



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

**“SÍNDROME DE MC CUNE ALBRIGHT,  
COHORTE DESCRIPTIVA”**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL  
TÍTULO DE POSGRADO EN LA ESPECIALIDAD DE

**ENDOCRINOLOGIA**

P R E S E N T A:

**DRA. VERNA MÉNDEZ VALENZUELA**

TUTOR PRINCIPAL  
DRA ANA LAURA ESPINOSA DE LOS MONTEROS



MÉXICO, D.F., FEBRERO 2008.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## DEDICATORIAS

*A mi madre,  
por su amor incondicional, por su ejemplo de integridad, fortaleza y  
templanza.  
Gracias por tu esfuerzo y sacrificio.*

*A mi padre,  
por enseñarme que los sueños se pueden alcanzar a base de tenacidad y  
constancia.*

*A mis hermanos,  
por su ejemplo de fortaleza, su apoyo y  
tolerancia durante este tiempo.*

*A mis abuelos,  
a los presentes y los que siempre seguirán conmigo,  
por darme elementos para seguir adelante.*

*A Arturo,  
por ser la razón por la cual mantengo el rumbo,  
gracias por tu amor y por cada segundo compartido.*

*A mis amigos,  
por ser los hermanos que escogí,  
por levantarme cuando se me olvida cómo volar.*

*A mis maestros,  
por creer en mí por lo que soy, por impulsarme a seguir adelante, por exigirme  
siempre más, por enseñarme el valor de la honestidad, la sinceridad y la  
lealtad.*

*A los pequeños:  
Stark, Mara, Treu, Rhoda, Balto, Canela y Langer  
Por ser mis inseparables compañeros,  
fuente inagotable de amor y de ternura.*

*A Benito y Sufrida,  
por dar su vida por nosotros.*

*A todos aquellos  
que me han apoyado en las diferentes etapas de mi vida.*

*A la vida,  
por darme la oportunidad de seguir este camino*

*Si queremos un mundo de paz y de justicia  
hay que poner decididamente la inteligencia al servicio del amor.*

*Antoine de Saint-Exupery*

## CONTENIDO

I. Resumen .....	9
II. Introducción.....	10
a) Epidemiología.....	11
b) Fisiopatología.....	11
c) Características Clínicas.....	12
i. Displasia Fibrosa Poliostótica.....	12
ii. Manchas café con leche.....	14
iii. Endocrinopatías.....	15
1. Pubertad Precoz.....	15
2. Acromegalia.....	16
3. Hipertiroidismo.....	17
4. Hiperprolactinemia.....	17
5. Síndrome de Cushing.....	17
d) Diagnóstico.....	18
e) Tratamiento.....	18
f) Seguimiento.....	19
g) Pronóstico.....	20
III. Justificación.....	21
IV. Objetivo.....	21
V. Material y Métodos.....	21
VI. Resultados.....	26
VII. Discusión. ....	37
VIII. Conclusiones.....	38
IX. Bibliografía.....	39
X. Anexos.....	41

## I. RESUMEN

### “SÍNDROME DE MC CUNE ALBRIGHT, COHORTE DESCRIPTIVA”.

**ANTECEDENTES:** El Síndrome de Mc Cune Albright (SMA) es un trastorno de presentación esporádica, caracterizado por la asociación de displasia fibrosa polioestótica y manchas pigmentadas café con leche con trastornos endócrinos como pubertad precoz. Se debe a una mutación somática postcigótica a nivel del codón 201 del gen GNAS1 (codifica para la subunidad  $\alpha$  de la proteína G estimuladora). Las diversas manifestaciones observadas en el Sx de Mc Cune Albright tienen en común el involucro de células que responden a la señalización extracelular por activación del sistema de la adenilato ciclasa. La mutación más frecuentemente reportada es la sustitución de histidina o cisteína por arginina, la cual resulta en una activación constitutiva de los receptores heptahélicos asociados a proteínas Gs involucrados con producción persistente de AMPc .

**OBJETIVO:** Realizar un análisis descriptivo de las principales características físicas y bioquímicas de pacientes con SMA Síndrome Mc Cune Albright, así como la evolución después del tratamiento.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** El estudio incluyó pacientes con al menos dos signos característicos de SMA que acudieron a valoración a los servicios de Endocrinología y Endocrinología Pediátrica del CMN SXXI de 1996 – 2008. Se realizó estadística descriptiva (medidas de tendencia central y dispersión) de los datos bioquímicos y clínicos obtenidos de los pacientes con SMA.

**RESULTADOS:** Se estudiaron 10 pacientes, 7 mujeres y 3 hombres de  $20.8 \pm 10.7$  años de edad (rango de 7 a 38 años). La edad de presentación de la primera manifestación clínica fue a los  $1.9 \pm 5.04$  años (rango de 0 a 16 años), con un retraso en el diagnóstico de  $10.9 \pm 9.98$  años (rango de 1 a 28 años).

Todos los pacientes tuvieron displasia fibrosa ósea polioestótica, con afectación principalmente craneofacial, existiendo el antecedente de fractura de huesos largos en 4 pacientes. En 6 pacientes existió alguna alteración sensorial secundaria a compresión ósea: alteración visual en 3 pacientes, auditiva en dos pacientes y olfativa en uno. Por otro lado, se encontró manchas en piel de tipo “café con leche” en 8 pacientes.

Nueve de los 10 pacientes (90%) tuvieron alguna endocrinopatía, siendo la pubertad precoz la más frecuente (n=6). En cuatro pacientes se documentó hiperprolactinemia, dos de los cuales tuvieron además acromegalia. Se corroboró bocio multinodular tóxico en un paciente.

La respuesta al tratamiento en los pacientes que presentaron pubertad precoz fue satisfactoria. Dos de ellos se encuentran aún recibiendo tratamiento. De los otros cuatro, en tres se alcanzó una talla final adecuada (> 95% de la talla esperada). De los pacientes con acromegalia, uno de ellos que correspondió a un hombre de 28 años de edad, persistió con niveles elevados de GH e IGF-1 a pesar de que fue sometido a tratamiento quirúrgico en el que se logró reseca únicamente el 50% de la lesión hipofisaria. La respuesta al tratamiento con 40 mg/mes de octreótido LAR y cabergolina a dosis alta tampoco logró control de la acromegalia, sin embargo se logró normalización de prolactina. El otro paciente, que correspondió a una mujer de 37 años de edad, presentó normalización espontánea de niveles de GH, IGF-1 y prolactina.

La paciente que cursó con bocio multinodular tóxico fue sometida a tiroidectomía total y se encuentra actualmente recibiendo tratamiento sustitutivo con levotiroxina.

Una de las pacientes con hiperprolactinemia se mantiene controlada con bromocriptina, la otra paciente se mantiene en vigilancia dado que se encuentra asintomática.

**CONCLUSIONES:** Dado el carácter heterogéneo del SMA así como las formas atípicas o parciales en su presentación, se ha dificultado determinar la prevalencia de esta enfermedad. Resulta de suma importancia la sospecha clínica frente a rasgos físicos característicos como displasia fibrosa que pueda evidenciarse por fracturas patológicas o deformidad ósea a cualquier nivel, así como la presencia de manchas café con leche en niños durante la infancia temprana. La detección y tratamiento oportuno de pacientes portadores de la mutación de GNAS1 tiene repercusión en el pronóstico, en especial para aquellos en los cuales coexiste un exceso de GH dado el incremento en la morbilidad que representa la asociación de ambos trastornos.

## II. INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Mc Cune-Albright (SMA) es una entidad poco frecuente que se distingue por la presentación de una triada característica que comprende manchas “café con leche”, displasia fibrosa ósea y endocrinopatías<sup>1-6</sup>. Dentro de la patología endocrinológica se describe con mayor frecuencia la pubertad precoz periférica, de mayor prevalencia en mujeres.<sup>3,6</sup> Diversos órganos pueden verse involucrados en el SMA tanto endocrinos como no endocrinos; en el primer escenario, es característica la hiperfunción de carácter autónomo que suele expresarse a manera de nódulos hiperfuncionales a nivel de tiroides, hiperplasia suprarrenal macronodular /adenomas suprarrenales, o adenomas pituitarios secretores de GH y/o prolactina.<sup>2,3,5</sup> Se ha sugerido además el desarrollo de raquitismo hiperfosfatúrico hipofosfatémico como una entidad asociada a la displasia fibrosa ósea presentada en SMA.<sup>2</sup> La afectación no endocrina puede presentarse a diversos niveles afectando órganos como hígado (ictericia neonatal, transaminasemia), corazón (cardiomiopatía, taquicardia persistente, muerte súbita), páncreas (pancreatitis), tracto digestivo (pólipos gatrointestinales) e inclusive a nivel de médula ósea (mielofibrosis) y en mama (cáncer de mama).<sup>2</sup>

La variabilidad de la expresión clínica del SMA se debe al carácter postcigótico de la mutación del gen que lo origina (subunidad  $\alpha$  de proteína G estimuladora, *GNAS1*). Las manifestaciones clínicas del SMA están en función de la distribución de las células portadoras de la *GNAS1* mutada. La expresión funcional de estas proteínas mutantes resulta en la alteración de los mecanismos de inactivación de la GTPasa, provocando activación constitutiva de la adenilato ciclasa con formación de AMPc intracelular y señalización mediante esta vía en las células portadoras de la mutación, cuya abundancia es variable en los tejidos afectados.<sup>2,6</sup>

## **a) Epidemiología**

El SMA es un trastorno esporádico que afecta con mayor frecuencia al sexo femenino.<sup>3</sup> Se han reportado diversas series de pacientes con SMA, sin embargo dado el carácter heterogéneo de la enfermedad así como el número de formas atípicas o parciales que existen, no se ha sido determinada su prevalencia.<sup>3,5</sup> Se desconoce la frecuencia con la que el SMA se presenta a nivel internacional. No existen registros del SMA en México.

## **b) Fisiopatología**

El SMA se debe a mutaciones en el gen que codifica para la subunidad  $\alpha$  de la proteína G estimuladora (20q13).<sup>1</sup> Se ha descrito la sustitución de residuos Arg 201, Gln 227, por Histidina o Cisteína, rara vez por serina, glicina o leucina.<sup>2,3,4</sup> La mutación resulta en activación constitutiva de diversas vías de señalización, principalmente aquellas asociadas a adenilato ciclasa, sin embargo también se han descrito efectos asociados al incremento en la activación de otras vías de señalización, como el caso de MAPK p38 dependiente de PKA, cuya participación en el desarrollo de hipertrofia miocárdica y muerte súbita en pacientes con SMA se ha planteado de manera reciente.<sup>2</sup>

Por otro lado, también se ha descrito la participación de mecanismos de improntación genómica en la expresión biológica del SMA.<sup>5</sup> Dicho mecanismo de herencia epigenética, da lugar a una expresión diferencial de los alelos materno y paterno (con patrones específicos de sexo o tejido) e involucra la metilación de DNA con la subsecuente repercusión en la transcripción genética.<sup>5</sup> A nivel hipofisario la subunidad alfa de la proteína G se origina casi de manera exclusiva a partir del alelo materno,<sup>5</sup> se ha corroborado el origen materno de la mutación de GNAS1 en adenomas hipofisarios secretores de GH.<sup>5,7</sup> A nivel gonadal y tiroideo se expresa de manera predominante, mas no exclusiva, el alelo materno; por lo cual se puede desarrollar pubertad precoz o hipertiroidismo sin importar cuál sea el alelo portador de mutación.<sup>5</sup>

### c) Características Clínicas

La presentación clásica del SMA involucra a la triada comprendida por displasia fibrosa ósea, manchas “café con leche” y pubertad precoz. Akintoye y cols. definen como variante del SMA a la asociación de displasia fibrosa ósea, manchas café con leche y alguna otra endocrinopatía diferente a la pubertad precoz.<sup>19</sup> Dada la etiología del SMA es frecuente observar formas parciales o atípicas del SMA en las cuales se puede presentar inclusive un solo un signo característico siendo necesario el empleo de técnicas de biología molecular para detectar la presencia de la mutación característica del síndrome en las células afectadas.<sup>3</sup>

#### i. Displasia Fibrosa Poliostótica

La displasia fibrosa ósea se caracteriza por lesiones expansivas que contienen numerosos fibroblastos estrellados e islas de hueso trabecular.<sup>8</sup> Estas lesiones pueden ser monostóticas, la cuales generalmente no se asocian a otro tipo de anomalías o poliostóticas, la cuales se presentan como un componente del SMA.<sup>8</sup> Puede involucrarse cualquier parte del esqueleto como el cráneo, costillas, húmero, fémur, tibia. En caso de afección craneal, pueden presentarse manifestaciones asociadas al atrapamiento y compresión nerviosa, principalmente de los nervios auditivo u óptico, lo cual puede ocasionar ceguera, sordera, asimetría facial y ptosis. La displasia fibrosa origina deformidad y predispone a sufrir fracturas patológicas.<sup>8</sup>

Radiológicamente las lesiones tienen aspecto quístico y se aprecian como áreas de rarefacción.<sup>8</sup> El rastreo óseo con Tecnecio es la prueba de tamizaje con mayor sensibilidad para la identificación de lesiones aún antes de que sean visibles mediante radiografías convencionales.<sup>8</sup> *Figura 1.*

Dentro de la patogénesis de la displasia fibrosa ósea se ha involucrado a diversos factores, entre éstos se ha documentado sobreexpresión de PTHrp<sup>4,10</sup> e IL-6 a nivel intralesional que contribuyen a la expansión de la displasia ósea.<sup>9</sup> Las lesiones óseas pueden mostrar una expresión aumentada del oncogén c-fos.<sup>4</sup> Otros autores reportan niveles elevados de fosfatasa alcalina, 1,25 (OH)<sub>2</sub>D y niveles elevados de hidroxiprolina en orina.<sup>11</sup> Se han identificado receptores de estrógenos en las lesiones, por lo cual pueden empeorar durante el embarazo.<sup>11</sup>

El raquitismo hipofosfatémico hiperfosfatúrico y la osteomalacia son dos entidades que se han asociado a la displasia fibrosa poliostróica.<sup>6</sup> Hasta un 50% de los pacientes con SMA presentan incremento en la excreción de fosfato, lo cual se ha postulado que se debe a la secreción de un factor fosfatúrico (fosfatonina) a partir de lesiones de displasia fibrosa. Otra teoría implica defectos en la capacidad de reabsorción renal de fosfato a nivel de túbulo contorneado proximal asociados a incrementos en AMPc intracelular.<sup>6</sup>



*Figura 1.* Radiografía simple de fémur con datos de displasia fibrosa.

La asociación de la displasia fibrosa ósea con anomalías metabólicas (pubertad precoz, sx de Cushing, acromegalia, hiperfosfaturia, hipertiroidismo) resulta en la presentación de fracturas patológicas a edades más tempranas (6.9 años Vs 16.6 años).<sup>8</sup>

En algunos estudios se ha descrito la presencia de algún déficit ya sea visual y/o auditivo en el 4% de los pacientes con SMA sin exceso de GH Vs el 33% de los pacientes en quienes coexiste acromegalia asociada al SMA.<sup>19</sup>

## ii. Manchas café con leche.

Las manifestaciones cutáneas pueden no ser visibles en la infancia. Las lesiones características se componen de máculas hiperpigmentadas, (café con leche), de bordes irregulares (costa de Maine).<sup>8,11</sup> *Figura 2.* Las lesiones incrementan su tamaño a la par del crecimiento corporal, aumentan con la exposición solar, usualmente no cruzan la línea

media del cuerpo y se localizan del mismo lado que las lesiones óseas más importantes, su distribución es segmentaria siguiendo las líneas de Blaschko. <sup>3</sup>

Se ha demostrado un mayor nivel de AMPc en melanocitos cultivados a partir de las manchas café con leche de pacientes con SMA, en comparación con los niveles en melanocitos normales. <sup>3</sup>La expresión del gen de tirosinasa se encontró incrementada en los melanocitos afectados, lo cual apoya la teoría de activación del gen de tirosinasa mediado por AMPc. <sup>3,12</sup>



Figura 2. Paciente con SMA, se muestran manchas “café con leche” características.

### iii. Endocrinopatías

#### 1. Pubertad Precoz

En pacientes del sexo femenino el SMA suele anunciarse con la menarca dentro los primeros meses de vida, la cual se presenta debido a un quiste ovárico funcional autónomo.<sup>3,13</sup> Los ovarios contienen múltiples quistes foliculares, carentes de cuerpo lúteo.<sup>3</sup> Se presentan niveles fluctuantes de estradiol asociados a la presencia de folículos ováricos de gran tamaño.<sup>13</sup>

La respuesta de LH a GnRH es prepuberal y está ausente el patrón puberal de pulsos nocturnos de LH, situación que permanece durante los años iniciales.<sup>14</sup> Posteriormente, cuando la edad ósea se aproxima a los 12 años, se activa la generación de pulsos de GnRH y comienzan los ciclos ovulatorios.<sup>14,17</sup> Las pacientes tienen desarrollo normal durante la adolescencia, de tal forma que se observa la transición de una pubertad GnRH independiente a una pubertad GnRH dependiente. Suelen tener función reproductiva normal en la vida adulta.<sup>15</sup>

La pubertad precoz es menos frecuente en el sexo masculino.<sup>16</sup> Los varones afectados presentan crecimiento asimétrico de testículos con macro-orquidia, aunado a la aparición de caracteres sexuales secundarios y espermatogénesis.<sup>16</sup> Histológicamente se presentan cambios similares a los presentados en la testotoxicosis.<sup>16</sup> Los túbulos seminíferos se encuentran alargados y exhiben espermatogénesis, también puede observarse hiperplasia de las células de Leydig.<sup>16</sup> Es característico encontrar niveles elevados de Inhibina B y hormona anti Mülleriana.<sup>16</sup> Se evidencia la hiperfunción de células de Sertoli con la respuesta abatida de FSH a GnRH, mientras que la respuesta de LH a GnRH se encuentra dentro de rango puberal. En base a lo anterior se plantea la presencia de la mutación característica de SMA en las células de Sertoli, así como la expresión mínima o ausente de ésta en las células de Leydig.<sup>16</sup>

## 2. Acromegalia

En los pacientes con SMA que cuentan con acromegalia, esta enfermedad se debe a que el incremento en la cantidad de AMPc intracelular a nivel del somatotropo estimula la proliferación y diferenciación celular al inducir al factor de transcripción tejido-específico GHF1, el cual produce hiperplasia del tejido hipofisario con aumento de la secreción de GH.<sup>18</sup> Se ha planteado recientemente la hipótesis de que en tejido hipofisario normal la Gs se encuentra improntada y se expresa a partir del alelo materno, diversos autores han considerado como predominante a la expresión del alelo materno en la génesis de tumores secretores de GH.<sup>19, 20</sup> El alelo paterno puede participar en la génesis de tumores hipofisarios, siendo necesaria la pérdida de improntación de éste para su expresión; sin embargo, la expresión del alelo paterno mutado suele ser clínicamente silente.<sup>6,19</sup>

La presencia de gsp oncogén (mutación de GNAS1) rara vez se ha corroborado en otros tumores hipofisarios.<sup>5</sup> En tres series recientes se reportó la presencia de la mutación en aproximadamente el 10% de los adenomas hipofisarios clínicamente no funcionales.<sup>5,6,8</sup> Con respecto al lactotropo y tirotropo no se ha evidenciado la presencia del gsp oncogen.<sup>5</sup>

Una característica de los tumores productores de GH debido a gsp oncogen es el porcentaje de respuesta positiva a la prueba con TRH, el cual llega a ser hasta del 100% en comparación con los pacientes con acromegalia no dependiente de gsp en quienes resulta positiva únicamente en el 50 a 60% de los casos.<sup>19</sup> Dicha respuesta se piensa está relacionada con la expresión de receptores extrínsecos para TRH que pueden inducirse en ciertas líneas celulares mediante señalización vía AMPc (acción cruzada) y que regulan la secreción de GH por somatotropo.<sup>19,21</sup> En la serie de pacientes con acromegalia asociada a SMA publicada en 2002 por Akintoye y colaboradores, se encontró secreción tumoral conjunta de GH y PRL en el 92% de los casos analizados.<sup>19</sup>

### 3. Hipertiroidismo.

Se ha demostrado que la activación constitutiva de  $G_{s\alpha}$  en la línea celular tiroidea ocasiona un incremento en su crecimiento y en la liberación de hormonas tiroideas.<sup>23</sup> El AMPc estimula factores de transcripción dependientes del mismo AMPc y de MAPK p38 dependientes de PKA.<sup>5,7,24</sup> Se describen mutaciones activadoras del receptor de TSH el cual señala mediante la misma vía de proteína Gs.<sup>5</sup> En tumores bien diferenciados de tiroides, no ha sido identificada mutación de gsp oncogén.<sup>24</sup>

El hipertiroidismo que acompaña al SMA puede presentarse en contexto de un adenoma tiroideo tóxico o de bocio multinodular tóxico. Existen reportes aislados de toxicosis por T3 sin evidencia de bocio o anormalidades tiroideas por USG.<sup>24</sup>

### 4. Hiperprolactinemia

La hiperprolactinemia que acompaña al SMA se asocia al desarrollo de tumores hipofisarios productores de PRL. En la serie de pacientes de Akintoye y cols.<sup>19</sup> se encontró co-secreción de PRL y GH en el 92% de los pacientes analizados, en dicha serie encontraron correlación entre los niveles de PRL e IGF-1 (coeficiente de correlación = 0.91,  $p < 0.001$ ).<sup>19</sup>

### 5. Síndrome de Cushing

El hipercortisolismo asociado a SMA es poco frecuente y suele presentarse antes de cumplido el primer año de edad (Cushing neonatal).<sup>7</sup> El síndrome puede ser secundario a hiperplasia suprarrenal macronodular o debido a adenomas suprarrenales.<sup>7</sup> En el contexto del SMA, el síndrome de Cushing suele ser agresivo.<sup>2</sup>

#### **d) Diagnóstico**

Se considera el diagnóstico de SMA al presentarse al menos dos de las manifestaciones clínicas de la triada característica (displasia fibrosa ósea, manchas “café con leche” y pubertad precoz) o al corroborarse la presencia de la mutación en pacientes cuando incluso presente un sólo signo clásico (forma parcial).<sup>3,7</sup>

La identificación de la mutación de GNAS1 representa la posibilidad de diagnóstico temprano de la enfermedad, diversas técnicas basadas en PCR han ayudado a identificar la mutación con mayor precisión.<sup>1,4</sup> Se han reportado diferentes porcentajes de éxito para la identificación de la mutación de GNAS1 dependiendo del tejido analizado, siendo positivas las biopsias a partir de: tejido ovárico en 77% de los casos, fluido proveniente de quistes ováricos en 68%, piel 27% (mancha café con leche) y hueso afectado por displasia fibrosa en 82%.<sup>3</sup>

#### **e) Tratamiento**

El tratamiento del SMA debe de considerarse de manera individualizada en base a las manifestaciones clínicas presentadas por cada paciente.

Con respecto a la displasia fibrosa ósea se ha considerado el uso terapéutico de bisfosfonatos, sin embargo no existe la suficiente evidencia para su uso de manera rutinaria y en específico con respecto al grupo de pacientes en edad pediátrica dadas las implicaciones metabólicas potenciales que pueden resultar de su uso.<sup>25</sup>

En los pacientes con SMA y acromegalia debe considerarse el tratamiento médico como una opción viable, dada la dificultad que supone para la resección quirúrgica de tumores hipofisarios la displasia fibrosa a nivel de base de cráneo.<sup>21</sup> Recientemente se publicaron datos a favor de la radioterapia (RT) como una opción terapéutica en pacientes en los cuales la cirugía no es posible o en caso de pacientes resistentes a tratamiento con análogos de somatostatina, se observó disminución sintomática, sin embargo la RT no normalizó niveles de IGF-1 (aún en asociación con análogos de somatostatina) en 5 de 12 pacientes; el riesgo de transformación sarcomatosa ósea es otro punto que se debe considerar con respecto a esta opción terapéutica.<sup>21,22</sup>

El uso de pegvisomant (20 mg /d SC por 12 semanas) en pacientes con acromegalia asociada a SMA, se asoció a reducción de niveles de IGF-1e IGFBP3, no se demostró reducción en actividad de displasia fibrosa ósea ni en sintomatología asociada a exceso de GH como fatiga e hiperhidrosis.<sup>22</sup>

Para el tratamiento de pubertad precoz los agonistas LHRH no son efectivos en la fase independiente de LHRH. Existen inhibidores de aromatasa de 3ª generación con efectividad demostrada, como el letrozole.<sup>14</sup> Otra opción terapéutica la representan los antiestrógenos.<sup>26</sup> En pacientes que sufren de disfunción ovárica unilateral, se ha sugerido la resección quirúrgica del ovario afectado; tras la resección del tejido autónomo se busca normalizar el ambiente endocrino, recuperándose así la función del ovario restante y la fertilidad de la paciente.<sup>27</sup>

Con respecto al síndrome de Cushing se han reportado casos de curación espontánea, sin embargo generalmente es necesaria la realización de suprarrenalectomía bilateral.<sup>28</sup>

#### **f. Seguimiento**

El seguimiento de pacientes con SMA deberá llevarse de manera individualizada en base a los padecimientos desarrollados en cada paciente a partir de la mutación en GNAS-1, de tal forma que un paciente con acromegalia deberá ser monitorizado en base a los protocolos establecidos con determinaciones seriadas de IGF-1 y prueba de supresión de GH con curva de tolerancia oral a la glucosa para determinar grado de actividad de dicha enfermedad.

## **g. Pronóstico**

No es posible establecer un pronóstico de vida para la enfermedad puesto que éste es variable en función de la cantidad de tejido que presente la mutación asociada a SMA, los efectos órgano-específicos y los trastornos metabólicos que se pueden desarrollar de manera secundaria, siendo éstos últimos los que limitan la calidad de vida y funcionalidad del individuo.

Dado el carácter postzigótico de la mutación somática, las manifestaciones clínicas son diversas dependiendo del momento en que se produjo la mutación y el número de células afectadas, siendo mayor éste último si la mutación se produjo en estados más tempranos de gestación.<sup>6</sup>

En nuestro país no existen registros de la frecuencia con que se presenta el SMA. Hasta donde sabemos, tampoco existen descripciones en cuanto a la presentación clínica de esta enfermedad en pacientes mexicanos.

El seguimiento realizado en los servicios de Endocrinología de los Hospitales de Especialidades y Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS durante un periodo de 12 años (1996 – 2008), permitió identificar la presentación del SMA en 10 pacientes.

En el presente estudio se describen las características clínicas y endocrinopatías asociadas a estos diez pacientes.

### **III. JUSTIFICACIÓN**

El SMA es una enfermedad esporádica, existe un profundo desconocimiento acerca de las características clínicas de los pacientes, dado lo cual puede pasarse por alto su diagnóstico y derivación a especialistas pertinentes, dicho retraso diagnóstico y terapéutico repercute en el pronóstico y calidad de vida de los pacientes.

### **IV. OBJETIVO**

Mediante este trabajo se pretendió realizar un análisis descriptivo de las principales características clínicas y bioquímicas de 10 pacientes con SMA; se discuten los casos a partir de una revisión bibliográfica de la enfermedad, tomando en cuenta la expresión variable de la misma en cada individuo.

Analizar las características demográficas de los pacientes pertenecientes al CMN SXXI que padecen el SMA.

Analizar la posible repercusión sobre la respuesta terapéutica de la acromegalia al presentarse de manera asociada al SMA.

## V. MATERIAL Y MÉTODOS

### a) Selección de pacientes.

- Criterios de selección.

Pacientes con 2 o más datos clínicos sugestivos de SMA.

- Criterios de exclusión.

Pacientes en quienes sólo se corroboró un signo de SMA.

### b) Diseño del estudio. Cohorte descriptiva.

### c) Universo de trabajo.

- Pacientes derechohabientes del IMSS provenientes del DF e interior de la República atendidos en los hospitales de Especialidades y de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

- Población blanco. Pacientes con dos o más signos clínicos característicos de SMA.

- Población de estudio. Todos los pacientes tratados en los servicios de Endocrinología y Endocrinología Pediátrica de los Hospitales de Especialidades y de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS; con diagnóstico de displasia fibrosa ósea, en asociación a endocrinopatía y/o manchas cutáneas del tipo "café con leche". Se contó con un total de 10 pacientes con presencia de al menos 2 datos clínicos sugestivos de SMA.

### d) Obtención de Información

La obtención de información fue realizada por personal médico miembro del equipo investigador.

Se recabó información con respecto a los antecedentes clínicos: se consideraron como tales aquellos reflejados en algún informe clínico del paciente, entre ellos los ingresos previos por intervenciones quirúrgicas o por descompensación metabólica, en su caso, (primer o segundo episodio, situación hormonal basal del paciente). Así mismo se recogieron antecedentes de hipertensión arterial, cardiopatía isquémica y/o diabetes.

El diagnóstico de acromegalia se realizó en base a la determinación de GH suprimida por carga de glucosa, en base al ensaye empleado se tomo como cifra diagnóstica  $GH > 1.0$  ng/ml. Para los casos de acromegalia relacionada a SMA se recabó información con respecto a los valores de GH/IGF-1 al momento del diagnóstico, se realizó un registro de ambas hormonas durante tratamiento a fin de valorar respuesta terapéutica,

así como de manifestaciones clínicas y co-morbididades como hipertensión arterial y diabetes mellitus.

Se recogió información sobre:

- *Signos y síntomas previos a realización de diagnóstico de SMA.*
- *Criterios clínicos y bioquímicos tomados en cuenta para el diagnóstico de patologías asociadas a SMA.*
- *Tratamiento de los padecimientos asociados a SMA, así como la respuesta clínica y bioquímica al mismo.*

La información obtenida fue vertida en planillas de vaciamiento de datos confeccionadas especialmente para fines de este protocolo.

#### Se analizaron las siguientes Variables Demográficas

- Sexo
  - *Escala de medición: nominal dicotómica*
  - *Unidad de medición: hombre / mujer*
  - *Definición conceptual y operacional: sexo de asignación del sujeto*
- Edad
  - *Escala de medición: cuantitativa de razón*
  - *Unidad de medición: años*
  - *Definición conceptual y operacional: edad en años cumplidos desde la fecha de nacimiento al momento de diagnóstico de SMA.*
- Peso
  - *Escala de medición: cuantitativa de razón*
  - *Unidad de medición: kilogramos*
  - *Definición conceptual y operacional: Peso correspondiente al último registro o determinado al momento de realizar el estudio.*
- Talla
  - *Escala de medición: cuantitativa de razón*
  - *Unidad de medición: metros*
  - *Definición conceptual y operacional: Talla correspondiente al último registro o determinado registrada al momento del estudio*
- Edad de presentación de primera manifestación.
  - *Escala de medición: cuantitativa de razón*
  - *Unidad de medición: años*
  - *Definición conceptual y operacional: Tiempo en años desde el nacimiento a la presentación de la primera manifestación.*
- Edad de presentación de otras manifestaciones.

- *Escala de medición: cuantitativa de razón*
- *Unidad de medición: años*
- *Definición conceptual y operacional: Tiempo en años desde el nacimiento a la presentación de la segunda manifestación..*
- Edad al diagnóstico de SMA
  - *Escala de medición: cuantitativa de razón*
  - *Unidad de medición: años*
  - *Definición conceptual y operacional: Tiempo en años desde el nacimiento al diagnóstico de SMA.*
- Presencia de complicaciones asociadas a displasia fibrosa poliostótica.
  - *Escala de medición Nominal dicotómica*
  - *Unidad de medición: Factores presentes/ ausentes*
  - *Definición conceptual: Antecedente de fracturas patológicas en huesos largos o desarrollo de déficit sensorial (visual, olfativo y/o auditivo) en presentación craneofacial.*
- Factores de riesgo metabólico al diagnóstico.
  - *Escala de medición Nominal dicotómica*
  - *Unidad de medición: Factores presentes/ ausentes*
  - *Definición conceptual: Clasificación de los pacientes de acuerdo a características clínicas y bioquímicas (sobrepeso, obesidad, hipertensión arterial sistémica, intolerancia a carbohidratos).*

#### e) Descripción del estudio

Se incluyeron a todos los pacientes que presentaban cuando menos 2 datos clínicos sugestivos de SMA. Se hizo un análisis retrospectivo de características clínicas presentadas antes del diagnóstico y al momento del diagnóstico, así como de su evolución y respuesta terapéutica.

#### f) Análisis estadístico.

Se realizó estadística descriptiva (medidas de tendencia central y dispersión) de los datos bioquímicos y clínicos obtenidos de los pacientes con SMA.

#### g) Factibilidad.

Se cuenta con registros de pacientes pertenecientes a la población del H. de Pediatría del CMN SXXI con displasia fibrosa ósea asociada a pubertad precoz y/o manchas “café con leche”, signos característicos de SMA. El servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMN SXXI cuenta con registro de los pacientes portadores de acromegalia desde Marzo de 1996, en dichos registros se describen las características físicas y bioquímicas al momento del diagnóstico así como su evolución y respuesta a tratamiento establecido, lo cual permitió la identificación de dos pacientes con datos sugestivos de SMA. El Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI lleva registro de pacientes referidos por presentar displasia fibrosa ósea,

a los cuales se estudió a fin de corroborar o descartar la presencia de endocrinopatías y/o manchas café con leche. Se cuenta con los recursos humanos y la infraestructura necesarios para realizar el estudio.

h) Consideraciones éticas.

Se trata de un proyecto de riesgo mínimo puesto que se realizará un análisis descriptivo de grupo cohorte. Este estudio se apega a las recomendaciones adoptadas por la 18ª Asamblea Médica Mundial de Helsinki, Finlandia en Junio de 1964 y enmendadas por la 29ª Asamblea Médica Mundial de Tokio, Japón en octubre de 1975, por la 35ª Asamblea Médica Mundial de Venecia, Italia, octubre de 1983 y por la 41ª Asamblea Médica Mundial de Hong Kong en septiembre de 1989. Por lo anterior, se solicitó la firma de una carta de consentimiento informado (Anexo). El presente trabajo concuerda con lo establecido en el Protocolo de Helsinki. Se someterá el proyecto a aprobación por el comité de ética del Hospital de Especialidades.

i) Cronograma de actividades

2007											2008		
M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F	M	
Revisión de la literatura													
Revisión protocolo													
Comité de ética													
Captura de pacientes													
Recolección de muestras													
T4L, TSH, FSH, LF, Estradiol, Testosterona, BH, QS, Perfil de lípidos, GH, IGF1													
Análisis de resultados													
		Redacción tesis											
					Publicación								

## VI. RESULTADOS

Se estudiaron 10 pacientes, 7 mujeres y 3 hombres de  $20.8 \pm 10.7$  años de edad (rango de 7 a 38 años). La edad de presentación de la primera manifestación clínica fue a los  $1.9 \pm 5.04$  años (rango de 0 a 16 años), con un retraso en el diagnóstico de  $10.9 \pm 9.98$  años (rango de 1 a 28 años). *Tabla 1, gráfico 1*

El motivo de consulta fue la presencia de deformidad craneofacial en cuatro pacientes, pubertad precoz en otros tres, irregularidades menstruales en una, alteraciones visuales en uno e hipertiroidismo en otro. *Tabla 1, gráfico 2*

Se encontraron manchas en piel de tipo “café con leche” en 8 pacientes. Todos los pacientes tuvieron displasia fibrosa ósea de tipo poliostótica, con afectación principalmente craneofacial, existiendo el antecedente de fractura de huesos largos en 4 pacientes. En 4 pacientes existió alguna alteración sensorial secundaria a compresión ósea: alteración visual en 3 pacientes, auditiva en dos pacientes y olfativa en uno. *Tabla 2, gráfico 3*

Nueve de los 10 pacientes (90%) tuvieron alguna endocrinopatía, de las cuales la pubertad precoz fue la más frecuente (n=6). En 4 pacientes se documentó hiperprolactinemia, dos de los cuales tuvieron además acromegalia. En una paciente se corroboró bocio multinodular tóxico. *Tablas 3 y 4.*

La respuesta al tratamiento en los 6 pacientes que presentaron pubertad precoz fue satisfactoria. Dos de ellos se encuentran aún recibiendo tratamiento. En tres de los cuatro pacientes con pubertad precoz se alcanzó una talla final adecuada (> 95% de la talla esperada), la paciente restante se mantiene con aumento de talla esperado para edad. *Tabla 4.*

De los pacientes con acromegalia, uno de ellos que correspondió a un hombre de 28 años de edad, persiste con niveles elevados de GH e IGF-1 a pesar de que fue sometido a tratamiento quirúrgico, en el cual se resecó únicamente el 50% de la lesión hipofisaria. La respuesta al tratamiento con 40 mg/mes de octreótido LAR y cabergolina a dosis alta tampoco logró control de la acromegalia, sin embargo se logró normalización de prolactina. El otro paciente, que correspondió a una mujer de 37 años de edad, presentó normalización espontánea de niveles de GH, IGF-1 y prolactina. *Tablas 4, 5 y 6, Figuras 3-6.*

La paciente que cursó con bocio multinodular tóxico fue sometida a tiroidectomía total y se encuentra actualmente recibiendo tratamiento sustitutivo con levotiroxina.

Una de las pacientes con hiperprolactinemia se mantiene controlada con bromocriptina, la otra paciente con hiperprolactinemia se mantiene en vigilancia dado que se encuentra asintomática. *Tabla 4*

*Tabla 1. Características Demográficas de 10 pacientes con SMA.*

	Paciente No.1	Paciente No.2	Paciente No.3	Paciente No. 4	Paciente No. 5	Paciente No. 6	Paciente No. 7	Paciente No. 8	Paciente No. 9	Paciente No. 10
Edad a la 1ª manifestación (años)	0	3	0	16	0	0	0	0	0	0
Edad a otras manifestaciones (años)	1	6	2	17	5	12	3	10	4	13
Edad al Dx (años)	2	6	10	17	9	18	21	25	31	38
Edad Actual †	7a 6m	10a	12a 1m	17a	17a	18a	24a	28a	37a	38
Género	F	F	F	F	M	F	F	M	F	M
Motivo de consulta	Pubertad precoz	Pubertad precoz	Tirotoxicosis‡	Deformidad facial	Deformidad facial	Amenorrea secundaria	Pubertad precoz	Deformidad facial	Amaurosis OI	Deformidad craneofacial
Talla (m)	1.08	1.44	1.22	1.5	1.85	1.62	1.43	1.92	1.65	1.58
Peso (kg)	22	49	32	53	111	52	41	110	62	67
IMC	18.9	23.6	21.6	23.5	32.6	19.8	20	29.8	22.7	26.9

† Edad al 2007.

‡ Sangrado transvaginal como primer dato clínico a los 2 años de edad.

*Tabla 2. Manifestaciones Clínicas*

	Paciente No. 1	Paciente No. 2	Paciente No. 3	Paciente No. 4	Paciente No. 5	Paciente No. 6	Paciente No. 7	Paciente No. 8	Paciente No. 9	Paciente No. 10
Manchas café con leche	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
DFO	Sí									
Poliostótica	Sí									
Fracturas Patológicas	No	No	Sí	No	No	No	Sí	Sí	No	Sí
Déficit										
Visual	No	No	No	No	No	Sí	No	Sí	Sí	No
Auditivo	No	Sí	No	Sí						
Olfativo	No	Sí	No							
Cefalea	No	Sí	Sí	Sí						
Fatiga	No	Sí	Sí	Sí						
Artralgias	No	Sí	Sí	No						

*Tabla No. 3 Endocrinopatías asociadas a SMA en 10 paccientes.*

	Paciente No. 1	Paciente No. 2	Paciente No. 3	Paciente No. 4	Paciente No. 5	Paciente No. 6	Paciente No. 7	Paciente No. 8	Paciente No. 9	Paciente No. 10
Pubertad Precoz	Sí	Sí	Si	-	Sí	-	Sí	-	Sí	-
BMNT	-	-	Sí	-	-	-	-	-	-	-
Hiperprolactinemia	-	-	-	-	-	Sí	Sí	Sí	Sí	-
Acromegalia	-	-	-	-	-	-	-	Sí	Sí	-

*Tabla 4. Perfil bioquímico al momento del diagnóstico*

	Paciente No. 1	Paciente No. 2	Paciente No. 3	Paciente No. 4	Paciente No. 5	Paciente No. 6	Paciente No. 7	Paciente No. 8	Paciente No. 9	Paciente No. 10
TSH IU/ml	4.97*	2.6	0.02	0.128	2.45	1.35	0.49	0.62	1.7	3.2
T4L ng/dl	-	1.0	2.85	1.44	1.7	1.04	1.15	0.99	1.2	1.4
T4t ng/dl	11.2									
T3t ng/ml	0.71									
Prolactina ng/ml	13.2	24.1	-	19.5	24.8	79.5	34.3	42.5	50	19
Cortisol										
Sérico µg/dl	-	15.7	-	11.8	5.29	14.4	21.9	9.2	11.3	9.5
Urinario µg/día	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<1.0
IGF-1 ng/ml	-	-	-	242	609	698	-	681	188.9	-
GH basal ng/ml	-	F	-	-	1.13	En estudio	-	330	29.7	0.5
GH nadir ng/ml					0.6			132	4	
FSH mIU/ml	0.0	0.1	-	3.3	4.06	3.9	5.65	0.0	5.2	1.85
LH mIU/ml	3.1	0.3	-	2.8	2.22	6.3	1.93	<3.0	6.1	3.91
Estradiol pg/ml	12	201	-	230	--	26.6	28.1	239	122	-
Testosterona ng/ml	--	--	--	-	166	--		204	1.65	418
Progesterona ng/dl	22	-	-	14.4	-	-		--	62	67

*Rango normal: TSH 0.4-4.0, (\*HP CMN SXXI: TSH 0.4 – 7.0 mIU/L), T4 T 6.0 – 12.5*

*Tabla 5. Respuesta clínica y bioquímica al tratamiento.*

	Paciente No. 1	Paciente No. 2	Paciente No.3	Paciente No. 4	Paciente No.5	Paciente No. 6	Paciente No. 7	Paciente No. 8	Paciente No. 9	Paciente No. 10
Género	Femenino	Femenino	Femenino	Femenino	Masculino	Femenino	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino
Tx	Medroxiprogesterona 500 mg IM c/21 d	Leuprolide 3.75 mg c/ 21 días	CaCO3 3g c/ 8h Calcitriol 0.5mg c/ 12 h, Levotiroxina 200mcg c/ 24h Clormadinona.	Qx Correctiva de deformidad .	Medroxiprogesterona 500mg IM cada 21 días	BEC 2.5mg/día	Acetofénido de algestona 150 mg + Enantato de estradiol 10 mg IM mensual de los 3 a los 12 años.	Resección transesfenoidal : 06/12/06 Octreótido LAR 40mg/mes + Cabergolina 1mg/sem	Sin LAR Sin BEC	Insulina NPH 24-0-0 + IAR Enalapril 10 mg VO cada 12 h Furosemide 40mg c/12h CaCO3 1g c/ 8h Calcitriol 0.25mg c/ 24h,
Perfil hormonal	FSH 0.29 mIU/ml LH 0.64 mIU/ml Estradiol 20 pg/ml	FSH 0.4 mIU/ml LH 0.5 mIU/ml Estradiol 25pg/ml	T4L 1.3 ng/dl TSH 0.6 IU/ml	T4L 1.44 ng/dl TSH 0.128 UI‡	T4L 1.4 ng/dl TSH 4.74 IU/ml	Prl 7.4 ng/ml	FSH 0.4 mIU/ml LH 1.93 mIU/ml Estradiol 28.1 pg/ml	IGF-1: 815.7 ng/ml GH: 238.0 ng/ml PRL: 24.2 ng/ml	IGF-1:184 ng/ml GH: 1.13 ng/ml PRL: 32.6 ng/ml	FSH 0.4 mUI/ml LH 1.93 mUI/ml Estradiol 28.1 pg/ml
Tanner	II	III	III	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
Mamario Púbico	II	II	II	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
Otros	Edad ósea 9 años Edad actual: 7a 6m	Edad ósea: 12 años 6m Edad actual: 10 <sup>a</sup> Obesidad	Edad ósea: 13años Edad actual: 12a 1m	Talla normal	Edad ósea:18 años Edad actual: 17 <sup>a</sup> Obesidad	Talla normal.	Talla correspondiente al 95% de la talla esperada	HAS DM Dislipidemia combinada	Talla normal	Hb A1c 11.3 %

‡ Pendiente gammagrama tiroideo.

<i>Tabla 6. Evolución Bioquímica. Paciente No 8.</i>					
	Noviembre 2005	Agosto 2006	Octubre 2006	Marzo 2007*	Abril 2007
GHb (ng/ml)	330	440	238	104	93
GHn (ng/ml)	132			86	
IGF-1 (ng/ml)	681	670	815.7	771	345
Tx	Octreótide 20 mg x 4m	Suspendió Octreótide		Inició Cabergolina 1mg/sem	LAR 40 mg SC Cabergolina

\*4 Meses posterior a segunda intervención

<i>Tabla 7. Evolución Bioquímica. Paciente No 9.</i>							
	Agosto 1999	Octubre 2001	Agosto 2004	Julio 2005	Febrero 2006	Enero 2007	Mayo 2007
GHb (ng/ml)	29.7	7.1	0.19	1.2	1.13	0.22	2.11
GHn (ng/ml)	6.2			-		0.23	
IGF-1 (ng/ml)	-	232	188	304	184	106	139
Tx	BEC 0-0-2	BEC 0-0-2 + Octr SC	LAR c/4 sem	LAR c/8 sem	LAR c/8 sem	Sin LAR/ Sin BEC	Sin LAR/ Sin BEC

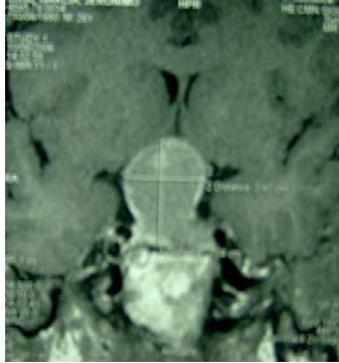


Fig 3. Paciente No 8.  
IRM Hipófisis, muestra macroadenoma invasor, con extensión ambos senos cavernosos y compresión del quiasma óptico.

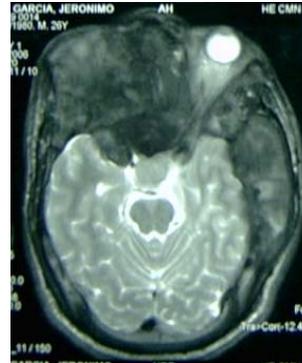


Fig 4. Paciente No 8.  
IRM Hipófisis. Muestra tejido fibrovascular que sustituye al hueso esponjoso de todas las estructuras óseas craneales en relación a displasia fibrosa craneofacial.

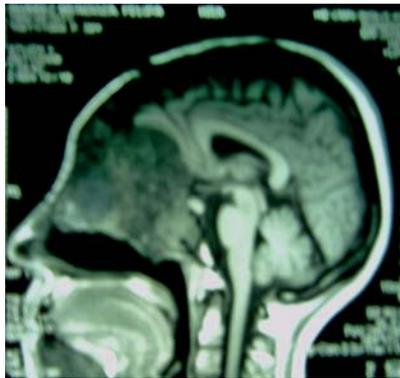


Fig 5. Paciente No 9.  
IRM Hipófisis, Se muestra extensa lesión de origen óseo, frontal izquierdo con extensión contralateral y geográfica involucrando etmoides, malar y zigomática, no se observa lesión tumoral a nivel de hipófisis.

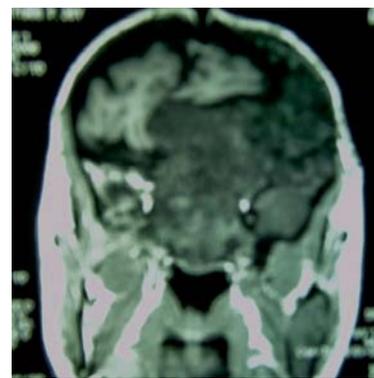


Fig 6. Paciente No 9.  
IRM Hipófisis. Se muestra afectación frontal bilateral, esfenoidal, etmoidal, malar y cigomática izquierda por displasia ósea.

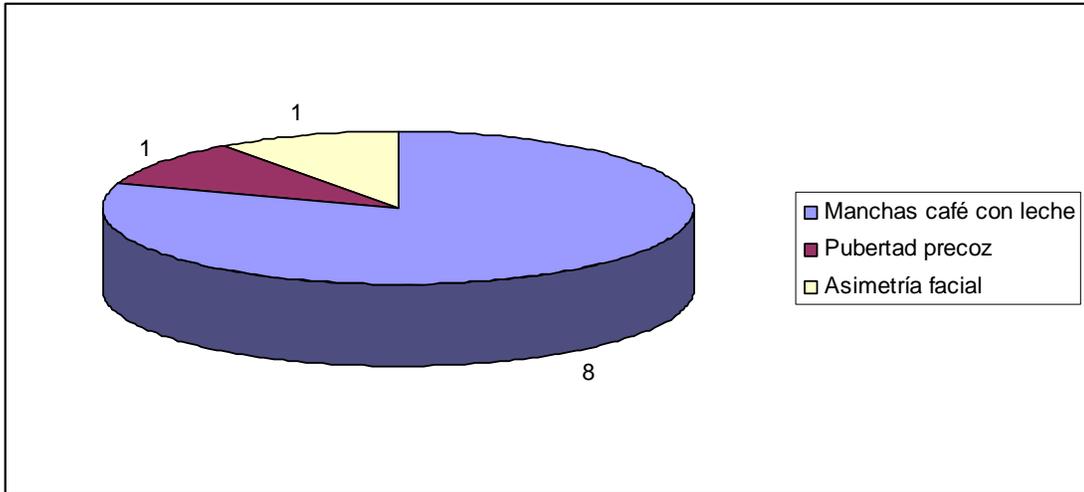


Gráfico 2. Motivo de consulta de 10 pacientes con SMA.

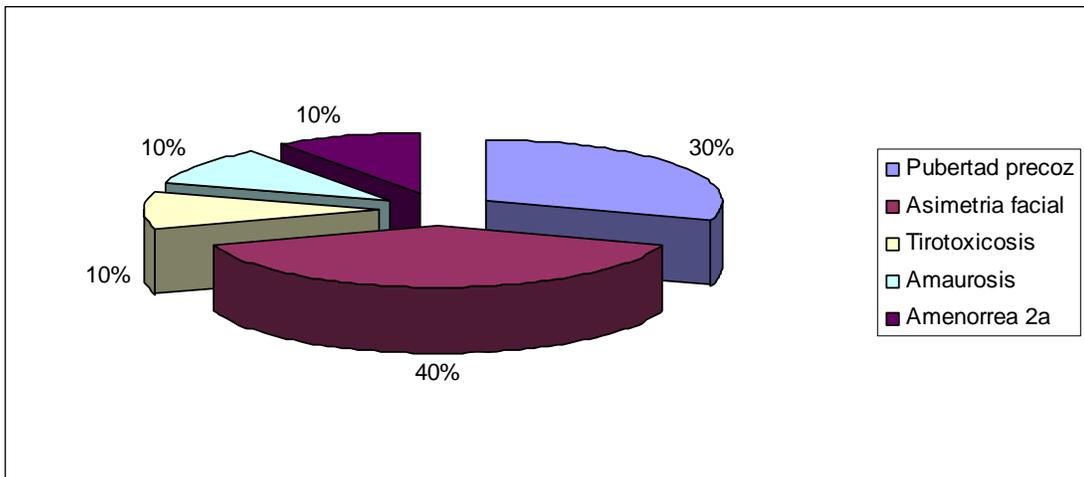
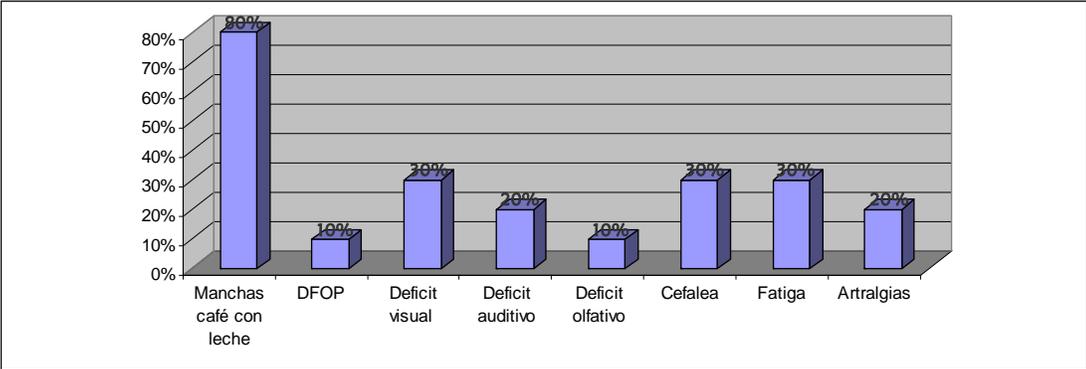


Gráfico 3. Manifestaciones clínicas en 10 pacientes con SMA.



## VII. DISCUSIÓN.

El presente estudio permitió poner en evidencia la variabilidad clínica y bioquímica que existió en 10 pacientes con SMA. Se observó predominio del sexo femenino en cuanto a presentación del SMA (7 de 10 pacientes fueron mujeres), dato que concuerda con lo reportado en series previas<sup>3,5</sup>. Se encontró la triada característica de SMA sólo en 7 pacientes, los 3 restantes contaron únicamente con dos criterios diagnósticos. Dichos resultados contrastan con los publicados por Lumbroso y cols<sup>3</sup> en 2004 en los cuales se comenta la presencia de la triada en el 24% de un total de 113 pacientes con SMA, el 33% presentó 2 signos de la triada, sin embargo en dicho estudio se corroboró la presencia de la mutación asociada a SMA mediante técnicas de PCR de diversos tejidos afectados (piel, hueso, ovario), realizando análisis inclusive a portadores de sólo un signo clínico a diferencia de nuestra serie en la que el diagnóstico fue realizado en base al cuadro clínico y al perfil bioquímico.<sup>3</sup>

La asimetría facial asociada a displasia fibrosa ósea representó en nuestra serie la principal causa de consulta. la presentación de fracturas patológicas se dio de manera más temprana (<10 años de edad) en dos pacientes con pubertad precoz, en comparación con otro sin trastorno endócrino identificado (18 años ).<sup>8</sup> Debido a la limitada cantidad de pacientes, no fué posible establecer relación entre la severidad de la displasia fibrosa ósea (fracturas patológicas, déficit visual/auditivo/olfativo) y alguna endocrinopatía en particular.

Por otro lado la pubertad precoz periférica fue la endocrinopatía encontrada con mayor frecuencia, lo cual coincide con lo reportado por la literatura mundial,<sup>1,3,5,7</sup> Con respecto a la asociación de acromegalia al SMA, destaca el caso del paciente con macroadenoma secretor de GH, puesto que se ha descrito con mayor frecuencia el desarrollo de tumores pequeños (e inclusive ausencia tumoral) en la acromegalia relacionada al SMA,<sup>19</sup>

La presencia de manchas café con leche al nacimiento en 8 de los 10 pacientes resultó un punto importante, dado que su consideración como signo patognomónico del SMA derivó en el diagnóstico realizado a la edad más temprana de nuestra serie (2 años de edad).

## VIII. CONCLUSIONES.

El SMA es una entidad con amplia variabilidad clínica y bioquímica.

La detección y tratamiento oportuno de pacientes portadores de la mutación de GNAS1 tiene repercusión en el pronóstico de los pacientes, en especial para aquellos en los cuales coexiste un exceso de GH dado el incremento en la morbilidad que presenta la asociación de ambos trastornos.

Resulta de suma importancia la sospecha clínica de formas parciales de SMA frente a rasgos físicos característicos como displasia fibrosa que pueda evidenciarse por fracturas patológicas o deformidad ósea a cualquier nivel, así como la presencia de manchas café con leche en niños durante la infancia temprana.

Los estudios de biología molecular (basados en PCR) representan la posibilidad de diagnóstico temprano de SMA.

## X. BIBLIOGRAFIA.

1. Weinstein LS, Shenker A, Gejman P, Marino MJ, Friedman E, Spiegel AM 1991 Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Eng J Med* 325 (24): 1688-1695
2. Weinstein LS, Yu S, Warner DR, Liu J 2001 Endocrine Manifestations of Stimulatory G Protein {alpha} - Subunit Mutations and the Role of Genomic Imprinting. *Endocr Rev* 22: 675-705
3. Lumbroso S, Paris F, Sultan C 2004 Activating Gs{alpha} Mutations: Analysis of 113 Patients with Signs of McCune-Albright Syndrome-. A European Collaborative Study. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2107-2113
4. Weinstein LS, Liu J, Sakamoto A, Xie T, Chen M 2004 Minireview GNAS : Normal and abnormal Functions. *Endocrinology* 145: 5459-5464
5. Mantovani G, Bondioni SL, Andrea G, Lania AG, Corbetta S, De Sanctis L, Cappa M, Di Battista E, Chanson P, Beck-Peccoz P, Spada A 2004 Parental Origin of Gs[alpha] Mutations in the McCune-Albright Syndrome and in Isolated Endocrine Tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 89:3007-3009
6. Marx SJ, Simonds WF 2005 Hereditary Hormone Excess: Genes, Molecular Pathways, and Syndromes. *Endocr Rev* 26: 615-661
7. Hayward BE, Barlier A, Korbonits M, Grossman AB, Jacquet P, Enjlbert A, Bonthron DT 2001 Imprinting of the Gs  $\alpha$  gene GNAS1 in the pathogenesis of acromegaly. *J Clin Invest* 107: R31-R36
8. Di Caprio MR, Enneking WF 2005 Fibrous dysplasia. Pathophysiology, evaluation and treatment. *J Bone Joint Surg Am* 87: 1848-1865
9. Yamamoto T, Ozono K, Kasayama S, Yoh K, Hiroshima K, Takagi M, Matsumoto S, Michigami T, Yamaoka K, Kishimoto T, Okada S 1996 Increased IL-6 Production by cells isolated from the Fibrous Bone Dysplasia Tissues in Patients with McCune Albright Syndrome. *J Clin Invest* 98 : 30-35
10. Fraser WD, Walsh CA, Birch MA, Durham B, Dillon JP, McCreavy D, Gallagher JA 2000 Parathyroid hormone-related protein in the aetiology of fibrous dysplasia of bone in the McCune Albright syndrome. *Clin Endocrinol* 53:621-628
11. Osada H, Sakamoto R, Seki K, Sekiya S 2005 Accelerated Bone Turnover in Pregnant Women with McCune-Albright Syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 60:102-107
12. Lanoël A, Castro C, Rodriguez A, Kobrin A, Luna L, Diaz RG, Cordisco MR, Pierini AM 2004. McCune-Albright Syndrome: A Case Series. *Ped Dermatol* 21: 336
13. Nunez SB, Calis K, Cutler GB, Jones J, Feuillan P 2003 Lack of Efficacy of Fadrozole in Treating Precocious Puberty in Girls with the McCune-Albright Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 5730-5733
14. Feuillan P, Karim C, Suvimol H 2007 Letrozole Treatment of Precocious Puberty in Girls with the McCune-Albright Syndrome: A Pilot Study. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 2100-2106
15. Laven JS, Lumbroso S, Sultan C, Fauser BC 2004 Management of Infertility in a Patient Presenting with Ovarian Dysfunction and McCune-Albright Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 1076-1078
16. Arrigo T, Pirazzoli P, De Sanctis L, Leone O, Wasniexska M, Messina MF, De Luca F 2006 McCune-Albright Syndrome in a Boy May Present with Monolateral Macroorchidism as an early and Isolated Clinical Manifestation. *Horm Res* 65: 114-119

17. Saenger P, Rincon M 2003 Precocious puberty: McCune-Albright syndrome and beyond. *J Pediatr* 143: 9-10
18. Coutant R, Lumbroso S, Rey R, Venara M, Rouleau S, Sultan C, Limal JM 2001 Macroorchidism due to autonomous Hyperfunction of Sertoli Cells and *Gsa* Gene Mutation: An Unusual Expression of McCune Albright Syndrome in a Prepubertal Boy. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 1778 – 1782
19. Akintoye SO, Chebli C, Booher S, Feuillan P, Kushner H, Leroith D, Cherman N, Bianco P, Wientroub S, Gehron Robey P, Collins MT 2002 Characterization of *gsp*-Mediated Growth Hormone Excess in the Context of McCune-Albright Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 5104-5112
20. Weinstein LS 2001 The Stimulatory G Protein  $\alpha$  Subunit Gene: Mutations and Imprinting Lead to Complex Phenotypes. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 4622-4626.
21. Galland F, Kamenicky P, Affres H, Reznik Y, Pontvert D, LeBouc Y, Young J, Chanson P 2006 McCune-Albright Syndrome and Acromegaly: Effects of Hypothalamopituitary Radiotherapy and/or Pegvisomant in Somatostatin Analog-Resistant Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 4957-4961
22. Akintoye SO, Kelly M H, Brillante B, Cherman N, Turner S, Butman John, Robey P G, Collins MT 2006 Pegvisomant for the treatment of *gsp*-Mediated Growth Hormone Excess in Patients with McCune-Albright Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 2960-2966
23. Isotani H, Sanda K, Kameoka K 2000 McCune-Albright Syndrome Associated with Non-Autoimmune Type of Hyperthyroidism with Development of Thyrotoxic Crisis. *Horm Res* 53: 256-259
24. Brogan P, Khadilkar VV, Stanhope R 1998 Occult T3 Toxicosis in McCune Albright Syndrome. *Horm Res* 50: 105-106
25. Zacharin M, O'Sullivan M 2000 Intravenous pamidronate treatment of polyostotic fibrous dysplasia associated with the McCune Albright syndrome. *J Pediatr* 137: 403-409
26. Eugster EA, Rubin SD, Reiter EO, Plourde P, Jou HC, Pescovitz OH 2003 Tamoxifen Treatment for Precocious Puberty in McCune-Albright Syndrome: A Multicenter Trial. *J Pediatr* 143: 60-66
27. Laven JS, Lumbroso S, Sultan C, Fauser BC 2001 Dynamics of Ovarian Function in an Adult Woman with McCune-Albright Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 2625-2630
28. Kirk JM, Brain CE, Carson DJ, Hyde JC, Grant DB 1999 Cushing's syndrome caused by nodular adrenal hyperplasia in children with McCune-Albright syndrome. *J Pediatr* 134:789-92.

## CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México, D.F. a \_\_\_\_\_

Por medio del presente, (nombre) \_\_\_\_\_  
acepto participar en el proyecto de investigación, **SX DE MC CUNE ALBRIGHT, COHORTE DESCRIPTIVA**, registrado ante el Comité Local de Investigación del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, con el número \_\_\_\_\_. **El objetivo de este estudio es realizar un análisis descriptivo de las características físicas y bioquímicas de los pacientes con Mc Cune Albright. En un futuro, los resultados de este estudio permitirían identificar al médico de primer contacto a pacientes probables portadores del síndrome de manera temprana lo cual permitiría optimizar tratamiento de manera individualizada a fin de mejorar el pronóstico del paciente.**

Se me ha explicado que mi participación en la investigación consiste en autorizar la publicación de datos pertenecientes a mi historial clínico, lo cual incluye perfiles bioquímicos, archivos de imagen e inclusive autorizo que se me tomen fotografías para completar base de datos. Entiendo que con los datos obtenidos se realizará un análisis de mis condiciones generales al momento de Dx, así como se permitirá hacer seguimiento de mi evolución una vez que fué identificado mi padecimiento e iniciado el respectivo tratamiento.

Declaro que se me ha informado ampliamente que los riesgos e inconvenientes adicionales que representa el estudio son mínimos: dolor, inflamación o moretón en el sitio de punción en la toma tras las muestras requeridas habitualmente. El resto de los procedimientos son parte del tratamiento habitual de mi enfermedad actual.

No existe un beneficio personal inmediato, pero el beneficio con los resultados del estudio puede ser un adelanto científico que mejore y simplifique el manejo de los pacientes con esta enfermedad.

Manifiesto que mi participación es voluntaria, sin remuneración económica y entiendo que conservo el derecho negarme a participar en el estudio o retirarme del mismo, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

El investigador principal me ha asegurado que mis datos serán manejados en forma confidencial en las presentaciones o publicaciones de este estudio y que en todo momento se respetará mi privacidad, y me ha proporcionado su número telefónico para cualquier duda (044 5515130179)

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del paciente

\_\_\_\_\_  
Investigador

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del testigo

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del testigo