Síndrome de McCune-Albright, una forma poco frecuente de pubertad precoz: diagnóstico, tratamiento y evolución

McCune-Albright syndrome, a rare form of precocious puberty: Diagnosis, treatment, and follow-up

Dra. Mirta Gryngarten^a, Dra. Haydeé Comar^b, Dra. Andrea Arcari^a,
Dra. Elisabeth Boulgourdjian^a y Dra. María E. Escobar^a

Colaborador: Dr. Horacio Domené^c

RESUMEN

Introducción. El síndrome de McCune-Albright (SMA) es un trastorno genético caracterizado por displasia ósea fibrosa, manchas cutáneas color “café con leche” e hiperfunción autónoma de uno o varios órganos endocrinos. El SMA es producido por mutaciones activadoras del gen *GNAS1*. La endocrinopatía más frecuente es la gonadal, que se manifiesta como pubertad precoz periférica.

Objetivo. Describir las características clínicas y los estudios de laboratorio e imágenes en el momento del diagnóstico y a lo largo de la evolución de la enfermedad, con énfasis en la tríada clásica del síndrome.

Población y métodos. Estudio clínico observacional, descriptivo, retrospectivo de las historias clínicas de pacientes con SMA de la División de Endocrinología del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez desde 1974 hasta 2019.

Resultados. Se presentan 12 niñas. Todas tuvieron pubertad precoz periférica (PPP) secundaria a quistes ováricos funcionantes. La edad de presentación fue temprana ($2,6 \pm 1,3$ años). Los niveles de gonadotropinas estuvieron suprimidos o en rango prepuberal con niveles de estradiol generalmente elevados. Diez niñas tuvieron manchas “café con leche” desde el nacimiento. Durante la evolución se detectó displasia fibrosa poliostótica en todas las pacientes. Los tratamientos utilizados para disminuir la recurrencia de los quistes ováricos y los efectos del hiperestrogenismo mostraron diferente eficacia.

Conclusiones. En esta serie, la aparición de PPP contribuyó al diagnóstico temprano del SMA y fue de difícil tratamiento. En la evolución persistió la hiperfunción gonadal y empeoraron las lesiones óseas.

Palabras clave: síndrome de McCune-Albright, pubertad precoz, displasia fibrosa ósea.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e420>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e420>

Siglas y abreviaturas

DOF: displasia ósea fibrosa.

E₂: estradiol.

FSH: hormona folículo estimulante.

GH: hormona de crecimiento.

GnRH: hormona liberadora de gonadotropinas.

IFMA: método inmunofluorométrico.

LH: hormona luteinizante.

PP: pubertad precoz.

PPC: pubertad precoz central.

PPP: pubertad precoz periférica

RIA: radioinmunoensayo.

SMA: síndrome de McCune-Albright.

TMP: talla media parental.

- Centro de Investigaciones Endocrinológicas Dr. César Bergadá (CEDIE) CONICET-FEI. División de Endocrinología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- Centro Pediátrico Melipal (CPM), San Carlos de Bariloche, Argentina.
- Centro de Investigaciones Endocrinológicas “Dr. César Bergadá” (CEDIE).

Correspondencia:

Dra. Haydeé Comar:
haydeecomar@gmail.com

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 1-12-2020

Aceptado: 12-4-2021

INTRODUCCIÓN

Se considera pubertad precoz en la niña al comienzo del desarrollo puberal antes de los 8 años.¹ Se distinguen dos tipos de pubertad precoz (PP) de acuerdo al mecanismo que la origina: pubertad precoz central (PPC) cuando se produce por activación prematura del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (HHG) y pubertad precoz periférica (PPP) cuando el desarrollo precoz se debe a una actividad gonadal autónoma. Una de las etiologías de la PPP es el síndrome de McCune-Albright (SMA), que se acompaña de afectaciones de una variedad de órganos y sistemas.

El SMA fue descrito originalmente en 1936 por Donovan McCune² y en 1937 por Fuller Albright.³ La asociación de pubertad precoz, displasia ósea fibrosa (DOF) y manchas cutáneas color “café con leche” es lo que se conoce actualmente como la tríada característica

Cómo citar: Gryngarten M, Comar H, Arcari A, Boulgourdjian E, Escobar ME. Síndrome de McCune-Albright, una forma poco frecuente de pubertad precoz: diagnóstico, tratamiento y evolución. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):e420-e427.

del SMA.⁴⁻⁶ Este cuadro puede asociarse con diversas endocrinopatías y con compromiso de otros órganos.⁶⁻⁸ Su prevalencia es de 1/100 000 a 1/1 000 000 en la población general.⁴ Es un trastorno esporádico por mutación postcigótica activante del gen *GNAS1* que codifica para la subunidad α de la proteína G estimuladora ($G_{s\alpha}$), induciendo la activación constitutiva de la adenil-ciclasa con producción irrestricta y acumulación intracelular de AMPc, hiperplasia y secreción descontrolada del producto celular.^{9,10}

La endocrinopatía más frecuente es la gonadal, que se manifiesta como PPP. Aunque niñas y niños pueden verse afectados, se ha informado una prevalencia significativamente mayor en las niñas, con una relación 9:1.¹¹⁻¹⁴ La activación autónoma del ovario conduce al desarrollo intermitente de quistes foliculares, que producen niveles variables de estradiol con signos clínicos de hiperestrogenismo. Algunas niñas pueden desarrollar secundariamente PPC.

Se han utilizado distintos tratamientos para el SMA, dirigidos a disminuir la recurrencia de los quistes ováricos, a contrarrestar las manifestaciones del exceso de estrógenos y a detener la progresión de las lesiones óseas.¹³

El objetivo del presente trabajo fue describir las características clínicas y estudios complementarios en una cohorte de niñas con SMA, la eficacia de los distintos tratamientos implementados y la evolución de las pacientes a largo plazo.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio clínico observacional, descriptivo, retrospectivo realizado en la División de Endocrinología del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (HNRG). Se analizaron las historias clínicas de niñas con SMA atendidas entre los años 1974 y 2019, en el momento del diagnóstico y a lo largo de la evolución hasta la adolescencia. Criterios de inclusión: SMA con la tríada PPP, manchas cutáneas café con leche y DOF o SMA con solo dos manifestaciones. Criterios de exclusión: niñas con quistes ováricos recurrentes, sin otros componentes del síndrome.

Se analizaron edad de aparición del primer signo puberal, sangrado vaginal (SV), manchas color café con leche, antropometría, edad de menarca, alteraciones menstruales, alteraciones óseas y talla final en relación con talla media parental (TMP). Los estudios de laboratorio, estradiol (E_2), FSH y LH basales y bajo estímulo con GnRH se efectuaron por RIA hasta el año

1994 y posteriormente por IFMA. Se consideró puberal un valor de E_2 sérico igual o mayor a 14 pg/ml,¹⁵ con ambos métodos.¹⁶ Las gonadotrofinas evaluadas por RIA o por IFMA se consideraron inhibidas cuando los valores basales y/o los de respuesta al estímulo con GnRH fueron < a 2 desviaciones estándares (DE) de los valores prepuberles normales para el ensayo utilizado.^{17,18}

El análisis molecular para detectar la mutación del gen *GNAS1* se efectuó en ADN de sangre periférica y en tejidos con el método de amplificación alelo específica (PCR-AE).¹⁹

Se realizaron estudios por imágenes: ecografía pelviana, radiografía para edad ósea (EO), centellograma óseo, otros (radiografías óseas, TAC, RMN) según la clínica.

Los resultados se expresan en media y DE o mediana (M_e) y rango. Se utilizó la prueba de Wilcoxon para muestras apareadas para evaluar los resultados del tratamiento. Para unificar los datos auxológicos, se convirtieron a *score* de DE (SDE), usando las tablas de referencia argentinas de Lejarraga y col.²⁰

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación (dictamen N.º CEI: 14.48) y por el Comité de Docencia e Investigación del HNRG. Se cumplieron las normas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y la Ley 3301/09 sobre Protección de Derechos de Sujetos en Investigaciones en Salud de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

RESULTADOS

Diez pacientes presentaron la tríada característica del SMA, y dos presentaron SMA con dos manifestaciones (*Tabla 1*).

Diagnóstico y tratamiento

En todas las pacientes, la primera manifestación de la enfermedad fue pubertad precoz con una edad de comienzo (media $\pm$ DE)

TABLA 1. Manifestaciones clínicas

Manifestaciones clínicas	n : 12
Displasia ósea fibrosa	12
Pubertad precoz	12
Manchas "café con leche"	10
Hipertiroidismo	2
Hipersomatotrofinemia	2
Hiperprolactinemia	2

de $1,8 \pm 1,3$ años. La edad cronológica (EC) al diagnóstico fue de $2,3 \pm 1,3$ años, y la edad ósea (EO) de $3,7 \pm 1,6$ años. La EO estuvo adelantada en 6 niñas, mientras que en las restantes fue acorde a su EC. El primer signo fue desarrollo mamario (telarca) y sangrado vaginal en forma simultánea en 9/12 pacientes (Tabla 2). En 8/12 pacientes se observaron quistes ováricos unilaterales con diámetros entre 29 y 53 mm. Los niveles de E_2 y gonadotrofinas se muestran en la Tabla 3. Los valores de E_2 sérico oscilaron entre no detectables (<10 pg/ml) y 90 pg/ml. En 3 pacientes, en las que no se detectaron quistes ováricos en la ecografía, se observaron, sin embargo, niveles elevados de E_2 . En 9 niñas

se efectuó determinación de gonadotrofinas séricas bajo estímulo con GnRH y la respuesta fue prepuberal o inhibida, mientras que en 3 solo pudieron determinarse los niveles basales, que se encontraron inhibidos, confirmando el diagnóstico de PPP. El análisis molecular pudo realizarse en 6 pacientes en sangre periférica y se detectó la mutación en 2 que presentaban la tríada clásica. En 1 de ellas se obtuvieron diversas muestras con motivo de cirugías y se encontró la mutación en piel, músculo, hueso y tejido tiroideo.

Con respecto al tratamiento de la PPP, los datos se muestran en la Figura 1. Todas las niñas recibieron en primera instancia acetato

TABLA 2. Etapa de diagnóstico de la pubertad precoz: características clínicas

Paciente	1.º signo	EC 1.º signo (años)	EC 1.ª consulta (años)	EO-EC (años)	Estadio Tanner	Sangrado vaginal	Mancha café c/leche	Displasia fibrosa
1	Telarca + SV	1,5	4	2	M3 VP1	+	-	+
2	Telarca + SV	1,2	1,3	1,3	M3 VP1	+	+	+
3	SV	0,5	4,3	1,6	M3 VP1	+	-	+
4	Telarca + SV	0,8	1,3	1,3	M3 VP1	+	+	+
5	Telarca + SV	0,5	1	1,5	M3 VP1	+	+	+
6	Telarca + SV	0,8	0,8	0,1	M3 VP1	+	+	+
7	SV	1	2,2	1,7	M3 VP1	+	+	+
8	Telarca + SV	2	2,1	1,3	M3 VP1	+	+	+
9	Telarca + SV	4,1	4,1	1,7	M3 VP1	+	+	+
10	Telarca	4,5	4,5	0,5	M3 VP2	-	+	+
11	Telarca + SV	2,3	2,6	0,1	M3 VP1	+	+	+
12	Telarca + SV	3,1	3,1	0,4	M3 VP2	+	+	+
Media		1,8	2,6	1,1				
DE		1,3	1,3	0,6				

SV: sangrado vaginal. EC: edad cronológica. EO: edad ósea. DE: desviación estándar, M: mama, VP: vello pubiano.

FIGURA 1. Evolución de la pubertad precoz bajo distintos tratamientos

AMP: acetato de medroxiprogesterona.

de medroxiprogesterona (AMP) inyectable en forma semanal con una duración de $6,1 \pm 2,6$ años. Tres pacientes recibieron tamoxifeno durante un período de entre 1,2 y 2,4 años. Con el advenimiento de los inhibidores de la aromatasas, en 2 niñas se suspendió el AMP y se inició tratamiento con testolactona durante 8 y 15 meses respectivamente; luego se suspendió por falta de suministro y se reinició el AMP. Cuatro pacientes recibieron un inhibidor de tercera generación, letrozole, entre 1,5 y 5 años.

Seis de las 12 niñas no presentaron ningún episodio de sangrado vaginal bajo tratamiento con AMP, 2/3 presentaron sangrado bajo tamoxifeno y 2/4 tuvieron sangrado bajo tratamiento con letrozole. En las que presentaron episodios de sangrado vaginal bajo tratamiento se detectaron quistes ováricos por ecografía en ese momento. Dos niñas requirieron quistectomía por laparoscopia. Una paciente fue sometida a una ooforectomía unilateral al año de vida por el gran tamaño ovárico, dolor abdominal y riesgo de torsión; posteriormente presentó recidiva de quistes en el ovario remanente. En 2 pacientes el cuadro evolucionó a PPC iniciando tratamiento con un análogo de GnRH durante 2 y 4,3 años respectivamente.

Todas las pacientes mostraron evidencia de DOF polioestótica. Nueve niñas tuvieron fracturas patológicas reiteradas entre los 2 y 9 años, y afectación del cráneo, con lesiones hiperostóticas cuando involucraban la base de este. Como consecuencia de compresión de pares craneales, una niña presentó compromiso de la audición y

otra, de la visión. En 3 niñas la DOF afectó solo las extremidades, manifestándose por lesiones hipoestóticas, quísticas o en vidrio esmerilado. En 7 niñas fue necesario realizar tratamiento quirúrgico y en 2 casos, cirugía descompresiva de las lesiones craneofaciales y plástica debido a asimetría facial grave.

En situaciones de dolor persistente se realizó en 6 pacientes tratamiento con pamidronato, que fue favorable para el alivio del dolor, pero sin efecto sobre la progresión de la enfermedad ósea. Cuatro pacientes desarrollaron incurvación y acortamiento de miembros inferiores, con compromiso de la talla final.

Diez de las 12 niñas tuvieron manchas cutáneas observables desde el nacimiento. Las máculas presentaban márgenes irregulares, correspondiendo a la descripción geográfica de "costa de Maine"; no cambiaron en número ni en características a lo largo del tiempo.

Evolución a largo plazo

A pesar de haber recibido tratamiento para su PPP, 2 niñas presentaron recurrencia de quistes ováricos y progresaron a un cuadro de PPC secundaria. Las pacientes suspendieron el tratamiento para su PPP a una EC (M_e) de 9,8 años [8,5-11,9], 10 niñas presentaron la menarca a una EC (M_e) de 11,1 años y 1,3 años después de la suspensión del tratamiento (Tabla 4). La paciente 12 aún está bajo tratamiento con letrozole. La talla adulta fue M_e 150,5 cm [122-174 cm], significativamente menor que la TMP ($p < 0,05$). Seis pacientes no alcanzaron la TMP. En el caso

TABLA 3. Etapa de diagnóstico: quiste ovárico y niveles séricos hormonales basales y posestímulo de GnRH

Paciente	Quiste diámetro mayor	Estradiol (pg/ml)	Prueba con estímulo de GnRH				Método de gonadotrofinas
			LH basal (mUI/ml)	LH máx. (mUI/ml)	FSH basal (mUI/ml)	FSH máx. (mUI/ml)	
1	No	70	2	13,6	3,1	10,4	RIA
2	OI 32 mm	30	6	5,2	1,3	1,9	RIA
3	OD 31 mm	45	< 2	--	< 1	--	RIA
4	OI 52 mm	11	2,4	4,2	12	21	RIA
5	No	60	3,3	3,9	1,2	3,5	RIA
6	OI 29 mm	90	< 1	< 1	< 1	< 1	RIA
7	Micropolifoliculares	60	< 1	14,5	< 1	13,1	RIA
8	OD 30 mm	44	0,05	0,54	0,8	3,8	IFMA
9	OI 30,4 mm	33	0,1		0,27		IFMA
10	OD 36 mm	28,4	0,1	1,65	0,37	3,76	IFMA
11	OD 18 mm	28	< 0,1	1	0,27	2,74	IFMA
12	OD 36 mm	29	0,1		0,15		IFMA

GnRH: hormona liberadora de gonadotropina, RIA: radioinmunoensayo, IFMA: método inmunofluorométrico, OD: ovario derecho, OI: ovario izquierdo.

de la paciente 2, que presentó la menor talla final, estuvo relacionada con la grave displasia ósea fibrosa asociada a múltiples fracturas y deformidades de miembros inferiores (Tabla 4).

Cinco pacientes persistieron con ciclos irregulares después de 3 años de edad ginecológica (polimenorrea, oligomenorrea y amenorrea secundaria). En 4 pacientes hubo recurrencia de los quistes después de la menarca asociados con niveles inhibidos de gonadotrofinas, que indicaban persistencia de actividad ovárica autónoma. Los quistes involucionaron en forma espontánea, lo que se constató mediante ecografía ginecológica.

Todas las pacientes sufrieron empeoramiento progresivo de las lesiones óseas.

DISCUSIÓN

La pubertad precoz y la displasia ósea fibrosa son las alteraciones más frecuentes en el síndrome de McCune-Albright.^{2-5,13,21}

La PPP se produce por hiperfunción gonadal autónoma, con manifestaciones clínicas características, diferentes de la PPC. Mientras en la PPC la edad de comienzo generalmente es cercana a la de la pubertad normal y la progresión del desarrollo semejante, en la PPP la edad del primer signo es muy temprano, habitualmente se manifiesta por sangrado vaginal, que puede preceder o ser simultáneo al inicio de la telarca, y hay escasa aceleración de la velocidad de crecimiento y de la edad ósea, como consecuencia de la rapidez con que se instala el cuadro.^{4,6,12} La demostración ecográfica de quistes ováricos, que involucionan espontáneamente, y su reaparición acompañada de los signos clínicos en forma reiterada orientan al diagnóstico, como sucedió en todas nuestras pacientes. La confirmación del carácter periférico de la PP se efectúa mediante determinación de gonadotrofinas basales o bajo estímulo con GnRH, que muestran valores bajos o inhibidos, y estradiol sérico cuyos resultados son

TABLA 4. Evolución a largo plazo de las pacientes con PPP por SMA

Paciente (n)	Edad diagnóstico PP años	EC inicio tto. PP años	EO-EC años inicio tto.	Talla inicio tto. cm (DE)	EC suspensión tto. años	EO-EC suspensión tto. años	Menarca años	Talla final cm (DE)	TMP cm (DE)
1	4	4,5	1,3	107 (0,8)	9,6	1,3	10,5	144,8 (-2,6)	157 (-0,6)
2	1,4	2,5	1,53	90 (0,1)	11,7	1,3	12,9	122 (-6,3)	157,5 (-0,52)
3	4,4	6,0	1,37	128,7 (2,9)	9	1,4	11,9	174 (2,1)	171,7 (1,81)
4	1,4	5,2	1,54	118,1 (0,8)	9,0	1,5	9,9	148 (-2)	161 (0,04)
5	1	1,0	3	79 (1,1)	9,4	1,4	12,0	151 (-1,5)	168,5 (1,27)
6	0,8	2,1	1,9	92 (1,5)	8,5	1,35	10	157,5 (-0,5)	157,5 (-0,52)
7	2,3	3,1	1,25	106 (2,8)	10	1,2	10,8	150 (-1,7)	161,5 (0,13)
8	2,2	2,1	1,59	89,5 (0,7)	12	1,1	15,5	142 (-3)	159 (0,27)
9	4,2	4,9	1,1	113,5 (1,8)	12,5	2,4	11,1	158,5 (-0,3)	162,5 (0,29)
10	4,9	6,7	2	124,7 (0,2)	10,9	1,3	--	153,5 (-1,1)	163 (0,3)
11	2,9	3,9	1	100,1 (0,4)	11,9	1,4	11,6	153 (-1,2)	159 (0,27)
Mediana	2,2	3,5	1,45	103	9,8	1,3	11,1	150,5	160
Rango	(0,8-4,9)	(1,0-6,7)	(1-3)	(79-124,7)	(8,5-11,9)	(1,1-1,5)	(10-15,5)	(122-174)	(157-171,7)

PPP: pubertad precoz periférica, SMA: síndrome de McCune-Albright, EO: edad ósea, EC: edad cronológica, DE: desviación estándar, TMP: talla media parental.

variables, como ocurrió en este estudio. Cuando los quistes ováricos involucionan, los niveles de estradiol caen rápidamente, mientras que la inhibición de las gonadotrofinas puede persistir, de ahí la discordancia registrada en algunos casos.²² La PPP suele presentarse con evolución intermitente y largos períodos de remisión, sin embargo, en algunos casos se observa progresión rápida, con aceleración del crecimiento y la maduración esquelética, que comprometen la talla final.^{5,6,12} Como consecuencia de la exposición sostenida o reiterada a los niveles elevados de estradiol secretados por los quistes foliculares, puede desarrollarse secundariamente PPC por reactivación prematura del eje HHG,^{4,11,12} lo que se observó en 2 niñas en esta serie. El diagnóstico de que la PPP corresponde a un SMA es clínico cuando se presentan las tres manifestaciones clásicas. En los casos de ausencia aparente de alteraciones óseas, está indicado efectuar un centellograma óseo con Tc99, que se hizo en todas nuestras pacientes; y si se detectan áreas de hipercaptación, efectuar radiografía localizada en la zona para precisar la lesión. Si hay dudas diagnósticas, se recurre al estudio molecular para detectar la mutación, que en esta serie de pacientes no fue posible realizar en todos los casos. Cuando el análisis se efectúa en un tejido afectado, la mutación se encuentra en más del 90 % de los casos, independientemente de la presentación clínica. En cambio, en muestras de sangre periférica, se detecta en una proporción mucho menor, y menor aún si la paciente no presenta la tríada clásica del SMA.¹⁰

Se han utilizado diferentes tratamientos para tratar de disminuir la formación de quistes ováricos y los efectos del hiperestrogenismo, con diferente eficacia. Si bien el AMP puede inhibir los sangrados vaginales, no está demostrado que tenga efecto sobre la maduración ósea.^{23,24} El tratamiento con tamoxifeno, modulador selectivo del receptor de estrógenos, en 25 niñas, mostró disminución de los episodios de SV y buen control de la velocidad de crecimiento y la maduración ósea, aunque no tuvo efecto sobre el volumen ovárico y el tamaño uterino.²⁴ Otro estudio en 8 niñas tratadas entre 3 y 8 años logró el cese del SV, la estabilización de la maduración esquelética y mejoró la predicción de la talla final.²⁵ El letrozole, inhibidor de aromatasa de tercera generación, se considera una terapéutica útil en la PPP. Un estudio en 9 niñas disminuyó la tasa de SV, la velocidad de crecimiento y el avance de EO. Solo 1 paciente desarrolló un

quiste ovárico bajo tratamiento.²⁶ Estrada y col., publicaron un estudio retrospectivo a largo plazo con letrozole en 28 niñas. Fue efectivo para disminuir la velocidad de crecimiento, la tasa de maduración esquelética y para mejorar el pronóstico de talla adulta.²⁷ En las niñas con respuesta inadecuada al tratamiento médico, la resección quirúrgica de los quistes ováricos persistentes por quistectomía laparoscópica puede ayudar a controlar la PPP.²⁸ Todas nuestras pacientes recibieron AMP por ser la única terapéutica accesible hasta el año 1987; tuvieron respuesta favorable con respecto al número de SV, probablemente por la acción antiestrogénica de esta progestina sobre el endometrio,²³ pero no evidenciaron un freno en la aceleración de la edad ósea. Con la nueva terapéutica implementada en nuestra serie, no se pueden sacar conclusiones debido al reducido número de pacientes tratadas.

Existe escasa información sobre la evolución de la función ovárica en la adolescencia y en la edad adulta. Como se observó en nuestras pacientes, pueden persistir episodios de autonomía ovárica que se manifiestan por trastornos del ciclo, desarrollo de quistes y niveles elevados de estradiol con gonadotrofinas prepuberales o inhibidas.^{29,30} Sotomayor y col. encontraron una proporción de ciclos ovulatorios significativamente menor en las pacientes con SMA comparadas con controles normales.³¹

La DOF suele ser unilateral y generalmente poliostótica.^{32,33} La base del cráneo y los huesos largos son los sitios más frecuentemente involucrados. Los estudios radiográficos muestran lesiones de aspecto quístico o lítico, y en niños son clásicas las lesiones en "vidrio esmerilado".^{21,32} También pueden observarse fracturas patológicas y deformación, como ocurre en el fémur ("bastón de pastor").²¹ Las manifestaciones iniciales son dolor, claudicación de una extremidad o una fractura patológica. La incidencia es mayor entre los 5 y 10 años.^{19,33} Se ha utilizado tratamiento con pamidronato en casos de dolor intenso, lo que se hizo en 4 pacientes por vía oral y 2 lo recibieron intravenoso.^{34,35} En huesos largos, se recomienda el tratamiento quirúrgico con colocación de prótesis intramedulares.^{21,33} Todas nuestras pacientes presentaron DOF; la mayoría de ellas tuvieron fracturas y un número elevado requirió cirugía. A nivel craneofacial aparecen protuberancias o asimetría facial; el exceso de GH se asocia con displasia fibrosa en la base del cráneo^{8,21} y con disminución de la agudeza visual y auditiva por compresión de pares craneanos.

Las manchas cutáneas color “café con leche” son un signo muy común, característico del SMA, que se observa desde el nacimiento, aunque no se les asigna valor patológico hasta que aparecen los otros elementos del síndrome,⁴ como sucedió en nuestras pacientes, que consultaron por signos de PPP. Se deben a una proliferación de los melanocitos, son benignas, sin potencial de progresión a malignidad,^{5,36} de número y morfología variables, casi siempre tienen bordes irregulares (en “costa de Maine”) y se hacen más evidentes con la exposición a la luz solar. Están limitadas a un hemicerpo, generalmente no sobrepasan la línea media y no varían sus características durante la evolución de la enfermedad, como en nuestras pacientes. Se distribuyen siguiendo las líneas de Blaschko, que representan el patrón de migración de las células del ectodermo durante la etapa embrionaria.^{5,36}

La pubertad precoz periférica asociada al síndrome de McCune-Albright es una entidad clínica poco frecuente. Su diagnóstico se establece por lo general en la infancia, pero la aparición de los otros elementos del síndrome, como la displasia ósea y otras hiperfunciones endocrinas, suele ser más tardía y progresiva, por lo que es necesario que estas pacientes cuenten con una vigilancia clínica constante.

CONCLUSIONES

En nuestras pacientes la aparición de PPP contribuyó al diagnóstico temprano del SMA y fue de difícil control con los diversos tratamientos instaurados. A largo plazo se constató la persistencia de la hiperfunción gonadal y el empeoramiento de las lesiones óseas. El SMA, dada su complejidad, requiere un abordaje multidisciplinario. ■

REFERENCIAS

- Grumbach MM, Styne DM. Puberty: Ontogeny, Neuroendocrinology, physiology and disorders. En: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 1998. Págs.1509-625.
- 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; 52:743-4.
- Albright F, Butler AM, Hampton AO, Smith P. Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation, and endocrine dysfunction, with precocious puberty in females: report of 5 cases. *N Engl J Med*. 1937; 216(17):727-46.
- Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2008; 3:12.
- Collins MT, Singer FR, Eugster E. McCune-Albright syndrome and the extraskeletal manifestations of fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2012; 7(Suppl 1):S4.
- Tufano M, Ciofi D, Amendolea A, Stagi S. Auxological and Endocrinological Features in Children with McCune Albright Syndrome: A Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11:522.
- Congedo V, Celi FS. Thyroid disease in patients with McCune-Albright syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2007; 4(Suppl 4):429-33.
- Salenave S, Boyce AM, Collins MT, Chanson P. Acromegaly and McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(6):1955-69.
- 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(5):675-705.
- Lumbroso S, Paris F, Sultan C, European Collaborative Study. Activating Gs Mutations: Analysis of 113 Patients with Signs of McCune-Albright Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(5):2107-13.
- Brito V, Latronico A, Arnhold I, Mendonça BB. Update on the Etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008; 52(1):18-31.
- Zacharin M. The Spectrum of McCune-Albright syndrome. *Ped Endocrinol Rev*. 2007; 4(Suppl 4):412-8.
- Neyman A, Eugster EA. Treatment of Girls and Boys with McCune-Albright Syndrome with Precocious Puberty - Update 2017. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2017; 15(2):136-41.
- Corica D, Aversa T, Pepe G, De Luca F, Wasniewska M. Peculiarities of Precocious Puberty in Boys and Girls with McCune-Albright Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9:337.
- Escobar ME, Rivarola MA, Bergadá C. Plasma Concentration of estradiol-17β in premature thelarche and in different types of sexual precocity. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1976; 81(2):351-61.
- Ballerini MG, Ropelato MG, Gruñeiro LO, Bozzo G, et al. Estradiol (E2): determinación de la sensibilidad funcional de inmunoensayos radioisotópicos (IEs) y no radioisotópicos. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 1999; 36(Suppl):86.
- Sizonenko PC, Burr IM, Kaplan SL, Grumbach MM. Hormonal Changes in Puberty II. Correlation of serum luteinizing hormone and follicle stimulating hormone with stages of puberty and bone age in normal girls. *Pediatr Res*. 1970; 4(1):36-45.
- Ropelato MG, Escobar ME, Gottlieb S, Bergadá C. Gonadotropin secretion in prepubertal normal and agonal children evaluated by ultrasensitive time-resolved immunofluorometric assays. *Horm Res*. 1997; 48(4):164-72.
- Domené HM, Sansó G, Gryngarten M, Escobar ME. Allele-Specific Amplification (AS-PCR) for Point Mutation Screening of G Protein α-Subunit (Gsa) in McCune-Albright Syndrome (MAS). *Pediatr Res*. 1999; 45:441.
- Lejarraga H, Orfila G. Estándares de peso y estatura para niñas y niños argentinos desde el nacimiento hasta la madurez. *Arch Argent Pediatr*. 1987; 85(4):209-22.
- Collins MT. Spectrum and natural history of fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res*. 2006; 21(Suppl 2):P99-104.
- Sousa G de, Wunsch R, Andler W. Precocious pseudopuberty due to autonomous ovarian cysts: A report of ten cases and long-term follow-up. *Hormones (Athens)*. 2008; 7(2):170-4.
- Murad F, Haynes RC. Estrógenos y Progestágenos. En: Goodman Gilman A, Goodman LS, Rall TW, Murad F. Goodman y Gilman: Las Bases farmacológicas de la Terapéutica. 7ª ed. Buenos Aires; Panamericana; 1986. Págs.1341-65.
- Eugster EA, Rubin SD, Reiter EO, Plourde P, et al. Tamoxifen

- treatment for precocious puberty in McCune-Albright syndrome: a multicenter trial. *J Pediatr*. 2003; 143(1):60-6.
25. Passone CB, Kuperman H, Menezes-Filho HC, Esteves LSO, et al. Tamoxifen Improves Final Height Prediction in Girls with McCune-Albright Syndrome: A Long Follow-Up. *Horm Res Paediatr*. 2015; 84(3):184-9.
26. Feuillan P, Calis K, Hill S, Shawker T, et al. Letrozole treatment of precocious puberty in girls with the McCune-Albright syndrome: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(6):2100-6.
27. Estrada A, Boyce A, Brillante B, Guthrie L, et al. Long-term outcomes of letrozole treatment for precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2016; 175(5):477-83.
28. Gesmundo R, Guanà R, Valfrè L, De Sanctis L, et al. Laparoscopic management of ovarian cysts in peripheral precocious puberty of McCune-Albright syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006; 19(Suppl 2):571-5.
29. Escobar ME, Gryngarten MG, Domenè H, Ropelato MG, et al. Persistence of autonomous ovarian activity after discontinuation of therapy for precocious puberty in McCune-Albright syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 1997; 10(3):147-51.
30. Lala R, Andreo M, Pucci A, Matarazzo P. Persistent hyperestrogenism after precocious puberty in young females with McCune-Albright syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2007; 4(Suppl 4):423-8.
31. Sotomayor K, Iñiguez G, Ugarte F, Villarroel C, et al. Ovarian function in adolescents with McCune-Albright syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011; 24(7-8):525-8.
32. Riminucci M, Robey PG, Bianco P. The pathology of fibrous dysplasia and the McCune-Albright syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2007; 4(Suppl 4):401-11.
33. Boyce AM, Collins MT. Fibrous Dysplasia/McCune-Albright syndrome: a rare, mosaic disease of $G\alpha$ activation. *Endocr Rev*. 2020; 41(2):345-70.
34. Majoor BC, Appelman-Dijkstra NM, Fiocco M, van de Sande MA, et al. Outcome of long-term bisphosphonate therapy in McCune-Albright syndrome and polyostotic fibrous dysplasia. *J Bone Miner Res*. 2017; 32(2):264-76.
35. Lala R, Matarazzo P, Andreo M, Marzari D, et al. Bisphosphonate treatment of bone fibrous dysplasia in McCune-Albright syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006; 19(Suppl 2):583-93.
36. Shah KN. The diagnostic and clinical significance of café-au-lait macules. *Pediatr Clin North Am*. 2010; 57(5):1131-53.