

Síndrome de Mc Cune Albright. A propósito de un caso.

A. ANGHEL¹, M. AMOR², L. PINO¹, MF. MINGUEZ¹, F. GOMAR¹.

¹SERVICIO DE CIRUGÍA ORTOPÉDICA Y TRAUMATOLOGÍA. ²SERVICIO DE PEDIATRÍA. HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA.

Resumen. Se presenta el caso de un niño varón de 6 años que tras presentar una clínica de claudicación a la marcha progresiva durante 3 meses, sin antecedente de traumatismo, es diagnosticado de fractura patológica de cuello femoral izquierdo en el contexto de un síndrome de Mc Cune Albright. Se realiza también un análisis del diagnóstico, seguimiento y las opciones terapéuticas de esta rara enfermedad.

Mc Cune Albright syndrome. A case report.

Summary. A case of a boy of 6 years old after presenting a progress claudicating over 3 months, no history of trauma, is diagnosed with pathological fracture of left femoral neck in the context of Mc Cune Albright syndrome. An analysis of the diagnosis, monitoring and treatment options of this rare disease is also performed.

Correspondencia:

A. Anghel
Avda. Blasco Ibáñez, 17
46010. Valencia.
E-mail: angheladiflo@yahoo.com

Introducción

El síndrome de Mc Cune-Albright, rara patología descrita por primera vez en 1937 por Albright y cols¹, consiste en una triada clásica compuesta por displasia fibrosa ósea; manchas de café con leche, típicamente localizadas en el mismo lado de las lesiones óseas más graves; y diversas alteraciones endocrinas, entre las cuales la más frecuente es la pubertad precoz en las niñas. En este artículo se presenta un caso de síndrome de Mc Cune-Albright en un niño de 6 años y a propósito de este caso se realiza una revisión del diagnóstico, del seguimiento y de las escasas opciones terapéuticas disponibles en el manejo de esta rara enfermedad.

Caso clínico

Se presenta el caso de un paciente varón de 6 años, que acude a urgencias del Hospital Clínico Universitario de Valencia por clínica de claudicación a la marcha del miembro inferior izquierdo, de carácter progresivo, de 3 meses de evolución, y sin traumatismo previo conocido.

Esta clínica va acompañada de dolor de características mecánicas, que se intensifica a lo largo del día y no interfiere con el sueño nocturno. No asocia fiebre ni pérdida de peso y no refiere antecedentes personales ni familiares de interés.

A la exploración física, presenta un buen estado general, con peso y talla dentro de la normalidad para su edad (peso en percentil 50 y talla en percentil 25-50). Lo más característico que se detecta a la exploración es una dismorfia craneofacial (Fig. 1), consistente en una prominencia frontal de predominio izquierdo, y la existencia de varias manchas café con leche en la región lumbosacra izquierda (Fig. 2). Dichas manchas café con leche son de unos 5-6 cm de diámetro, planas y con bordes irregulares. Los genitales son normoconformados de varón, prepuberales, con testes en bolsa. A nivel de cadera y miembro inferior izquierdo se observa una rotación externa aumentada con rotación interna disminuida, y movimientos de flexo-extensión conservados, aunque dolorosos. No presenta signos inflamatorios locales ni hematomas. La exploración neurológica es normal con fuerza y sensibilidad conservadas.

Como pruebas complementarias se solicita una analítica con hemograma, bioquímica y coagulación, cuyo resultado ha sido normal, excepto por un aumento de las



Fig. 1: Dismorfia craneofacial.



Fig. 2: Manchas de café con leche.

fosfatasas alcalinas, parámetro de reabsorción ósea, así como un estudio hormonal que también ha resultado ser normal.

También se realiza un estudio radiográfico de la pelvis, en el que se identifican unas imágenes líticas parcheadas en ambos fémures proximales con posible trazo de fractura en el cuello del fémur izquierdo (Fig. 3A y 3B), que se confirma mediante TAC pélvico (Fig. 4A y 4B). Ante estos hallazgos compatibles con una displasia ósea poliostótica se realiza un chequeo esquelético, identificando lesiones similares a las femorales a nivel del húmero proximal y cráneo (Fig. 5A y 5B). También se realiza una gammagrafía ósea con Tc99 en la que se visualiza una fijación anormal del trazador en región frontoparietal de forma bilateral, con extensión al área orbitaria y hueso malar en lado izquierdo, así como en área trocántérica bilateral y tercio proximal de ambos

fémures, las dos diáfisis femorales, diáfisis tibial izquierda y de menor intensidad en tercio distal de diáfisis tibial y peronea derecha, ambas diáfisis humerales, tercio proximal de cúbito derecho, así como discreta heterogeneidad en sacro y articulación sacroilíaca derecha (Fig. 6).

Dado que la fractura del cuello femoral es incompleta, se decide realizar un tratamiento conservador, mediante la colocación de un yeso pelvipédico que se mantiene durante seis semanas. A las seis semanas, se retira el yeso iniciando la deambulación progresiva con ayuda de bastones durante seis semanas más, desapareciendo finalmente el dolor y la claudicación a la marcha.

En el momento actual, el paciente está siendo valorado y estudiado conjuntamente por el Servicio de Pediatría, Cirugía Maxilofacial, así como por el Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología.

Discusión

La descripción más completa del síndrome que nos ocupa, es realizada por D. Mc Cune^{2,3} en 1937, aunque anteriormente se habían descrito casos similares.

El síndrome en su forma clásica consiste en al menos dos de los hallazgos de la tríada integrada por la displasia fibrosa poliostótica, las manchas "café-au-lait" y la hiperfunción autónoma endocrina. El paciente presenta-



Fig. 3A y 3B: Rx simple: Trazo de fractura en cuello femoral izquierdo no desplazada. Imagen lítica parcheada, bilateral en cabeza-cuello femoral que insufla hueso y adelgaza la cortical.

do en este artículo presentaba dos de los tres criterios anteriores, por lo que es posible integrarlo dentro del diagnóstico de síndrome de Mc Cune Albright.

Se considera una entidad extremadamente poco frecuente cuya incidencia real es desconocida y aunque puede afectar a ambos sexos, parece ser más frecuente en las mujeres⁴.

La forma de presentación clínica de la enfermedad de *McCune-Albright* es muy variable. Las manchas "café-au-lait" se detectan al nacer, el sangrado vaginal puede aparecer en la infancia temprana y las manifestaciones óseas, pueden ser de curso silente y sólo detectarse cuando comienza la claudicación o por una radiografía incidental.

Las alteraciones en los huesos, la piel y los ovarios son las más frecuentes, pero tanto los endocrinos como otro tipo de órganos pueden afectarse (tiroides, suprarre-

nales, hipófisis, hígado y corazón). Por ello, no es rara la asociación con endocrinopatías (acromegalia o gigantismo, hipertiroidismo y enfermedad de Cushing), así como con otras enfermedades (hipofosfatemia, hepatopatías crónicas, taquicardia y raramente, muerte súbita, posiblemente por arritmias cardíacas).

Recientemente se ha descubierto que el síndrome de *McCune-Albright* es el resultado de una mutación somática postcigótica en el gen codificador de la proteína G estimuladora (GNSA1)⁵.

La displasia fibrosa en el síndrome de *McCune-Albright* puede afectar a cualquier hueso, pero más comúnmente afecta al esqueleto axial, las costillas y los huesos del macizo craneo-facial. También a sacro, la

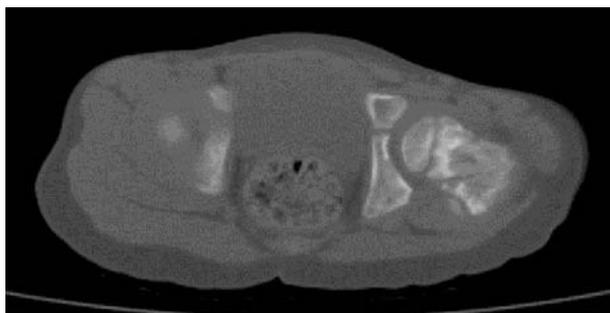
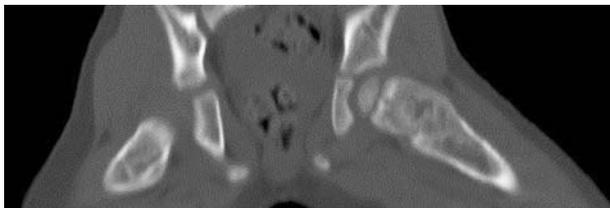


Fig. 4A y 4B: TC: Lesión permeativa expansiva en metáfisis proximal hasta diáfisis, múltiples septos internos y adelgazamiento de la cortical en ambos fémures con lesiones radiolúcidas en isquion izquierdo, ambas palas ilíacas y sacro.



Fig. 5A y 5B: Chequeo esquelético: Lesiones permeativas en húmero proximal y cráneo.

tibia y el fémur proximal. Generalmente las alteraciones predominan en uno de los hemisferios, y varían desde áreas pequeñas y asintomáticas, sólo detectables por gammagrafía ósea, hasta lesiones desfiguradoras con

frecuentes fracturas patológicas y atrapamiento de nervios periféricos, trastornos de la visión (ceguera y proptosis) y de la audición (sordera y vértigos). Hacia los 10 años de edad, es frecuente que los pacientes ya presenten

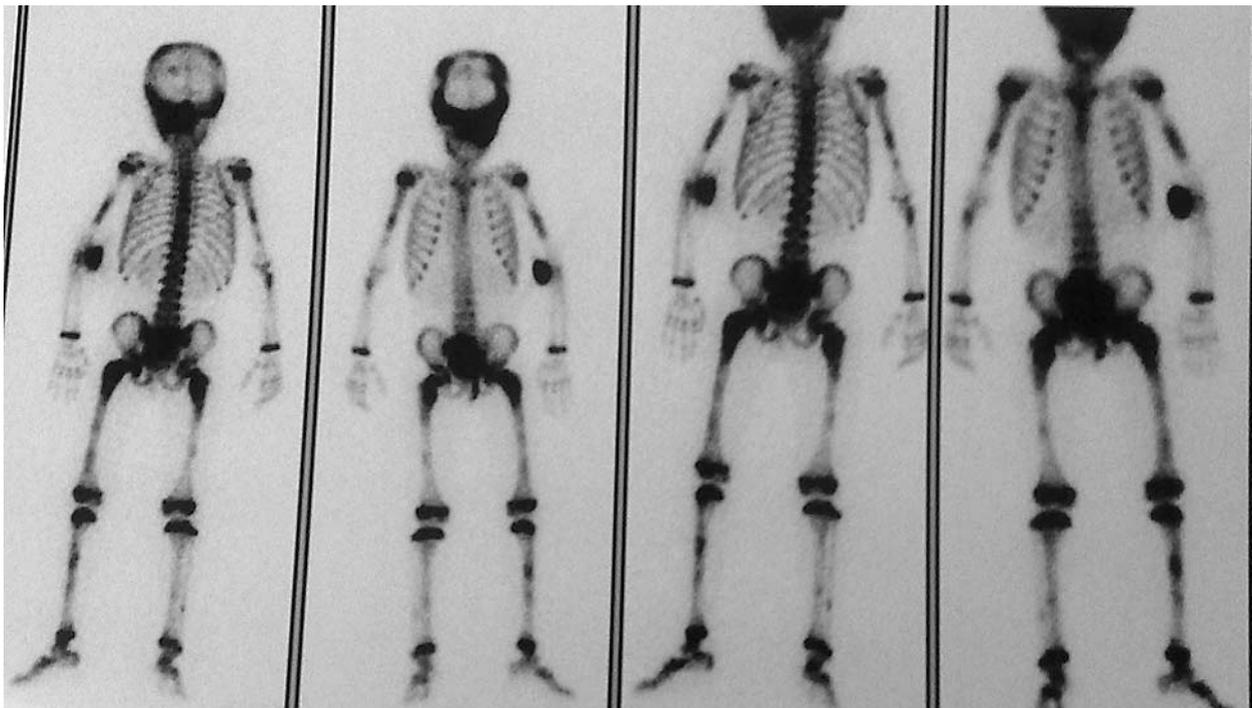


Fig 6.: Gammagrafía ósea con Tc 99.

deformidades angulares óseas. La deformidad del cuello femoral causa una coxa vara progresiva que conduce a la deformidad típica en "cayado de pastor". Estas lesiones pueden permanecer estáticas o empeorar, pero nunca mejoran. En el síndrome de Mc Cune-Albright el porcentaje de malignización es de casi el 4%⁶. Esta se debe sospechar cuando los pacientes tengan un aumento de la intensidad del dolor o un aumento de tamaño de la masa lesional. La degeneración maligna más frecuente es hacia el osteosarcoma, aunque también puede ser hacia el fibrosarcoma, condrosarcoma o histiocitoma fibroso maligno⁷. Las zonas más frecuentes de malignización son los huesos del macizo craneofacial y el fémur. Su pronóstico suele ser malo, aunque la detección y el tratamiento precoces pueden mejorar el resultado.

Las manchas *café-au-lait* en el síndrome de referencia, son grandes máculas melanocíticas que sólo muestran hiperpigmentación de la lámina basal. No son visibles en el niño pequeño y el color varía de marrón claro a oscuro. Su tamaño es variable, pueden tener una distribución segmentaria, y predominan en el hemicuerpo donde se localizan las lesiones óseas más graves. Las lesiones no suelen pasar la línea media. Sus bordes son irregulares del tipo "costas de Maine", a diferencia de las lesiones de la neurofibromatosis que son de bordes regulares del tipo "costas de California" (en alusión a las costas de los estados norteamericanos de igual nombre). El paciente del presente artículo, presentaba una mancha de café con leche en la zona supraglútea izquierda junto con otra más próxima a la línea media, con el aspecto y bordes típicos de estas lesiones en el síndrome de Mc Cune Albright.

La pubertad precoz es la alteración endocrina más frecuente, y es el resultado de una función gonadotropina-independiente, autonómica, de las gónadas, ovarios o testículos. Ocurre con mayor frecuencia en el sexo femenino, con presencia de ginecomastias y sangrado vaginal. A causa de la exposición excesiva a los estrógenos, se incrementa la velocidad de crecimiento y se adelanta la madurez esquelética, lo que tiene como consecuencia una menor estatura final.

El tratamiento de la enfermedad de *Mc Cune-Albright* requiere un abordaje multidisciplinario por parte de ortopedas, endocrinólogos, psicólogos y pediatras, o internistas, según la edad del paciente.

Los pacientes no necesitan una dieta especial. La actividad física sólo se limita cuando existan lesiones óseas en zonas de carga con riesgo de sufrir fracturas patológicas, como en este paciente. Deben evitarse los deportes de contacto y debe mantenerse un programa de ejercicios.

Los pacientes asintomáticos no requieren un tratamiento específico, únicamente observación de las lesiones. La cirugía está indicada cuando el paciente tiene una deformidad progresiva, grandes lesiones dolorosas, pseudoartrosis, fracaso del tratamiento no quirúrgico o malignización. Cuando la enfermedad se localiza en el fémur proximal de pacientes jóvenes, es probable que progrese a causa de las microfracturas y la subsiguiente deformidad. Los casos de microfractura o de fractura completa no desplazadas, como en el presente caso clínico, pueden tratarse mediante inmovilización con yeso, hasta que se alcance la consolidación. La deformidad en varo progresiva puede ser corregida mediante osteotomía valguizante y fijación interna. A pesar de la correcta modificación de la deformidad y de la utilización de un sistema de fijación interna adecuado, la deformidad puede recidivar, necesitando cirugías adicionales. Algunos autores abogan por intentar aumentar la fuerza del hueso, en lugar de o además de, la fijación interna. Enneking⁸ informó de la eficacia de utilizar injerto cortical como sistema de refuerzo en el fémur proximal. En su opinión, la fuerza del hueso era mayor si se utilizaba hueso cortical en lugar de esponjoso. La utilización de aloinjerto cortical evita la morbilidad de la toma del autoinjerto y parece que también retrasa el proceso de sustitución por hueso displásico⁹. Sin embargo, aunque los autoinjertos se reabsorben antes que los aloinjertos, la mayoría lo hacen independientemente de su tipo¹⁰.

Para las lesiones de mayor tamaño o cuando la enfermedad sea extensa y no pueda ser manejada quirúrgicamente, el uso de bifosfonatos ha demostrado eficacia en el control del dolor y en la mejora de la calidad de vida de estos pacientes. Los bifosfonatos se unen a la superficie de los cristales de hidroxiapatita e inhiben la disolución de dichos cristales. Tienen otros efectos como la reducción de la producción de proteínas y enzimas lisosomales por los osteoclastos y de las unidades de remodelación de hueso neoformado. Los nuevos bifosfonatos (alendronato, pamidronato, risendronato y tiludronato) son poderosos inhibidores de los osteoclastos con mínimos efectos en la mineralización ósea¹¹. El pamidronato, administrado por vía intravenosa, ha demostrado conseguir un incremento de la densidad mineral ósea. En los pacientes con displasia fibrosa poliostótica del síndrome de Mc Cune-Albright, parece que el tratamiento con el que se obtienen los mejores resultados es una combinación de fijación interna e infusiones intravenosas de bifosfonatos¹².

En el presente no existe tratamiento contra el problema molecular específico (inapropiada activación de la subunidad Gsalfa) de esta enfermedad.

Las complicaciones osteomioarticulares dependen del hueso afectado y de la localización específica: fracturas patológicas, osteomielitis secundaria, neuropatías compresivas, contractura de Volkmann, distrofia simpaticorrefleja, miositis, osificación ligamentosa y pseudoartrosis. La más temida es la degeneración sarcomatosa post-irradiación y también han sido descritos casos de muerte súbita.

El pronóstico de este niño a nivel óseo es incierto, aunque todo parece indicar que deberá ser seguido estrechamente por traumatología por tiempo indefinido; bien por aparición de nuevas fracturas y progresión de la

deformidad o por el riesgo de una posible transformación maligna de estas lesiones.

Por lo tanto, el síndrome Mc Cune-Albright es una enfermedad genética muy poco frecuente, que afecta con más frecuencia a mujeres y con pronóstico favorable en cuanto a la longevidad. No tiene tratamiento curativo por el momento y tiene como complicaciones fracturas y deformidades óseas que pueden producir compresiones nerviosas, ceguera, sordera... Por lo tanto, requiere un abordaje multidisciplinario de traumatólogos, endocrinólogos, psicólogos y pediatras o internistas según la edad del paciente.

Bibliografía:

1. 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 five cases. *N Engl J Med* 1937;216:727-46.
2. 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 Chile* 1936;52:743-4.
3. Albright, F. The gonads. En: Musser, H.H., editor. *Internal medicine: is theory and practice*. Philadelphia: Leal and Feibger; 1945.
4. Selene G, Parekh, Rakesh Donthineni-Rao, Eric Ricchetti, and Richard D. Lackman. Fibrous dysplasia. *J Am Acad Orthop Surg* 2004;12:305-13.
5. Frassica FJ. *Fibrous dysplasia*. 2005. Disponible en: <http://www.ortho.hyperguide.com/tutorial/tumors>.
6. Yabut SM Jr, Kenan S, Sissons HA, Lewis MM. Malignant transformation of fibrous dysplasia: A case report and review of the literatura. *Clin Orthop* 1988;228:281-9.
7. Ruggieri P, Sim FH, Bond JR, Unni KK. Malignancies in fibrous dysplasia. *Cancer* 1994;73:1411-24.
8. Enneking WF, Rearen PF. Fibrous dysplasia of the femoral neck: Treatment by cortical bone-grafting. *J Bone Joint Surg Am* 1986;68:1415-22.
9. Sethi A, Agarwal K, Sethi S et al. Allograft in the treatment of benign cystic lesions of bone. *Arch Orthop Trauma Surg* 1993;112:167-70.
10. Guille JT, Kumar SJ, MacEwen GD. Fibrous dysplasia of the proximal part of the femur. Long-term results of curettage and bone-grafting and mechanical realignment. *J Bone Joint Surg Am* 1998;80:648-58.
11. Parisi MS, Oliveri MB, Mautalen CA. Bone mineral density response to long-term bisphosphonate therapy in fibrous dysplasia. *J Clin Dentom* 2001;4:167-72.
12. O'Sullivan M, Zacharin M. Intramedullary rodding and bisphosphonate treatment of polyostotic fibrous dysplasia associated with the McCune Albright síndrome. *J Pediatr Orthop* 2002;22:255-60.