

Reporte de caso

SÍNDROME DE McCUNE-ALBRIGHT: REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Angélica Ballesteros S.¹, Jairo Enrique Moreno G.², Fredy Orlando Mendivelso D³

1. *Pediatra, Clínica Universitaria Colombia.*
2. *Pediatra, Clínica Reina Sofía*
3. *Cirujano, Epidemiólogo, MPH, Clínica Reina Sofía*

RESUMEN

La displasia fibrosa es una enfermedad ósea benigna en la que el hueso normal es reemplazado por tejido fibroso, cuando se asocia con trastornos endocrinológicos y de hiperpigmentación en la piel se denomina síndrome de McCune-Albright. Presentamos un caso poco frecuente de síndrome de McCune-Albright en una niña de cinco años de edad con lesiones de la piel y compromiso difuso unilateral de las articulaciones.

Palabras clave: Síndrome, McCune-Albright, Displasia fibrosa, Niñez

McCUNE-ALBRIGHT SYNDROME: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Fibrous dysplasia is a benign bone disease in which normal bone is replaced by fibrous tissue, when it associated with endocrine and skin hyperpigmentation disorders called McCune-Albright syndrome. We present a rare case of McCune-Albright syndrome in a five year old with skin lesions and diffuse unilateral commitment of the joints.

Keywords: Syndrome, McCune-Albright, Fibrous displasia, Childhood.

INFORME DE CASO

Paciente femenina de 5 años de edad, quien por cuadro clínico de tres días de evolución con presencia de artralgiyas en codos, rodillas y limitación para los movimientos, sin signos de infección. Antecedente de telarquía temprana. Al examen físico presenta una mácula de color “café con leche” de bordes irregulares y localizada a nivel de tórax anterior (figura 1); Tanner mamario estadio-II. Extremidades sin evidencia de artritis, no edema ni calor

o dolor a la movilización pasiva de la articulación de la cadera derecha, rodillas y codos. Estudios de laboratorio mostraron hemograma con leucocitosis, neutrofilia y trombocitosis, no anemia; PCR elevada, Gammagrafía ósea con hipercaptación ósea de hemicuerpo izquierdo (figura 2). Radiografía de huesos largos y Tomografía Axial Computarizada (TAC) de cráneo, con hallazgos de displasia fibrosa poliostótica con compromiso unilateral pélvico de fémur y pierna (figura 3). Estudio genético negativo para mutación en el gen GNAS1.

Recibido: 19 de agosto de 2015

Aceptado: 26 de octubre de 2015

Correspondencia: jemoreno@colsanitas.com

FIGURA 1. Lesión característica en piel

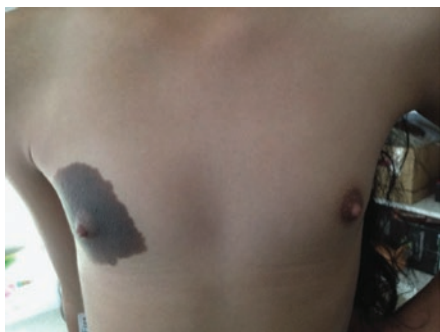


FIGURA 2. Gammagrafía ósea con compromiso polioistótico de características blásticas, que compromete hemipelvis derecha, miembro inferior derecho y cráneo.

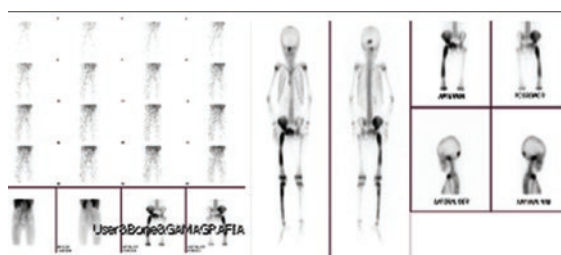


FIGURA 3. Radiografía de miembros inferiores y pelvis con evidencia de la disminución en la densidad ósea.



DISPLASIA FIBROSA POLIOISTÓTICA Y SÍNDROME DE McCUNE-ALBRIGHT

Displasia fibrosa polioistótica

La displasia fibrosa polioistótica es una alteración benigna de baja prevalencia caracterizada por la sustitución del

hueso por tejido óseo fibroso. Ocurre en población adolescente y adultos; sin embargo, los casos en niños son poco frecuentes pero de peor pronóstico. Puede manifestarse como un proceso localizado con afectación de un solo hueso o con la participación de múltiples huesos en relación con anomalías cutáneas y endocrinas. Es característica la presencia de fracturas recurrentes, deformidad y dolor. La mayoría de los pacientes permanecerán asintomáticos; no obstante, cuando se presentan síntomas están relacionados con transformación maligna y compresión nerviosa (1).

La displasia polioistótica fibrosa es producida por la sustitución lenta y gradual de tejido óseo isomorfo, consecuencia de la mutación de la subunidad Gs de la proteína G, dando un aumento en la concentración de AMPc, con la posterior disfunción en la diferenciación del osteoblasto, asociado a un aumento en la resorción ósea por los osteoclastos e inducida por IL-6. Dos estudios publicados recientemente han identificado que una mutación missense del gen GNAS1 en los codones R201C y R201H, se ha visto relacionada con un defecto estructural en la subunidad alfa de la proteína G (2).

Puede implicar un solo hueso (tipo monostótica) o varios huesos (tipo polioistótica). Sus formas clínicas de presentación son: monostótica, polioistótica y polioistótica tipo síndrome de Albright. La presentación monostótica representa la mayoría de casos (70%), involucra los huesos de la región cráneo facial, con frecuencia es asintomática y su diagnóstico habitualmente es incidental (1).

El tipo polioistótica se puede dividir en tres tipos (1,2).

- Displasia fibrosa polioistótica que involucra solo los huesos de la región cráneo facial
- Displasia polioistótica tipo Lichtenstein-Jaffe, en la que están involucrados múltiples huesos y en algunos casos esta la asociación de manchas café con leche y endocrinopatías raras.
- Síndrome de McCune Albright.

El diagnóstico está basado en la sintomatología clínica e imágenes radiográficas. Si se trata de displasia monostótica, es necesaria la realización de biopsia.

Síndrome de McCune-Albright

Las primeras manifestaciones extra-esqueléticas en asociación con displasia fibrosa fueron reportadas por los

doctores McCune y Albright, descritas desde entonces como manchas de color café con leche, pubertad precoz e hipertiroidismo (3,4). El síndrome de McCune-Albright (SMA) lo conforma la siguiente triada: pubertad precoz periférica, manchas o máculas cutáneas color café con leche y displasia ósea fibrosa polioestótica. En niñas debe sospecharse por la presencia de formación recurrente de los quistes foliculares (5), puede manifestarse con sangrado vaginal, aumento del tamaño de los ovarios que puede confundir con tumores ováricos (6).

En el desarrollo de (SMA) se han demostrado mutaciones activantes heterocigotas en el codón 201 del exón 8 del gen que codifica para la subunidad alfa de la proteína G (GNAS1) (7,8). Estas mutaciones conllevan a la estimulación continua de la función endocrina que se puede manifestar en pubertad precoz, hipertiroidismo, gigantismo y síndrome de Cushing. También se han hallado en órganos no endocrinos como el hígado y el corazón (9,10).

El síndrome de McCune-Albright es más común en el sexo femenino y la pubertad precoz es el hallazgo más frecuente; esta es gonadotropina independiente, por lo que las características puberales se presentan en secuencia normal (11). La exposición constante a esteroides sexuales lleva a la aceleración del crecimiento, alcanzando una madurez esquelética precoz que compromete la talla final adulta. Dentro de las manifestaciones cutáneas, está la presencia de manchas café con leche que aparecen al nacer o poco después y corresponden a la primera manifestación de la enfermedad, generalmente son unilaterales con demarcación de la línea media y algunas personas desarrollan lentigos en la mucosa oral (12).

Las niñas con SMA tienden a producir un exceso de estrógenos y los niños exceso de andrógenos. El tratamiento para las niñas se enfoca en el bloqueo de la síntesis de estrógenos con inhibidores de la aromatasa o en el bloqueo de la acción estrogénica.

El inhibidor de aromatasa de primera generación (Testolactona), es efectivo para reducir la recurrencia de los quistes ováricos y la desaceleración de la progresión de la pubertad, pero con el paso del tiempo existe pérdida de su efectividad en un periodo de 1 a 3 años de uso (13). Los inhibidores de aromatasa de siguiente generación (Fadrozol, Anastrozol, Letrozol), no han

demostrado efectividad en el tratamiento y si atenuación de las tasas de maduración esquelética, por lo que no se recomienda su uso (14-17).

El Tamoxifeno, que es un fármaco modulador selectivo del receptor estrogénico, tampoco parece ser efectivo, aunque un estudio arroja como resultado el aumento en volúmenes ováricos y uterinos sin presencia de eventos adversos y logrando reducción de sangrado vaginal y mejoras significativas en la velocidad de crecimiento y la tasa de maduración esquelética (18).

El manejo con Fulvestrant, que es un antagonista puro de receptores de estrógenos parece ser una nueva alternativa. Un estudio reciente concluye que es un fármaco bien tolerado y moderadamente eficaz en la disminución de sangrado vaginal y las tasas de maduración ósea en niñas con SMA. Sin embargo se necesitan estudios a largo plazo para evaluar beneficios y riesgos de este nuevo enfoque terapéutico (19).

La presentación de SMA en niños (masculinos) es rara, pero de presentarse, se produce exceso de testosterona. La información del enfoque terapéutico en ellos es muy limitada dado su bajo índice de presentación, sin embargo se han aprobado manejos similares a los de la entidad llamada: Pubertad Precoz Familiar Masculina, en los que se combinan un fármaco anti-andrógeno y un Inhibidor de Aromatasa (20).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Se revisa y presenta el caso de una paciente de 5 años de edad con dolor articular en la que no se documentó etiología infecciosa. En estudios imagenológicos de extensión, se aprecian cambios óseos compatibles con displasia polioestótica y en el contexto clínico de presentación se realiza en diagnóstico de síndrome de McCune-Albright (SMA).

La displasia fibrosa polioestótica no es una entidad frecuente en el grupo etario expuesto, su importancia radica en la presentación de una alteración benigna del tejido óseo, de baja prevalencia caracterizada por la sustitución del hueso por tejido óseo fibroso. Su gran espectro clínico y genético hace pensar que dicha condición sea explicada por más de una alteración genética. La presentación del Síndrome de McCune Albright es un ejemplo de la heterogeneidad genética de esta enfermedad y la diver-

alidad de síntomas óseos, cutáneos y endocrinológicos que pueden identificarse. En el caso clínico presentado en este artículo debemos plantear esta diversidad; dado que el examen genético realizado no fue concluyente, no se pudo descartar el síndrome ya que el mismo puede cursar con un mosaicismo genético o una mutación de novo. Aunque esta entidad es de carácter benigno y la prevalencia es extremadamente baja, el impacto en calidad de vida y en el desarrollo normal del individuo, incurre en la necesidad de la detección temprana de esta enfermedad y requiere manejo multidisciplinar para el tratamiento de los síntomas en el momento de su aparición.

CONFLICTO DE INTERESES Y FINANCIACIÓN

Los autores declaramos que no existió ningún conflicto de interés en la elaboración y remisión de esta investigación. El trabajo se realizó con recursos propios.

REFERENCIAS

1. Chapurlat RD, Meunier PJ. Fibrous dysplasia of bone. *Baillieres Best Res Clin Rheumatol* 2000; 14: 385-398.
2. P. Bianco, M Rimunucci. Mutations of the GNAS1 Gene, Stromal Cell Dysfunction, and Osteomalacic Changes in Non-McCune-Albright Fibrous Dysplasia of Bone. *Journal of bone and mineral research*. 2000. Vol 15, Number 1.
3. McCune DJ. Osteitis fibrosa cystica; the case of a nine year old girl who also exhibits precocious puberty, multiple pigmentation of the skin and hyperthyroidism. *Am J Dis Child*. 1936;52:743-744.
4. Albright F, Butler AM, Hampton AO, Smith PH. Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation and endocrine dysfunction, with precocious puberty in females, report of five cases. *N Engl J Med*. 1937;216:727-746. doi: 10.1056/NEJM193704292161701.
5. Frisch LS, Copeland KC, Boepple PA. Recurrent ovarian cysts in childhood: diagnosis of McCune-Albright syndrome by bone scan. *Pediatrics* 1992; 90:102.
6. Nabhan ZM, West KW, Eugster EA. Oophorectomy in McCune-Albright syndrome: a case of mistaken identity. *J Pediatr Surg* 2007; 42:1578.
7. Schwindinger WF, Francomano CA, Levine MA. Identification of a mutation in the gene encoding the a subunit of the stimulatory G protein of adenyl cyclase in McCune-Albright syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 5152-6
8. Román R Rossana, Johnson P M Cecilia, Codner D Ethel, Cattani O Andreína, García B Hernán, Mericq G Verónica et al . Estudio clínico-molecular de pacientes chilenas con síndrome de McCune-Albright. *Rev. méd. Chile [revista en la Internet]*. 2001 Dic [citado 2014 Sep 25]; 129(12):1365-1372.
9. Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, et al. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med* 1991; 325:1688.
10. Lumbroso S, Paris F, Sultan C, European Collaborative Study. Activating Galpha mutations: analysis of 113 patients with signs of McCune-Albright syndrome--a European Collaborative Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2107.
11. De Sanctis C, Lala R, Matarazzo P, et al. McCune-Albright syndrome: a longitudinal clinical study of 32 patients. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; 12:817.
12. Pichard DC, Boyce AM, Collins MT, Cowen EW. Oral pigmentation in McCune-Albright syndrome. *JAMA Dermatol* 2014; 150:760.
13. Feuillan PP, Jones J, Cutler GB Jr. Long-term testosterone therapy for precocious puberty in girls with the McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:647.
14. Nunez SB, Calis K, Cutler GB Jr, et al. Lack of efficacy of fadrozole in treating precocious puberty in girls with the McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5730.
15. Feuillan P, Calis K, Hill S, et al. Letrozole treatment of precocious puberty in girls with the McCune-Albright syndrome: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2100.
16. Shulman DI, Francis GL, Palmert MR, et al. Use of aromatase inhibitors in children and adolescents with disorders of growth and adolescent development. *Pediatrics* 2008; 121:e975.
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.
18. Eugster EA, Rubin SD, Reiter EO, et al. Tamoxifen treatment for precocious puberty in McCune-Albright syndrome: a multicenter trial. *J Pediatr* 2003; 143:60.
19. Sims EK, Garnett S, Guzman F, et al. Fulvestrant treatment of precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol* 2012; 2012:26.
20. Leschek EW, Jones J, Barnes KM, et al. Six-year results of spiro-nolactone and testosterone treatment of familial male-limited precocious puberty with addition of deslorelin after central puberty onset. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:175.