

Notas clínicas

Síndrome de McCune-Albright: otra forma de neoplasias endocrinas múltiples

S. MARTÍNEZ-HERVÁS, J.T. REAL, R. LORENTE, A. PÉREZ, M. CATALÁ, J.F. ASCASO Y R. CARMENA

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Departamento de Medicina. Universidad de Valencia. Valencia. España.

MCCUNE-ALBRIGHT SYNDROME: ANOTHER FORM OF MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA

We report the case of a woman with McCune-Albright syndrome as a paradigm of multiple endocrine neoplasia. The diagnosis was based on the presence of the classical triad (cutaneous hyperpigmentation with café-au-lait spots, precocious puberty, and fibrous dysplasia of bone). In addition, during follow-up the patient presented primary hyperthyroidism due to multiple toxic goiter, primary hyperparathyroidism probably due to multiple hyperplasia of parathyroid glands and acromegaly due to growth hormone-secreting pituitary adenoma. We discuss the molecular bases of the disease and its heterogeneous phenotypic expression.

Key words: McCune-Albright syndrome. Multiple endocrine neoplasia. Acromegaly. Hyperparathyroidism.

Presentamos el caso de una mujer con síndrome de McCune-Albright como paradigma de afección tumoral en múltiples glándulas endocrinas. El diagnóstico de la enfermedad se basó en la presencia de la tríada clásica (lesiones hiperpigmentadas cutáneas de color café con leche, pubertad precoz y displasia fibrosa). Durante su seguimiento presentó hipertiroidismo secundario a bocio multinodular tóxico, hiperparatiroidismo, probablemente secundario a hiperplasia paratiroidea, y acromegalia secundaria a adenoma hipofisario productor de hormona de crecimiento. Se comenta la base molecular de la enfermedad y su amplia expresión fenotípica.

Palabras clave: Síndrome de McCune-Albright. Neoplasia endocrina múltiple. Acromegalia. Hiperparatiroidismo.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de McCune-Albright (SMA) se describió en la década de los treinta del siglo pasado y se define clásicamente como la asociación de lesiones hiperpigmentadas cutáneas únicas o múltiples de color café con leche, planas y con bordes irregulares, pubertad precoz y displasia fibrosa¹⁻⁶.

Los pacientes con SMA pueden presentar, también, otras anomalías endocrinas y no endocrinas. Algunos pacientes presentan sólo 2 de los hallazgos de la tríada clásica o 1 y otra anomalía, endocrina o no endocrina^{4,5}.

Dentro de las alteraciones de las glándulas endocrinas podemos encontrar tirotoxicosis, bocio, síndrome de Cushing, acromegalia, hiperprolactinemia, hiperparatiroidismo y raquitismo hipofosfático hiperfosfatúrico⁵⁻⁷. La endocrinopatía más frecuente es la pubertad precoz, que es isosexual; la segunda más frecuente es el hipertiroidismo^{2,6}.

Por lo que respecta a la afección ósea, cualquier hueso puede verse afectado, aunque las localizaciones más frecuentes son los huesos craneofaciales, las costillas, el fémur y la tibia².

El SMA ocurre esporádicamente y no aparece en las generaciones siguientes. Se debe a una mutación que activa la subunidad α de la proteína G que conduce a una hiperactividad de la adenilciclasa en diversos órganos^{1-4,8,9}.

Correspondencia: Prof. R. Carmena.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico de Valencia.
Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. España.
Correo electrónico: carmena@uv.es

Manuscrito recibido el 14-07-2004; aceptado para su publicación el 8-11-2004.

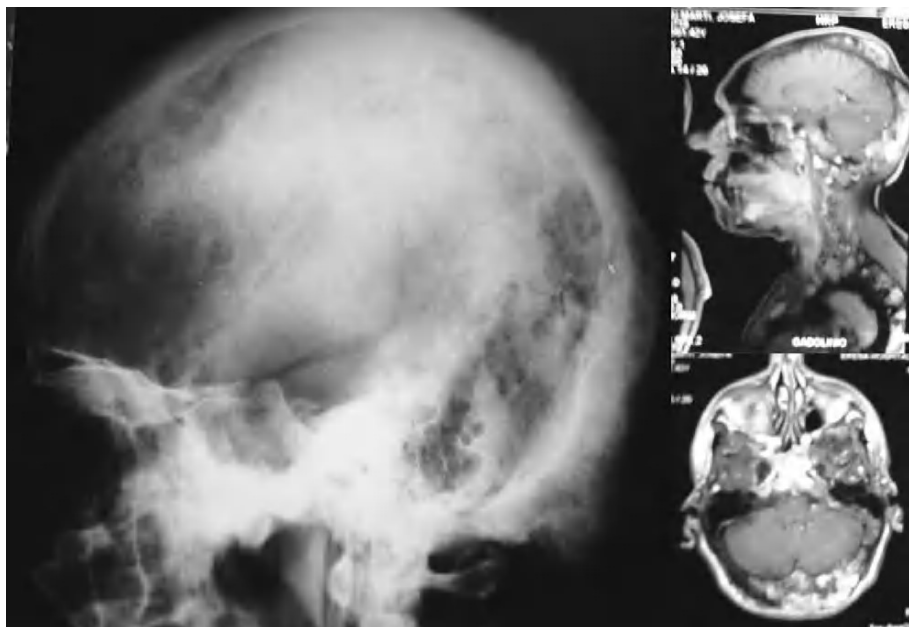


Fig. 1. En la radiología convencional (izquierda) y en la resonancia magnética (derecha) se observan las deformidades en el cráneo.

Presentamos el caso de una mujer con SMA como paradigma de afección tumoral en múltiples glándulas endocrinas.

CASO CLÍNICO

Mujer de 42 años diagnosticada de displasia fibrosa polioestótica desde su juventud, con múltiples fracturas patológicas desde la infancia, que han ocasionado deformidades y requerido múltiples intervenciones quirúrgicas.

La paciente nació de parto normal, con un peso aproximado de 4.000 g, y recibió lactancia materna. Ya desde el nacimiento llamaba la atención la presencia de múltiples manchas café con leche, de bordes dentados en la parte posterior del cuello y la espalda. Desde los 13 meses de edad presentó hemorragias vaginales de duración y cuantía variable, con menstruaciones regulares desde los 7 años de edad. También refiere aceleración del crecimiento, con una talla final de 142 cm.

Desde la infancia presentó múltiples fracturas patológicas que ocasionaron deformidad en ambas caderas, las tibias y el antebrazo izquierdo, lo que obligó a practicar varias intervenciones quirúrgicas: osteosíntesis de la cadera derecha a los 10 años de edad, osteosíntesis de la cadera izquierda a los 11 años, osteotomía de la pierna izquierda en 2 ocasiones, a los 12 y a los 24 años. Existía también hiperostosis cortical en el cráneo. En las figuras 1 y 2 se presentan algunos de los hallazgos radiológicos óseos. Además, presentó 2 episodios de pancreatitis aguda durante su juventud.

Fue vista por primera vez en el Servicio de Endocrinología de nuestro hospital a los 25 años de edad, remitida por el Servicio de Traumatología, al aparecer durante la última intervención quirúrgica presentó un episodio de taquicardia sinusal (180 lat/min) y clínica compatible con hipertiroidismo. Interrogada, la paciente refirió que desde hacía aproximadamente 4 meses sentía un temblor fino de manos, hipersudoración, intolerancia al calor, taquicardia y palpitaciones, sin pérdida de peso, insomnio ni alteraciones del ritmo defecatorio.

En la exploración física presentaba una talla de 142 cm y un peso de 59 kg, piel grasa, sudorosa y caliente. Se observaba un aumento del tamaño de la glándula tiroides a expensas del lóbulo izquierdo, de superficie irregular. En la auscultación cardíaca, los tonos eran rítmicos a 110 lat/min, sin soplos, y la presión arterial era de 140/90 mmHg.

En el análisis practicado destacó una tiroxina (T_4) libre de 13,6 ng/dl y una triyodotironina (T_3) total de 3,42 ng/dl, con tirotrópina (TSH) suprimida (0,01 μ U/ml). Los anticuerpos antitiroideos fueron negativos. Se realizó ecografía cervical que objetivó un lóbulo izquierdo de gran tamaño, con áreas anecoicas. La gammagrafía tiroidea mostró una glándula aumentada de tamaño a expensas del lóbulo izquierdo, con captación heterogénea, que alternaba zonas de captación intensa y disminuida, todo ello compatible con bocio multinodular. Se procedió a tratamiento con 17,5 mCi de ^{131}I , seguido de una disminución del tamaño del bocio; la paciente permaneció clínica y analíticamente eutiroides en todos los controles posteriores.

Ocho años después de ser vista por primera vez en nuestro servicio, la paciente dejó de acudir a los controles. Durante ese tiempo presentó galactorrea y, tras una biopsia mamaria, fue diagnosticada de carcinoma papilar *in situ*, por lo que se procedió a una mastectomía izquierda a los 36 años de edad en otro centro.

Tras 6 años sin seguimiento por nuestra parte, acudió al servicio de urgencias, donde fue diagnosticada de diabetes mellitus tipo 2, y reinició los controles en la consulta externa de Endocrinología y Nutrición de nuestro centro. Un año después fue diagnosticada de hiperparatiroidismo primario; en el análisis destacaba: calcio, 11 mg/dl; fósforo, 2,9 mg/dl; parathormona (PTH) intacta, 161 pg/ml (valores normales, 10-55); proteínas totales, 7,1 mg/dl; calciuria, 654 mg/24 h, y fosfatúria, 848 mg/24 h. Se realizó una gammagrafía paratiroidea, donde no se observó ninguna lesión que sugiriera adenoma paratiroideo, y una resonancia magnética, que resultó negativa.

Además, se observó que presentaba aspecto acromegalóide, por lo que se realizó una determinación de la hormona



Fig. 2. Deformidades óseas presentadas por la paciente en la pelvis, la columna vertebral lumbosacra y el antebrazo.

de crecimiento (GH) basal, que fue de 9,4 ng/ml, y del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), que fue de 661 ng/ml (valores normales, 123-463). La sobrecarga oral con 75 g de glucosa objetivó una GH de 5,6 ng/ml posfrenación, por lo que la paciente fue diagnosticada de acromegalia en actividad. Por ello, se realizó resonancia magnética hipotálamo-hipofisaria, donde se observó una glándula hipofisaria asimétrica con aumento de volumen del lóbulo derecho, con expansión hacia el seno cavernoso; se apreció, además, en el lóbulo izquierdo, una lesión nodular hipocaptante de aproximadamente 3-4 mm. El estudio de las otras hormonas hipofisarias en situación basal y tras pruebas de estimulofrenación fue normal. La paciente estaba pendiente de tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo primario y de la acromegalia, pero falleció poco después, a los 42 años de edad, por una neumonía adquirida en la comunidad de etiología no filiada.

DISCUSIÓN

El SMA es una enfermedad infrecuente, más prevalente en las mujeres². Representa uno de los espectros fenotípicos causados por una mutación activadora en el gen *GNAS 1*, que codifica la proteína Gs α . Se trata de una mutación poscigótica en la posición 201 de dicha proteína, que genera una deficiencia intrínseca de guanósín trifosfato (GTP) que conduce a una activación persistente de la producción de adenilciclase y adenosín monofosfato (AMP) cíclico. Ello estimula la proliferación y la secreción hormonales, y puede originar tumores endocrinos diferenciados con incremento en la tasa de liberación hormonal. Cada una de estas glándulas endocrinas periféricas funciona de forma autónoma, al margen de su respectiva hormona hipofisaria^{1-4,8,9}.

El SMA es una enfermedad esporádica, debida a una mutación en las células somáticas durante el desa-

rollo embrionario. Se trata de mutaciones estructurales que constituyen mosaicos y, por tanto, no están presentes en todas las células. Las que descienden de la célula mutada pueden dar lugar a manifestaciones propias del SMA, mientras que las procedentes de células no mutadas desarrollan tejidos normales. El momento del desarrollo en el que acontece la mutación determina el número de tejidos afectados y la gravedad de la expresión⁴. Así, las mutaciones tempranas conducen a manifestaciones “floridas” mientras que las tardías suponen una enfermedad más focal. Generalmente, las anomalías en el SMA están restringidas al hueso, la piel y los órganos endocrinos; por tanto, afectan poco a la mortalidad. Sin embargo, algunos pacientes también desarrollan una o más anomalías no endocrinas que pueden aumentar de forma marcada la morbimortalidad^{1,2,7}. En el caso presentado no se pudo estudiar la base molecular del SMA.

Nuestra paciente cumplía los criterios diagnósticos: presentaba la tríada clásica (manchas café con leche, pubertad precoz y displasia fibrosa poliostótica), junto con otras manifestaciones endocrinas: hipertiroidismo primario por bocio multinodular, hiperparatiroidismo primario y acromegalia por adenoma hipofisario. La enferma presentó, además, neoplasia de mama y pancreatitis aguda. Actualmente, para establecer el diagnóstico se acepta la asociación de 2 de los 3 hallazgos presentes en la tríada clásica, ya que en la mayoría de casos es un síndrome evolutivo y, dado que las proteínas G están ampliamente distribuidas, cualquier célula y tejido podrían verse afectadas, por lo que se podría hablar de un tumor de múltiples glándulas endocrinas.

La variedad de presentación de pacientes con SMA requiere considerar dicho diagnóstico en todos los niños con pubertad precoz atípica. También debería te-

nerse en cuenta a la hora de realizar un diagnóstico diferencial ante la aparición de otras endocrinopatías en la infancia. Aunque es un cuadro infrecuente, es importante la sospecha diagnóstica para poder realizar un tratamiento temprano y un cribado de las endocrinopatías asociadas al síndrome con más frecuencia, para evitar las complicaciones que se podrían derivar de una ausencia de tratamiento. Es importante no olvidar, como ya se ha comentado, que el SMA es un síndrome evolutivo, por lo que se deben realizar exploraciones periódicas, ya que las alteraciones pueden aparecer a lo largo del tiempo. Conviene detectarlas precozmente, sobre todo si existe displasia fibrosa, porque algunos de estos pacientes podrían ser portadores de un SMA no diagnosticado¹⁰. Para ello, sería útil la detección de la mutación, sobre todo, en las formas parciales y atípicas del SMA, ya que permitiría un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado de los niños. Sin embargo, a pesar de la elevada sensibilidad de los métodos de detección (no disponibles en todos los centros), algunas muestras pueden persistir negativas, dado que las células mutadas están confinadas únicamente a *locus* específicos de los tejidos afectados⁴. Se debe tener en cuenta, además, que la afección dependerá del número de células implicadas, por lo que no es posible predecir su importancia y su extensión. Sugerimos que se debe estudiar a estos pacientes, considerándolos de forma independiente, ya que cada uno de ellos será único. En cuanto a las implicaciones que este síndrome podría tener en la descendencia, no es necesario el consejo genético, ya que nunca es hereditario. La mutación resulta letal si se presenta en la línea germinal, y todos los descendientes son completamente normales^{3,4,6,9}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Weinstein LS, Yu S, Warner DR, Liu J. Endocrine manifestations of stimulatory G protein α -subunit mutations and the role of genomic imprinting. *End Rev.* 2001;22:675-705.
2. Cohen MM Jr, Howell RE. Etiology of fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1999;28:366-71.
3. Mantovani G, Bondioni S, Lania AG, Corbetta S, De Sanctis L, Cappa M, et al. Parental origin of Gs α mutations in the McCune-Albright syndrome and in isolated endocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3007-9.
4. Lumbroso S, Paris F, Sultan C. Activating Gs α mutations: analysis of 113 patients with signs of McCune-Albright syndrome. A European collaborative study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2107-13.
5. Bhansali A, Sharma B, Sreenivasulu P, Singh P, Vashisth RK, Dash RJ. Acromegaly with fibrous dysplasia: McCune-Albright syndrome. *Endocr J.* 2003;50:793-9.
6. Laven JSE, Lumbroso S, Sultan C, Fauser BCJM. Management of infertility in a patient presenting with ovarian dysfunction and McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1076-8.
7. Mastorakos G, Mitsiades NS, Doufas AG, Koutras DA. Hyperthyroidism in McCune-Albright syndrome with a review of thyroid abnormalities sixty years after the first report. *Thyroid.* 1997;7:433-9.
8. Grumbach MM, Styne DM. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology and disorders. En: Larsen R, Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K, editors. *Williams textbook of endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders; 2002. p. 1224-32.
9. Spiegel AM, Weinstein LS. Inherited diseases involving G proteins and G protein-coupled receptors. *Annu Rev Med.* 2004;55:27-39.
10. Hannon TS, Noonan K, Steinmetz R, Eugster EA, Levine MA, Pescovitz OH. Is McCune-Albright syndrome overlooked in subjects with fibrous dysplasia of bone? *J Pediatr.* 2003;142:532-8.