagnóstico. En los dos pacientes restantes, la manifestación inicial del SMA fueron datos de crecimiento acral y lineal acelerado (en relación con el exceso de GH) en uno, y fracturas patológicas en otra.

Manifestaciones no endocrinas

Todos los pacientes de la serie mostraron evidencia de displasia fibrosa, la cual fue monostótica en dos y poliostótica en 10 (*Cuadro II*). En cuatro pacientes (33.3%) se habían documentado fracturas patológicas, si bien en sólo uno de ellos éstas fueron la manifestación inicial. En nueve de las personas estudiadas, la displasia fibrosa involucraba cráneo y cara, mientras que en tres la afección ósea abarcaba sólo las extremidades (*Cuadro II*). En cinco pacientes se documentó afección de pares craneales; en cuatro, el nervio óptico se encontraba comprometido; en dos, el nervio auditivo, y en uno, el nervio olfatorio. Dos de los pacientes presentaban afección de más de un par craneal (*Cuadro II*).

Las manchas de color café con leche se presentaron en 10 de los pacientes (83.3%); sin embargo, en ninguno de ellos fue el motivo inicial de consulta. Puesto que estas lesiones suelen presentarse en forma asintomática, sólo en los pacientes 4, 5 y 8 se detectaron desde el momento del nacimiento.

Manifestaciones endocrinas

Diez pacientes presentaron enfermedades por hiperfunción endocrina (83.3%, pacientes 1-3, 5-10 y 12) (*Cuadro III*). La enfermedad endocrina más frecuente fue la pubertad precoz, diagnosticada en siete pacientes (58.3%, pacientes 1-3, 5, 7, 9 y

Cuadro I. Características al momento del diagnóstico.

Núm. de paciente	Género	Edad al diagnóstico	Primera manifestación	Edad de presentación
1	Femenino	19 meses	Pubertad precoz	19 meses
2	Femenino	7 años	Pubertad precoz	3 años
3	Femenino	2 años	Pubertad precoz	2 años
4	Femenino	16 años	Asimetría facial	11 años
5	Masculino	8 años	Asimetría facial	5 años
6	Femenino	17 años	Asimetría facial	12 años
7	Femenino	4 años	Pubertad precoz	3 años
8	Masculino	26 años	Asimetría facial	10 años
9	Femenino	29 años	Asimetría facial	4 años
10	Femenino	?	Asimetría facial	5 años
11	Masculino	?	Fracturas patológicas	13 años
12	Masculino	?	Gigantismo	8 años

Cuadro II. Manifestaciones no endocrinas.

Núm. de paciente	Displasia fibrosa ósea	Manchas de color café con leche	Afección:		
			Visual	Auditiva	Olfativa
1	Maxilar superior derecho, arcos cigomáticos, esfenoides, húmero derecho	Hemicuerpo derecho: tórax anterior y posterior, cuello, abdomen, glúteo	No	No	No
2	Fémur izquierdo	No	No	No	No
3	Piso medio y anterior, frontal. Fémur y tibia derechos	Hemicuerpo izquierdo: cuello, tórax anterior y posterior	No	No	No
4	Maxilar superior izquierdo	Bilateral: extremidades superiores e inferiores	No	No	No
5	Frontal, esfenoides, etmoides, malar	Hemicuerpo izquierdo: tórax anterior, extremidad superior	Sí	No	No
6	Craneofacial total	Abdomen	No	No	No
7	Húmeros derecho e izquierdo, fémur izquierdo*	Tórax anterior	No	No	No
8	Craneofacial total, pelvis, fémur izquierdo*	Cara, cuello, tórax posterior	Sí	Sí	No
9	Frontal bilateral, esfenoides, etmoides, cigomático izquierdo, maxilar superior izquierdo, maxilar inferior	Extremidad superior izquierda	Sí	No	Sí
10	Frontal, parietal izquierdo, temporal, esfenoides, maxilar superior bilateral, maxilar inferior	No	No	No	No
11	Temporal derecho. Arco costal derecho, fémur izquierdo*	Hemicuerpo derecho: cuello, tórax posterior	No	Sí	No
12	Esfenoides, cigomático izquierdo	Hemiabdomen derecho	Sí	No	Sí

* Fracturas patológicas.

Cuadro III. Manifestaciones endocrinas.

Núm. de paciente	Tipo de endocrinopatía	Tratamiento	Evolución
1	Pubertad precoz	Medroxiprogesterona, leuprolide	Respuesta irregular al tratamiento, actualmente bien controlada. Talla para la edad en percentil 14 (Z score -1.06 DE)
2	Pubertad precoz	Medroxiprogesterona, leuprolide	Seguimiento sólo hasta 2006
3	Pubertad precoz	Medroxiprogesterona, leuprolide, ooforectomía derecha, clormadinona	Desarrollo sexual acelerado, difícil control. Talla baja, actualmente percentil 0 (Z score -6.4 DE)
	Bocio multinodular tóxico	Metimazol, tiroidectomía total	Hipotiroidismo sustituido
4	Ninguna	---	---
5	Pubertad precoz	Medroxiprogesterona	Desarrollo sexual final normal, talla final normal
6	Gigantismo con hiperprolactinemia	Octreótide LAR, cabergolina	Mal control clínico y bioquímico
7	Pubertad precoz	Algestona/estradiol	Desarrollo sexual final normal, talla final normal
8	Gigantismo con hiperprolactinemia	Resección transesfenoidal parcial de tumor hipofisiario, octreótide LAR, cabergolina	Mal control clínico y bioquímico
9	Gigantismo con hiperprolactinemia	Octreótide LAR, cabergolina	Adecuada respuesta clínica y bioquímica
	Pubertad precoz	Ninguno	Desarrollo sexual y talla final normales
10	Pubertad precoz	---	Desarrollo sexual y talla final normales
11	Ninguna	---	---
12	Gigantismo	Octreótide LAR	Adecuada respuesta clínica y bioquímica

10), seguida por el gigantismo, que se detectó en cuatro pacientes (33.3%, pacientes 6, 8, 9 y 12); en todos ellos se detectó hiperprolactinemia asociada. Una paciente (paciente 3) desarrolló bocio multinodular tóxico. Los pacientes que presentaron hiperfunción de más de una glándula fueron la paciente 3 (pubertad precoz y bocio multinodular tóxico) y la paciente 9 (gigantismo con hiperprolactinemia y pubertad precoz).

Otras manifestaciones

Ningún paciente presentó afección renal. La paciente 1 presentó esteatosis hepática de causa no determinada.

Discusión

El SMA fue descrito en forma separada por los grupos de McCune y Albright en la década de 1930.^{1,5} Ésta se debe a mutaciones activadoras del

gen *GNAS1*, que se encuentra en el cromosoma 20q13.2-13.3 y codifica la proteína $G\alpha$.^{2,6} Dicha proteína es una subunidad de las proteínas G con función estimuladora, que se expresa en forma ubicua y cuya función es activar la adenilato ciclasa para generar AMP cíclico (AMPC).^{2,7} El *GNAS1* presenta una impronta genómica compleja que genera diferentes productos génicos a partir de los alelos paterno y materno, a través de la utilización de promotores alternativos improntados en forma opuesta.⁸ La impronta del gen *GNAS1* es tejida específica. En la hipófisis, la expresión de *GNAS1* depende por completo del alelo materno; mientras que en la tiroides y en las gónadas, alrededor del 20-30% de la transcripción de este gen es contribuida por el alelo paterno.⁹⁻¹¹

Las mutaciones de *GNAS1* en el SMA ocurren a nivel somático y postcigótico, por lo que no existe transmisión vertical y sus manifestaciones son distintas en los diferentes tejidos, dependiendo del momento y el tipo de célula en que se

producen las mutaciones, es decir, los pacientes son mosaicos somáticos.⁸ Es probable que las mutaciones fueran letales si se encontraran en la línea germinal y, al parecer, una presentación más severa del síndrome se relaciona con la aparición más temprana de la mutación en la etapa postcigótica.⁸ Las mutaciones encontradas en este síndrome inhiben la actividad guanosina trifosfatasa de $G\alpha$, por lo que las células afectadas tienen actividad constitutiva de adenilato ciclasa y, por tanto, producción irrestricta de AMPc.^{2,7,8,10} Debido al fenómeno de impronta genómica, se podría especular que las manifestaciones del síndrome deberían ser diferentes de acuerdo con el origen del alelo de *GNAS1* que contiene la mutación. Hasta el momento, sólo se ha demostrado que la acromegalia ocurre exclusivamente en pacientes con mutaciones en el alelo materno, mientras que para el resto de los componentes del síndrome no se ha identificado una relación entre el alelo mutado y el patrón de alteraciones clínicas.⁹⁻¹¹

El síndrome de McCune-Albright tiene una prevalencia aproximada de entre 1/100,000 y 1/1'000,000 en la población general, mientras que la displasia fibrosa ósea, en especial en su variante monostótica, es mucho más frecuente.^{2,8} Este síndrome es más frecuente en mujeres que en hombres, aunque se desconoce el motivo de esta diferencia de género.^{4,7}

La pubertad precoz y la displasia fibrosa ósea son los datos de presentación más frecuentes y las causas más comunes por las que los pacientes solicitan atención médica, tal como ocurrió en nuestra serie de pacientes. Sin embargo, en realidad son más comunes las manchas de color café con leche, aunque suelen pasar desapercibidas.³ En una serie de 113 pacientes (91% mujeres) en los que se realizó la detección de mutaciones en *GNAS1* se describió la presentación clásica de pubertad precoz, manchas café con leche y displasia fibrosa poliostótica en sólo 24% de los pacientes al momento del diagnóstico, mientras que un tercio de ellos presentó dos de los tres componentes, siendo el más común las manchas de color café con leche; el resto de los pacientes mostró sólo un componente del síndrome (generalmente pubertad precoz).⁷

En la displasia fibrosa ósea asociada al SMA, la base del cráneo y los huesos largos son los sitios más frecuentemente involucrados, la afección suele ser unilateral y generalmente afecta varios huesos (forma poliostótica), aunque algunos pacientes desarrollan lesiones en un solo hueso

(forma monostótica) y, muy raras veces, afección de todo el esqueleto (forma panostótica).¹² Esta afección consiste en lesiones focales compuestas principalmente por células estromales inmaduras de la médula ósea, espículas de tejido óseo inmaduro, osteoide no mineralizado y, en ocasiones, islas de cartílago hialino que se expanden desde la cavidad medular hacia el hueso cortical circundante, con osteoclastos en su periferia.^{12,13} Dichas células estromales inician su diferenciación hacia la línea osteogénica, pero en lugar de diferenciarse completamente, proliferan al parecer bajo el efecto continuo de la hormona paratiroidea, dando lugar a las lesiones.^{12,13} Las manifestaciones iniciales son dolor, claudicación de una extremidad o una fractura patológica.^{12,13} Los estudios radiográficos muestran lesiones de aspecto quístico o lítico, que son de radiopacidad heterogénea en niños menores de dos años; en niños mayores son clásicas las lesiones en «vidrio esmerilado», mientras que en adultos aparece esclerosis en los bordes de las lesiones.¹³ La extensión es de la médula a la corteza ósea, generalmente se respetan las epífisis y puede existir deformación de los huesos que sostienen peso, siendo clásica la deformación del fémur en «bastón de pastor». A nivel craneofacial aparecen protuberancias o asimetría facial y, cuando las lesiones se expanden, pueden causar disfunción de nervios craneales, con afección visual o auditiva, lo que ocurre principalmente en pacientes con sobreproducción de hormona del crecimiento en forma concomitante.¹³

La displasia fibrosa ósea comienza en etapas tempranas de la vida y para los 15 años generalmente se ha establecido el 90% de la extensión total de la enfermedad, y la aparición de lesiones nuevas es muy poco frecuente en la edad adulta. Las regiones óseas más frecuentemente involucradas son el fémur proximal y la base del cráneo, aunque cualquier región puede estar afectada.¹³ La incidencia de fracturas patológicas es mayor entre los 5 y 10 años de edad.¹³ En todos los pacientes incluidos en esta serie, las lesiones óseas se desarrollaron en la infancia y en ninguno de ellos se documentó la aparición de nuevas lesiones óseas después del diagnóstico del SMA. En los cuatro pacientes que presentaron fracturas patológicas, éstas ocurrieron durante la infancia.

A nivel de huesos largos, se recomienda el tratamiento quirúrgico con colocación de prótesis intramedulares, preferentemente a edad temprana, con el fin de disminuir la probabilidad de fracturas y la deformación de las estructuras óseas. El tra-

tamiento quirúrgico de las lesiones craneofaciales está indicado cuando hay compromiso de nervios craneales, dolor intenso y desfiguración severa.¹³ El tratamiento con bifosfonatos, principalmente el pamidronato, es útil para aliviar el dolor; sin embargo, tiene escaso efecto sobre la progresión de la enfermedad.^{13,14} La evolución de las lesiones puede ser modificada por otros componentes del síndrome como la pubertad precoz (talla baja), la hipersomatotropinemia (aumento del tamaño de las lesiones) y la hiperfosfaturia (aumento del riesgo de fracturas). La transformación maligna de las lesiones óseas es muy rara aunque puede ocurrir en relación con la exposición a radiaciones ionizantes.^{13,14}

Las manchas de color café con leche se deben a una proliferación activa de los melanocitos y a la consecuente hiperproducción de melanina;⁴⁻¹⁵ no son exclusivas de este síndrome, también existen en forma aislada y asociadas con otros síndromes genéticos; son lesiones benignas, sin potencial aparente de progresión a malignidad.¹⁵ Las manchas de color café con leche que se asocian con el SMA son de número y morfología variables, generalmente de gran diámetro, casi siempre tienen bordes irregulares (en «costa de Maine») y se hacen más evidentes con la edad y con la exposición a la luz solar.^{4,15} Están limitadas a un hemicerpo, que corresponde al involucro óseo, generalmente no atraviesan la línea media y se presentan principalmente en la parte posterior del cuello, el tórax y los glúteos.^{4,15} Se distribuyen siguiendo las líneas de Blaschko, que representan el patrón de migración de las células del ectodermo durante la etapa embrionaria.¹⁵ En nuestra serie de pacientes, 83.3% presentó manchas café con leche, que estaban presentes desde el nacimiento en la mayoría de los casos, aunque en algunos pacientes no fue posible determinar el momento de su aparición. La distribución de las lesiones fue similar a la antes descrita.

La pubertad precoz es la manifestación endocrina más común en pacientes con SMA,^{2,4} tal como ocurrió en nuestra serie de pacientes, y es más común en las niñas que en los niños. Consiste en hiperfunción gonadal autónoma (pubertad precoz periférica), aunque puede desarrollarse posteriormente hiperfunción hipofisaria (pubertad precoz central), que disminuye la respuesta al tratamiento inicialmente instituido.^{3,16} Aunque la pubertad precoz en estos pacientes suele presentarse con evolución intermitente y largos períodos de remisión, algunos desarrollan pro-

gresión rápida, con aceleración del crecimiento y la maduración esquelética, que comprometen la talla final.^{3,16} Si bien, la medroxiprogesterona y el ketoconazol pueden inhibir los ciclos menstruales, no está demostrado que tengan efecto sobre la maduración ósea.¹⁶ Los inhibidores de aromataza se han considerado como una estrategia terapéutica útil en la pubertad precoz periférica; sin embargo, un estudio reciente que incluyó a 28 niñas reportó que el tratamiento con anastrozol durante un año fue inefectivo para el control de esta alteración endocrina en el contexto de síndrome de McCune-Albright.¹⁷ Por otro lado, en una serie de 25 niñas con pubertad precoz y síndrome de McCune-Albright, el tratamiento con tamoxifeno a 12 meses demostró una disminución de los episodios de hemorragia menstrual, así como buen control de la velocidad de crecimiento y la maduración ósea, aunque este tratamiento no tuvo efecto sobre el volumen ovárico y el tamaño uterino.¹⁶ En los pacientes que desarrollan activación del gonadostato, el tratamiento de la pubertad precoz periférica debe combinarse con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas de acción prolongada.³ En las niñas con respuesta inadecuada al tratamiento, la resección quirúrgica de los folículos ováricos hiperfuncionantes puede ayudar a controlar la enfermedad;⁴ sin embargo, puede existir recidiva después de la cirugía,¹⁶ por lo que esta estrategia se reserva para los pacientes que no responden al tratamiento farmacológico, como sucedió en la paciente 3 de nuestra serie.

El hipertiroidismo es común, se encuentra en 30 a 50% de los casos,¹⁸ aunque algunos pacientes presentan enfermedad subclínica. Independientemente de la presencia de hipertiroidismo clínico, en pacientes con SMA existe elevación en la relación T3-T4, debida a un aumento de la actividad de las desyodinasas D1 y D2 mediada por la producción constitutiva de adenosín monofostato cíclico.¹⁸ El tratamiento con tionamidas puede ser eficaz, pero en estos pacientes prácticamente nunca se produce remisión espontánea de la hiperfunción tiroidea, por lo que se debe instaurar alguna forma de tratamiento definitivo (cirugía o yodo radiactivo).³ En nuestra serie, sólo una paciente (paciente 3) presentó hipertiroidismo y requirió tratamiento definitivo con tiroidectomía total.

La producción excesiva de la hormona de crecimiento se encuentra en alrededor de 20% de los pacientes con SMA,^{3,19} aunque sólo algu-

nos de ellos presentan un adenoma hipofisario detectable por estudios de imagen.¹⁹ Éste es uno de los cuatro síndromes genéticos que son causantes de acromegalia (los otros tres son: la neoplasia endocrina múltiple tipo 1, el complejo de Carney y la acromegalia familiar).¹⁹ En la hipófisis se puede encontrar hiperplasia de lactotrofos y somatotrofos, de manera similar a los que ocurre en el complejo de Carney.¹⁹ El exceso de GH puede empeorar las lesiones craneofaciales, con disminución de la agudeza visual y auditiva,^{3,19} además de que ha sido implicado en la transformación sarcomatosa de las lesiones por displasia fibrosa ósea.¹⁹ En un estudio de 12 pacientes con sobreproducción de hormona del crecimiento y SMA se detectó hiperprolactinemia en el 92% de los casos y adenoma hipofisario en 33% de ellos. Se describió compromiso visual o auditivo en 33% de estos pacientes, en comparación con 4% en pacientes con el síndrome pero sin exceso de GH.²⁰ El tratamiento quirúrgico es poco factible debido a la alteración de las estructuras óseas que dificulta el abordaje, así como a la presencia de múltiples zonas de hiperplasia diseminadas en la hipófisis en la mayoría de los pacientes, en lugar de un adenoma bien localizado, por lo que se requiere hipofisectomía.¹⁹ Existe buena respuesta al tratamiento con cabergolina y octreótide por separado o combinados, aunque generalmente se logra control parcial de la enfermedad; se ha propuesto el tratamiento con antagonistas del receptor de hormona del crecimiento como una medida que posiblemente sea más eficaz.¹⁹ En una serie de cinco pacientes con exceso de GH y SMA resistentes a dosis máximas de análogos de somatostatina, se obtuvo control de la enfermedad en la totalidad de los casos tras el tratamiento combinado con radioterapia y pegvisomant.²¹ La prevalencia de gigantismo o acromegalia en nuestra serie fue mayor a la descrita en la literatura, todos los pacientes recibieron tratamiento médico con octreótide LAR y cabergolina en combinación, pero sólo en dos de ellos se logró control adecuado de la enfermedad. El síndrome de Cushing en pacientes con síndrome de McCune-Albright es muy poco frecuente (7%).²² Se debe a la activación constitutiva del receptor de ACTH en la corteza suprarrenal, y si bien la presencia de hipercortisolismo impone mayor riesgo cardiovascular y metabólico en estos pacientes, se han descrito casos de resolución espontánea.²²

El raquitismo u osteomalacia con hipofosfatemia e hiperfosfatemia se asocian con el SMA y debe

buscarse en forma intencionada esta alteración, ya que de pasar desapercibida, puede empeorar el pronóstico de las lesiones óseas. Existen dos mecanismos causales propuestos que no se excluyen entre sí: el aumento en la producción de AMPc en el túbulo contorneado proximal renal, con disminución de la reabsorción de fósforo,² y la producción del factor de crecimiento de fibroblastos-23 (FGF-23), un conocido factor fosfatúrico, por las lesiones de displasia fibrosa ósea.^{3,8} Su tratamiento consiste en la administración de dosis altas de calcitriol y fosfato vía oral.³ Algunos pacientes con síndrome de McCune-Albright presentan hiperparatiroidismo con hiperplasia de las glándulas paratiroides. No se ha demostrado que la hiperfunción se deba a las mutaciones en GNAS1, sino que se trata de un hiperparatiroidismo secundario debido a deficiencia de vitamina D, que puede empeorar las lesiones óseas.³

Otras manifestaciones clínicas no endocrinas e inusuales de este síndrome son hiperplasia del timo, pólipos gastrointestinales^{2,3} y alteraciones hepato biliares, y cardiovasculares.^{2,4,23} Cuando existe cardiopatía, ésta se presenta con hipertrofia, taquicardia persistente e incluso muerte súbita.^{2,4,23} El síndrome de McCune-Albright debe sospecharse en neonatos o lactantes con colestasis sin causa aparente.⁷ Los pacientes que presentan estas anomalías casi siempre tienen displasia fibrosa ósea extensa y, con cierta frecuencia, hipercortisolismo, por lo que aumenta su morbilidad y mortalidad.² Se ha encontrado asociación entre el síndrome de McCune-Albright y un incremento del riesgo para desarrollar cáncer de tiroides y de mama.¹³ En nuestra serie de pacientes, ninguna de estas alteraciones fue detectada.

Conclusiones

El síndrome de McCune-Albright es una entidad clínica poco frecuente y de presentación sumamente variable. Aunque su diagnóstico se establece por lo general en la infancia, es necesario que estos pacientes cuenten con una vigilancia clínica y bioquímica constante, ya que la edad de presentación de los diferentes componentes del síndrome es muy variable y muchos pacientes requieren tratamiento a largo plazo. Las características clínicas de nuestros pacientes fueron similares a las previamente descritas. Las enfermedades endocrinas asociadas al síndrome en nuestra serie de pacientes fueron de difícil control, lo cual no difiere de lo reportado en la literatura.

Bibliografía

1. Albright F, Butler AM, Hampton AO, Smith P. Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation and endocrine dysfunction. *N Engl J Med* 1937; 216: 727-746.
2. Weinstein LS, Yu S, Warner DR, Liu J. Endocrine manifestations of stimulatory G protein alpha-subunit mutations and the role of genomic imprinting. *Endocr Rev* 2001; 22: 675-705.
3. Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 12-20.
4. Rao S, Colaco MP, Desai MP. McCune-Albright syndrome (MCAS): a case series. *Indian Pediatr* 2003; 40: 29-35.
5. McCune DJ, Bruch H. Progress in pediatrics: Osteodystrophia fibrosa. *Am J Dis Child* 1937; 54: 806-848.
6. Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, Merino PJ, Friedman E, Spiegel AM. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med* 1991; 325: 1688-1695.
7. Lumbroso S, Paris F, Sultan C. European collaborative study. Activating Gs-alpha mutations: analysis of 113 patients with signs of McCune-Albright syndrome- a European Collaborative Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2107-2113.
8. Weinstein LS, Chen M, Liu J. Gs (alpha) mutations and imprinting defects in human diseases. *Ann NY Acad Sci* 2002; 968: 173-197.
9. Mantovani G, Ballare E, Giammona E, Beck-Peckoz, Spada A. The Gs alpha gene: Predominant maternal origin of transcription in human thyroid gland and gonads. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4736-4740.
10. Mantovani G, Bondioni S, Lania AG, Corbetta S, de Sanctis L, Cappa M, Di Battista E, Chanson P, Beck-Peccoz P, Spada A. Parental origin of Gs-alpha mutations in the McCune-Albright syndrome and in isolated endocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3007-3009.
11. Hayword BE, Barlier A, Korbonits M, Grossman AB, Jacques P, Enjalbert A, Bonthron DT. Imprinting of the Gs alpha gene GNAS1 in the pathogenesis of acromegaly. *J Clin Invest* 2001; 107: 31-36.
12. Weinstein LS. G(s) alpha mutations in fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome. *J Bone Miner Res* 2006; 2: P120-124.
13. Leet AI, Collins MT. Current approach to fibrous dysplasia of bone and McCune-Albright syndrome. *J Child Orthop* 2007; 1: 3-17.
14. Glorieux FH, Rauch F. Medical therapy of children with fibrous dysplasia. *J Bone Miner Res* 2006; 21: P110-113.
15. Shah KN. The diagnostic and clinical significance of café-au-lait macules. *Pediatr Clin North Amer* 2010; 57: 1131-1153.
16. Eugster EA, Rubin SD, Reiter EO, Plourde P, Jou HC, Pescovitz OH. McCune-Albright study group. Tamoxifen treatment for precocious puberty in McCune-Albright syndrome: a multicenter trial. *J Pediatr* 2003; 143: 60-66.
17. Mieszczyk J, Lowe ES, Plourde P, Eugster EA. The aromatase inhibitor anastrozole is ineffective in the treatment of precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2751-2754.
18. Celi FS, Coppotelli G, Chidakel A, Kelly M, Brillante BA, Shawker T, Cherman N, Feuillan PP, Collins MT. The role of type 1 and type 2 5'-deiodinase in the pathophysiology of the 3, 5, 3'-triiodothyronine toxicosis of McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2383-2389.
19. Horvath A, Stratakis CA. Clinical and molecular genetics of acromegaly: MEN1, Carney complex, McCune-Albright syndrome, familial acromegaly and genetic defects in sporadic tumors. *Rev Endocr Metab Disord* 2008; 9: 1-11.
20. Akintoye SO, Chebli C, Booher S, Feuillan P, Kushner H, Leroith D, Cherman N, Bianco P, Wientroub S, Robey PG, Collins MT. Characterization of GSP-mediated growth hormone excess in the context of McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5104-5112.
21. Galland F, Kamenicky P, Affres H, Reznik Y, Pontvert D, Le Bouc Y, Young J, Chanson P. McCune-Albright syndrome and acromegaly: effects of hypothalamopituitary radiotherapy and/or pegvisomant in somatostatin analog-resistant patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4957-4961.
22. Brown RJ, Kelly MH, Collins MT. Cushing syndrome in the McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1508-1515.
23. Shenker A, Weinstein LS, Moran A, Pescovitz OH, Charest NJ, Boney CM, Van Wyk JJ, Merino MJ, Feuillan PP, Spiegel AM. Severe endocrine and nonendocrine manifestations of the McCune-Albright syndrome associated with activating mutations of stimulatory G protein GS. *J Pediatr* 1993; 123: 509-518.

Correspondencia:

Moisés Mercado

Aristóteles 68, Polanco 11560, México, D.F.

Tel y fax; 52813085

E-mail: moises.mercado@endocrinologia.org.mx