



Universidade de Brasília - Hospital Universitário de Brasília
Faculdade de Medicina
Residência Médica em Endocrinologia e Metabologia

ANA PAULA COELHO DA ROCHA

**Síndrome de McCune-Albright: uma série de casos de
pacientes do ambulatório de endocrinologia do Hospital
Universitário de Brasília**

Brasília – DF

2024

ANA PAULA COELHO DA ROCHA

Síndrome de McCune-Albright: uma série de casos de pacientes do ambulatório de endocrinologia do Hospital Universitário de Brasília

Trabalho de Conclusão da Residência Médica em Endocrinologia e Metabologia apresentado à Universidade de Brasília - Hospital Universitário de Brasília - UnB HUB/Ebserh, como requisito parcial para obtenção de título de especialista em Endocrinologia e Metabologia

Orientadora: Me. Lidiana Bandeira de Santana

Brasília – DF

2024

FOLHA DE APROVAÇÃO

Ana Paula Coelho da Rocha

Síndrome de McCune-Albright: uma série de casos de pacientes do ambulatório de endocrinologia do Hospital Universitário de Brasília

Trabalho de Conclusão da Residência Médica em Endocrinologia e Metabologia apresentado à Universidade de Brasília - Hospital Universitário de Brasília - UnB HUB/Ebserh, como requisito parcial para obtenção de título de especialista em Endocrinologia e Metabologia

Comissão Examinadora

Nome completo:

Nome completo:

Nome completo:

Brasília, 22 de fevereiro de 2024

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família, meu noivo Pedro que esteve comigo e me ajudou nos dias difíceis em que eu achei que não fosse mais conseguir, que suportou em várias ocasiões a minha ausência pois sabia que isso era a realização de um sonho. Aos meus pais, Jussara e Paulo, que me ajudaram não só me dando forças desde o início da minha jornada na medicina, mas também na parte acadêmica me passando suas experiências e muitas vezes discutindo comigo casos mais complexos.

Agradeço aos meus professores, Dra Lidiana, Dra. Viviane, Dra. Monalisa, Dr. Fátima, Dra. Glaucia, Dra. Isabel e Dr. Lucas pela paciência, pela partilha de conhecimento e pela amizade que construímos nesses 2 anos.

E por fim agradeço aos meus colegas de residência, Pedro, Débora, Hugo, Viviane e Guilherme pela parceria e auxílio nesses 2 anos tão intensos que compartilhamos.

RESUMO

A Síndrome de McCune-Albright (SMA) é uma condição rara e esporádica definida classicamente pela tríade displasia fibrosa poliestótica, manchas cutâneas café-com-leite e endocrinopatias com hiperfunção, tais como puberdade precoce, acromegalia e hipertireoidismo. O trabalho descreve três pacientes seguidos no serviço de endocrinologia do HUB com o diagnóstico da SMA, destacando a variedade fenotípica, o seguimento e a abordagem terapêutica das manifestações. Todos os pacientes descritos tinham displasia fibrosa, sendo 2 desses pacientes com comprometimento craniofacial. Acromegalia estava presente em 2 casos, com concentrações de IGF-1 pouco acima do limite superior da normalidade. Manchas café com leite e puberdade precoce só foram identificadas nas pacientes com DF craniofacial. Os casos descritos destacam a exigência da abordagem individualizada dos pacientes dentro das possibilidades terapêuticas limitadas para a doença.

Palavras-chave: McCune Albright, Acromegalia, Endocrinopatias, Gene GNAS

ABSTRACT

The McCune-Albright Syndrome (MAS) is a rare and sporadic condition classically defined by the triad of polyostotic fibrous dysplasia, café-au-lait skin spots, and endocrinopathies such as precocious puberty, acromegaly, and hyperthyroidism. The study describes three patients seen in the endocrinology department of HUB with a diagnosis of MAS, highlighting the phenotypic variety, follow-up, and therapeutic approach to the manifestations. All the described patients had fibrous dysplasia, with 2 of these patients having craniofacial involvement. Acromegaly was present in 2 cases, with IGF-1 concentrations slightly above the upper limit of normal. Café-au-lait spots and precocious puberty were only identified in patients with craniofacial fibrous dysplasia. The cases described emphasize the need for an individualized approach to patients within the limited therapeutic possibilities for the disease.

Keywords: McCune-Albright, acromegaly, endocrinopathies, GNAS gene

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	19
2. OBJETIVOS	22
3. RELATOS DE CASO	23
4. DISCUSSÃO	31
5. CONCLUSÃO	36

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de McCune-Albright (SMA) é uma desordem genética não hereditária, com prevalência estimada entre 1/100.000 e 1/1.000.000, e que apresenta um amplo espectro clínico e fenótipo variável. Composta pela combinação dos achados de displasia fibrosa polioestótica, manchas cutâneas café com leite e endocrinopatia hiperfuncionante. Foi descrita pela primeira vez em 1936 pelo Dr. J. McCune em uma menina de 9 anos, e um ano depois pelo Dr. Fuller Albright em uma série de 5 casos com características similares. Em 1942, Luchtensein e Jaffe usaram pela primeira vez o termo displasia fibrótica para descrever as lesões ósseas observadas como manifestações da síndrome. Weinstein et al. identificaram algumas décadas depois, mutações ativadoras no gene GNAS (Guanine Nucleotide-Binding Protein, Alpha-Stimulating Activity Polypeptide), o qual codifica a subunidade α da proteína G, que está associado aos receptores de membrana GPCR (receptor associado à proteína G)[1,3] .

As mutações somáticas no gene GNAS1, acarretam a substituição da arginina 201, principalmente por histidina ou por cisteína. A Arg201 é crucial na composição da GTPase, e é o local mais comum de mutações patogênicas, sendo que 95% das mutações missense que causam a patologia ocorre igualmente nas posições R201H e R201C, com mutações menos comuns que podem ocorrer em Q227 e outras posições [1,19].

Essas alterações resultam na perda da atividade intrínseca da GTPase da subunidade alfa, levando à ativação constitutiva do receptor e à produção inadequada de AMPc. As substituições de aminoácidos ocorrem no início da embriogênese e o fenótipo resultante é determinado principalmente pela extensão e localização do tecido onde há expressão da mutação. E por tratar-se de mosaicismo tecidual, a SMA não é herdada, e não há casos conhecidos de transmissão vertical. Também não existem fatores de risco genéticos ou ambientais descritos, e a doença parece ocorrer em todos os grupos étnicos [19].

Dentre as manifestações clássicas da SMA está a displasia fibrosa (DF), onde lesões ósseas expansivas podem provocar dor, malformações e fragilidade óssea. Os ossos mais comumente afetados são ossos longos, costelas, ossos do crânio e face, assim como os da pelve. As lesões de DF tornam-se aparentes durante a primeira

infância e tendem a progredir em número e tamanho até que a carga esquelética final seja estabelecida aos 15 anos de idade. Estudos in vitro sugerem que as lesões se tornam menos características em pacientes mais velhos, à medida que a população de células-tronco esqueléticas mutadas se esgota [3].

No tecido ósseo, a ativação constitutiva da proteína G prejudica a diferenciação das células tronco esqueléticas, causando a substituição de osso saudável por áreas de osso entrelaçado com osteóide não mineralizado, estroma fibroso hiper celular, fibras de colágeno (fibras de Sharpey) e osteoclastos excessivos, que na radiografia tem aparência de “vidro moído. Na displasia fibrosa, as células estromais da medula óssea (MO) indiferenciada substituem a medula hematopoiética. Contudo raramente ocorre nos pacientes com MAS falha da medula óssea, porém existem relatos de casos que demonstram paciente com McCune-Albright e hematopoiese esplênica extramedular que melhoraram após esplenectomia. O mecanismo que desencadeia a falha da MO ainda não é claro [20].

Além dessas alterações, a presença das células osteogênicas imaturas e a carga esquelética envolvida favorece, a produção excessiva de FGF23, que diminui a atividade de 1- α -hidroxilase e aumenta a fosfatúria a nível de túbulo renal proximal, o que pode promover nos pacientes doença esquelética grave e hipofosfatemia com hiperfosfatúria [3].

No entanto, a incidência de osteomalacia e raquitismo hipofosfatêmico é baixa, pois acredita-se que haja clivagem e inativação do FGF23 intacto por proteases em células osteogênicas que expressam a proteína mutante G α S ativa.

Na pele observamos a manifestação das características manchas café com leite, que são máculas e manchas isoladas de marrom claro a escuro que podem ser segmentares e tendem a respeitar a linha média. Nos melanócitos portadores da mutação, a ativação constitutiva do receptor e a produção inadequada de AMPc, aumentam a expressão do gene da tirosinase e a produção de melanina. As lesões de pele são frequentemente as primeiras manifestações clinicamente aparentes de SAM, sendo identificadas logo após o nascimento [3,6]

A sinalização constitutiva e independente do ligante através dos receptores de LH, FSH, TSH, GHRH e ACTH acarreta por sua vez, as endocrinopatias hiperfuncionantes, um dos componentes da tríade da SMA, que se manifesta como puberdade precoce, hipertireoidismo não auto-imune, hiperprolactinemia, hipercortisolismo neonatal e acromegalia [19]

A puberdade precoce é a manifestação endócrina mais comum em meninas associada à síndrome. Pode se manifestar durante toda a infância, normalmente se torna evidente na primeira infância, com início súbito de sangramento vaginal. A PP em meninas é causada pela ativação autônoma intermitente do tecido ovariano, resultando na formação de grandes cistos nos ovários, normalmente unilaterais, e elevação importante dos níveis de estradiol. A avaliação bioquímica mostra concentrações de estradiol muito elevadas (2-3 vezes em relação ao que é registrado durante um ciclo menstrual normal), os níveis de gonadotrofinas aleatórios e estimulados geralmente são suprimidos. A resolução do cisto é seguida pela queda do estrogênio, o que precipita a descamação endometrial e subsequente sangramento vaginal, e posterior regressão do tamanho uterino [3,19].

O fator desencadeante responsável pela hiperfunção ovariana autônoma periódica nessas meninas ainda é desconhecido, e a frequência de ocorrência desses episódios é bastante variável. Muitas meninas têm intervalos prolongados de quiescência durante anos. No entanto, um subgrupo de pacientes experimenta uma forma mais agressiva de PP, que resulta em sangramento vaginal frequente e desregulado, aceleração do crescimento linear e avanço precoce na maturação óssea, com potencial de comprometimento na altura adulta final. No sexo masculino a PP é mais rara, e na maioria das vezes sutil e indolente. Nesses casos, a mutação ativadora da $Gs\alpha$ e a hiperfunção gonadal estão limitadas às células de Sertoli, causando macroorquidismo unilateral ou bilateral [19].

O hipertireoidismo não autoimune é outra endocrinopatia observada na SMA e tem sido descrito em até 50% dos pacientes portadores da SMA, enquanto hiperfunção hipofisária com excesso de GH e PRL tem sido relatada em até 15% dos acometidos, já o hipercortisolismo neonatal apresenta-se como uma das manifestações mais raras [3,19].

O hipercortisolismo na SMA se apresenta de forma incomum: início precoce, ocasionais remissões espontâneas ou remissão após adrenalectomia unilateral. A causa do excesso de cortisol é atribuída à hiperplasia adrenocortical nodular bilateral. Na maioria dos casos, o tratamento é necessário, e adrenalectomia é normalmente a escolha. Se o paciente estiver muito debilitado o bloqueio adrenal pode ser útil até que a cirurgia seja possível. A síndrome de Cushing nos pacientes portadores de McCune Albright normalmente é acompanhada de hipertireoidismo, que se não tratado, pode piorar o desfecho clínico [3,19].

2 OBJETIVOS

Diante da variedade fenotípica descrita, o objetivo deste trabalho foi documentar e discutir uma série de casos atendidos em nosso serviço, mostrando a necessidade de cuidado personalizado, com equipe multidisciplinar, para que os pacientes obtenham o melhor desfecho.

3 RELATOS DE CASO

Caso 1:

Paciente do sexo feminino, 35 anos de idade, solteira, estoquista de loja, sem filhos. Com história prévia de displasia fibrosa poliostótica craniofacial afetando ossos da calota craniana, esfenoide, etmoide, ossos nasais e ápice petroso do lado direito iniciada desde os 15 anos de idade, associada a máculas café com leite na região lateral da raiz da coxa e lesões pigmentadas em mucosa oral, encaminhada ao serviço para investigação de acromegalia.

Apresentava recente alteração em exames laboratoriais referentes ao eixo somatotrófico. (tabela 1) e (tabela 2) associados a lesão em região hipofisária medindo cerca de 6,4x5,5mm, encontrada em ressonância magnética de hipófise desde setembro de 2023.

Tabela 1- Dosagem de IGF1 e GH

Data	Valor de IGF 1	Valor de GH
12/09/2022	170 ng/mL (30 a 24 anos: 71 a 234)	Não realizado
27/02/2023	251 ng/mL (30 a 34 anos: 71 a 234)	2ng/mL
12/09/2023	291 ng/mL (30 a 34 anos: 71 a 234)	Não realizado

Tabela 2 - Curva de GH após supressão com glicose

Tempo	Curva de GH	Curva de glicose
Basal	1,90 mg/dL	87 mg/dL
30 minutos	1,34mg/dL	120 mg/dL
60 minutos	1,83 mg/dL	58mg/dL
120 minutos	1,44 mg/dL	81 mg/dL

Tabela 3 - Medida de basais hipofisários

Exame	Resultado
Hormônio estimulador da tireoide (TSH)	1,22 μ UI/ml. (0.75-4.78)
T4L	1,06 ng/dL (0.74-1.72)
Prolactina	21,87ng/mL (2.1-17.7)
FSH	1.03 mIU/mL (1.4-18.1)
LH	1.07 mIU/mL
Estradiol	137.7
Progesterona	11.77
Cortisol basal	8.39 ug/dL (5.27-22)
ACTH	11.33 pg/mL (até 46)
Cálcio	8.57 mg/dL (8,5 - 10.1)
Albumina	4.1 g/dL (3,5 - 5,5)
Fósforo	3.3 mg/dL (2.5-4.8)
Fosfatase alcalina	138U/L (42-98)
25OH vitamina D	46 ng/mL (até 60)

Figura 1 – Displasia fibrosa poliostótica de crânio e face em ressonância magnética

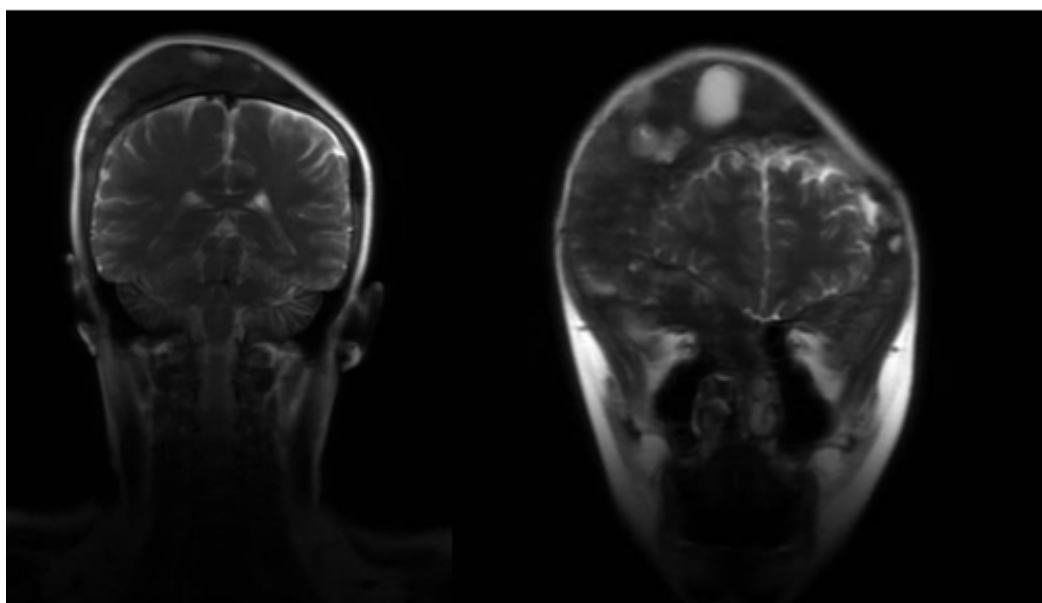


Figura 2 – Displasia fibrosa poliostótica craniofacial em radiografia



Figura 3 – Manchas hiperocrômicas em mucosa oral



No momento encontra-se em uso de ácido zolendronico 5mg/ml anualmente para controle de dor e em uso de ciclo 21 com ciclos menstruais regulares, e em acompanhamento com equipe de neurocirurgia e otorrinolaringologia com programação de realizar turbinectomia da concha inferior para evitar compressão do canal óptico por parte óssea em crescimento. Para controle do IGF 1 e GH foi iniciado lanreotide 90 mg a cada 6 semanas.

Caso 2:

Paciente do sexo feminino, com 25 anos, solteira, pedagoga, sem prole definida, foi admitida no nosso serviço com queixa de dor óssea. A mesma apresenta história de puberdade precoce periférica diagnosticada aos 2 anos de idade tratada e hoje mantém ciclos menstruais irregulares e dismenorréia, associada a displasia poliostótica em ossos da face (osso parietal e temporal direito, frontal e esfenoide, clivus e porções superiores das órbitas) e fêmur, manchas café com leite, distúrbio no metabolismo do cálcio/fósforo e assimetria no comprimento dos membros inferiores.

Figura 4 – Lesões ósseas expansivas, com densidade de padrão de “vidro moído” em crânio e face.

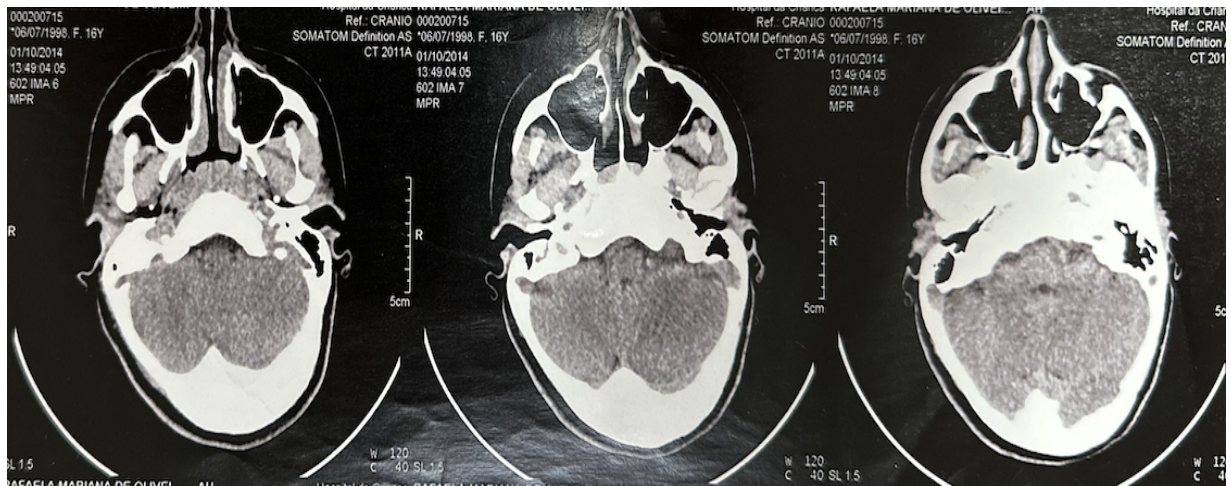


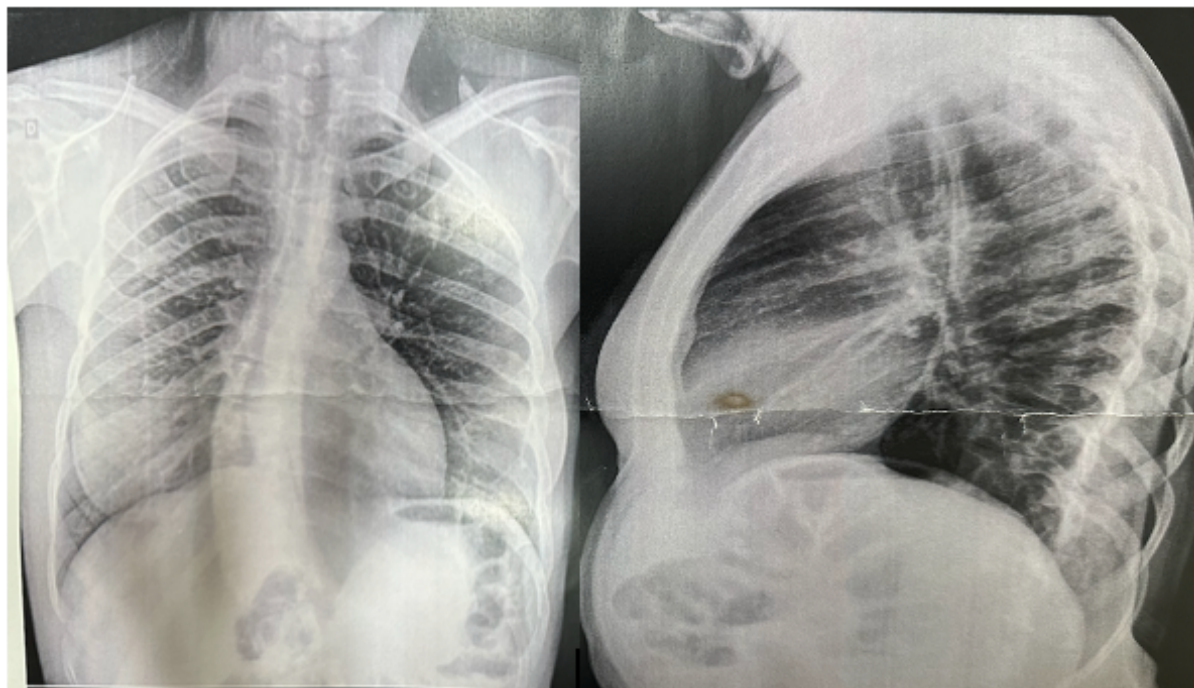
Figura 5 – Manchas café com leite em região de mama direita.



Figura 6 – acentuado varismo em fêmur à direita e a esquerda (deformidade “cajado de pastor”)



Figura 7 – Radiografias de tórax mostrando escoliose



Iniciou o tratamento em setembro de 2006 com o uso de calcitriol 0,25mg (3 comprimidos ao dia), colecalciferol 50000 unidade por semana e manipulado de fósforo (fosfato monobásico + fosfato de sódio dibásico e fosfato de potássio monobásico) 13 comprimidos ao dia, o qual mantém uso atualmente, com os seguintes exames.

Tabela 4 - Medidas de basais hipofisários e avaliação óssea

Exame	Resultado
Hormônio estimulador da tireoide (TSH)	1,13 μ UI/ml. (0.4-4.3)
T4L	1,17 ng/dL (0.93-170)
Prolactina	21,87 ng/mL (2.1-17.7)*
FSH	8.5 mIU/mL (3.5-12.5)
LH	4.5 mIU/mL (2.4-12.6)
Estradiol	137.7
Progesterona	11.77
Cortisol basal	13 ug/dL (6.2 a 18.0)
ACTH	15.9 pg/mL (até 63)
GH	0.37 ng/ml (0,13 a 9,88)
IGF1	90 ng/mL (83-271)
Magnésio	1,9mg/dL (1,9 – 2,6mg/dL)
Fosforo	2,5mg/dL (2.5-4.5mg/dL)
Cálcio	9,6mg/dL (8.6-10,0mg/dL)
Cálcio iônico	1.18mmol/L (1,05 a 1,3)
Albumina	4,2 g/dL (3,5 a 5,2)
Fosfatase alcalina	677 U/L (35 a 105)
PTH	31,2 pg/mL (15 a 65)

Figura 8 – Densitometria óssea (janeiro de 2024)

Região	BMD	T-score	Z-score
Coluna Lombar (L2-L4)	1,095	-0,9	-0,9
Rádio distal	0,755	-1,4	-1,4

Paciente mantém uso da reposição de fósforo e com programação de iniciar bifosfonato para controle algico, já que analgesia e fisioterapia foram suficientes para melhora da dor.

Caso 3:

Paciente do sexo feminino, com 33 anos, solteira, psicóloga, encaminhada ao serviço com diagnóstico de acromegalia desde 2014, quando identificado em exames eixo somatotrófico alterado, associado a displasia fibrosa poliostótica com comprometimento de pelve, fêmur direito, tíbia e fíbula direita. Nega puberdade precoce, com menarca aos 13 anos, em uso de mirena para controle de hipermenorréia.

A mesma foi submetida a cirurgia transesfenoidal em agosto de 2014 em outro serviço, para retirada de microadenoma hipofisário de 9mm, com anatomopatológico revelando adenoma hipofisário e imunohistoquímica com positividade para GH, cromogranina A e prolactina – adenoma hipofisário com co -expressão de GH e prolactina. Após procedimento, não obteve controle laboratorial das concentrações séricas de IGF 1.

Tabela 5 - Valores de GH e prolactina pós procedimento

Período	Valor de IGF 1:	Valores de prolactina
Pré cirúrgico	Desconhecido	Desconhecido
Pós cirúrgico (2015)	464 ng/mL (116-358)	14,55 ng/mL (2.1-17.7)

Após procedimento, como mantinha IGF-1 apenas levemente alterado (+1,29 LSN) foi optado pelo uso agonista dopaminérgico, sendo iniciado uso de cabergolina 0,5mg (3 comprimidos por semana) até novembro de 2021, com controle bioquímico, sendo suspensa por intolerância a efeitos colaterais. Reintroduzido 1 comprimido de cabergolina 0,5mg, dose tolerada pela paciente recentemente, visto que após suspensão por intolerância apresentou teste GH após sobrecarga glicose sem supressão, e IGF-1. Em tratamento de dor óssea com ácido zoledrônico, com controle algico adequado.

Tabela 6 - Valores de IGF 1 durante o segmento

Ano	Valor de IGF1
2015	274ng/mL (98-355)
Janeiro de 2020	362ng/mL (124-309)
Agosto de 2021	267ng/mL (71-234)
Janeiro de 2022	241ng/mL (71-234)
Agosto de 2022	240ng/mL (71-234)
Julho de 2023	254ng/mL (71-234)

Tabela 7 - Curva de GH após supressão com glicose realizada em abril de 2022

Tempo	Curva de GH	Curva de glicose
Basal	0,983mg/dL	84mg/dL
60 minutos	0,883mg/dL	116mg/dL
120 minutos	1,72mg/dL	59mg/dL

4 DISCUSSÃO

Essa série ilustra a heterogeneidade de apresentações clínicas, e a necessidade de abordagem terapêutica e seguimento individualizado. A maioria dos casos descritos apresenta acromegalia e displasia fibrosa óssea. A acromegalia só estava ausente no caso 2. A presença de dois achados característicos é consistente para o diagnóstico de SMA. A biópsia óssea com avaliação histológica não se faz necessária nesses casos para confirmação diagnóstica, devendo ser indicada na presença apenas de lesão óssea monostótica sem achados extra-esqueléticos ou suspeita de malignidade [3,8].

A ativação do GNAS na hipófise leva a hipertrofia das células somatolactotrópicas, levando a produção de GH e prolactina em aproximadamente em 15 a 20% dos pacientes [4]. A evolução da displasia fibrosa craniofacial é o sinal clínico mais comum, e é especialmente sensível ao aumento dos níveis de hormônio do crescimento, também está associado a maior prevalência de neuropatia óptica e perda auditiva, como observado no caso 1 [5]. Nessa situação, a tomografia computadorizada (TC) deve ser repetida anualmente e, em seguida, com menos frequência, uma vez que a estabilidade das lesões tenha sido demonstrada. A visão deve ser avaliada, idealmente por um neuro oftalmologista, com reavaliação anual ou com maior frequência se necessário. A avaliação da audição deve ser realizada ao diagnóstico para descartar lesão auditiva e também deve ser repetida periodicamente, principalmente se houver evolução das lesões de crânio e face [5,16].

O diagnóstico de acromegalia no pacientes com SMA é feito normalmente durante a vida adulta, e pode ser atrasado pois ocorre confusão com a evolução da displasia óssea, principalmente quando presente na base do crânio, ressaltando a necessidade de atenção aos níveis de GH e IGF1 [1,2]. O diagnóstico de Acromegalia é confirmado pela medida do IGF-1 sérico e pelo teste de tolerância à glicose para supressão de GH. Nos pacientes descritos as concentrações de IGF-1 estavam pouco aumentadas, e as concentrações de GH não suprimiram após sobrecarga glicose [2,3].

O tratamento medicamentoso é a primeira opção, as opções de tratamento incluem cirurgia, medicamentos e radioterapia. A cirurgia hipofisária é tecnicamente difícil em pacientes portadores de SMA, devido a espessura da displasia craniana da base do crânio, bem como a opacificação do seio esfenoidal, e o risco elevado de

hemorragia pela alta vascularização desses ossos afetados. Além disso, a retirada do adenoma hipofisário é frequentemente ineficaz, como observado no caso 3, porque a hipófise está difusamente comprometida, tornando necessária a realização de uma hipofisectomia total para tornar o tratamento efetivo. A abordagem cirúrgica difícil e o hipopituitarismo pós-operatório, tornam o tratamento cirúrgico uma opção que deve ser reservada para pacientes com doença que não responde à farmacoterapia [1,3].

O uso da radioterapia é controverso pois as mutações ativadoras do GsA podem atuar como oncogenes, aumentando a chance de transformação sarcomatosa, e existem relatos de indivíduos com displasia e McCune Albright que desenvolveram sarcomas agressivos após tratamento com radioterapia. Além disso, há poucas evidências de que esse tratamento seja eficaz no excesso de GH associado a SMA. Sendo assim, a radioterapia deve ser reservada como último recurso, ficando restrita para pacientes com excesso de GH grave que são resistentes à farmacoterapia e não elegíveis para cirurgia [3,5].

O principal pilar do tratamento nesses casos é a terapia medicamentosa ao longo da vida com análogos de somatostatina, agonista de receptor de GH (pegvisomanto) associados ou não a análogos de dopamina. Normalmente quando utilizados sozinhos os análogos de dopamina não proporcionam controle dos níveis de GH e IGF1, aumento de forma significativa sua eficácia ocorre quando os mesmos são associados aos análogos de somatostatina [2,5]. Apesar disso e seguindo recomendação de consenso prévio de acromegalia que considera o uso da cabergolina como terapia de primeira linha para pacientes em que as concentrações de IGF-1 estejam $< 2,5x$ LSN, especialmente em pacientes com $IGF-1 < 1,5x$ LSN, o agonista dopaminérgico isolado foi a opção medicamentosa do caso 3 com boa resposta bioquímica [16].

Outro aspecto bem característico na SMA é a displasia fibrosa óssea, presente em todos os casos aqui apresentados. Quando comparadas às lesões esqueléticas em pacientes com e sem síndrome McCune-Albright, os doentes com a síndrome tendem a ter lesões maiores, mais persistentes e com maior número de complicações [16]. Como já comentado na introdução, as lesões ósseas normalmente se manifestam na infância, como observado nos casos 1 e 2. No caso 2, as manifestações esqueléticas se destacam pela precocidade do surgimento e pela extensão do comprometimento. No paciente descrito como caso 2 há envolvimento

não apenas dos ossos craniofaciais. Com aspecto radiográfico de hiperostose na base do crânio, mas de outros sítios como os ossos longos revelando lesões líticas e expansivas tipo “vidro fosco” com bordas irregulares devido à erosão endosteal e afinamento da cortical (figura 3 imagens A e B) [2].

O caso 1 apresenta comprometimento de vários ossos craniofaciais adjacentes, e nessa situação alguns autores sugerem definir como doença monostótica considerando que há apenas um foco ou sítio de doença óssea. No entanto esse conceito não é aceito universalmente, e alguns autores mantêm a definição desse acometimento como polioestótico. A literatura descreve como osso craniofacial mais comumente envolvido a maxila, seguido dos ossos mandíbula, frontal, esfenoidal, etmoidal, parietal, temporal e occipital, no entanto nenhum dos pacientes descritos tinha acometimento maxilar e mandibular [16,17]. O comprometimento dos ossos craniofaciais pode promover redução da acuidade visual e auditiva enquanto o acometimento ósseo periférico pode promover compressão de estruturas e perda de mobilidade. As lesões de base de crânio devem, portanto, ser monitoradas por avaliação periódica equipe craniofacial, e a acuidade auditiva deve ser realizada anualmente em todos os pacientes com comprometimento dessa região. O caso 1 documentado nessa série, apresenta risco de compressão do canal óptico decorrente das alterações ósseas apresentadas pela paciente, sendo necessário ressecção de lesões ou “drilagem” com broca de desgaste da área de exostose. A descompressão profilática aumenta o risco de perda de visão e é contraindicada [16,17].

Quando há comprometimento do osso frontal como observado nos casos descritos a assimetria facial, podem alterar morfologia da órbita, a posição do globo, promovendo deformidade significativa e em casos menos comuns a perda de visão, e diplopia após abordagem cirúrgica. As lesões na região naso-etmoidal podem afetar a passagem de ar e a posição do globo ocular, o tratamento visa reduzir a obstrução de vias aéreas, corrigir posição do globo ocular, a função visual e melhora estética [16,17].

O comprometimento dos ossos extra-cranianos também pode ser observado nesta série em todos os casos. O acometimento do esqueleto apendicular, como observado no caso 2, pode cursar com claudicação, dor e fraturas patológicas, muitas vezes recorrentes, levando a deformidade progressiva, (figura 3 do caso 2) [8,9].

Lesões difusas em ossos longos normalmente continuam a progredir após a

maturidade esquelética, causando um achado clássico chamado de “cajado de pastor” na parte proximal do fêmur. A curva do cajado é refletida clinicamente pelo arqueamento lateral da parte proximal da coxa, alargamento da região do quadril e encurtamento do membro, como visto nas imagens 3A e 3B. Acredita-se que essas deformidades são resultado de várias fraturas por estresse intermitentes nos ossos displásicos. Seguindo evolução similar, essas lesões na coluna se manifestam com escoliose como demonstrado na figura 4A e 4B. Manter o tônus muscular adequado próximo aos ossos afetados pela displasia é importante para proteção óssea. Portanto, exercícios de fortalecimento e manutenção da força muscular são eficazes na redução do risco de fratura [9,14]. O manejo cirúrgico é difícil e há poucos dados que orientem as indicações e técnicas apropriadas. Procedimentos como curetagem, enxertos, placas, parafusos, e outros dispositivos de fixação externa são frequentemente ineficazes e devem ser evitados [14]. A escoliose progressiva deve ser tratada com técnicas e instrumentação e fusão padrão e para o manejo de fraturas e deformidades nos membros inferiores, os dispositivos intramedulares devem ser os preferidos [9].

Na investigação da DF, os estudos com radioisótopos revelam maior captação do marcador nas áreas afetadas com sensibilidade suficiente para que esse exame seja utilizado como mapeador das lesões no esqueleto. A tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética podem ser úteis no diagnóstico diferencial com malignidade [10,16].

O raquitismo ou osteomalácia hipofosfatêmico pode se desenvolver nos pacientes acometidos pela displasia fibrótica. Nessa série, o paciente do caso 2, vem em tratamento da hipofosfatemia por perda tubular renal de fósforo. Recomenda-se a dosagem do fosfato sérico e o cálculo da perda de fósforo tanto pela reabsorção tubular de fosfato (TRP quanto pela reabsorção tubular máxima de fosfato por taxa de filtração glomerular (TmP/GRF) nos pacientes com SMA. O tratamento da hipofosfatemia sem raquitismo associado ainda é discutível, porém quando há raquitismo, a deficiência de fósforo deve ser tratada, como demonstrado no caso 2 [11,14].

A dor é uma queixa presente em aproximadamente 80% no paciente com displasia fibrosa. A gravidade e presença da dor parecem aumentar com a idade. Os níveis de dor não se correlacionam com a gravidade da doença óssea. Esse sintoma deve ser tratado com medicamentos analgésicos orais e medidas de suporte, os

bifosfonatos intravenosos podem ser úteis para pacientes com dor persistente moderada a grave. Apesar do efeito analgésico, os bisfosfonatos não demonstraram melhorar a qualidade óssea e prevenção na expansão das lesões na displasia. Tendo isso em vista, é recomendado que os bifosfonatos sejam limitados ao tratamento da dor, usando a dose e intervalo mais eficazes, como feito no caso 1 e com programação de início no caso 2 [12].

Outro achado clássico observado em 2 dos casos descritos é o comprometimento dermatológico, manifesto pelas manchas café com leite presentes já presentes desde o período neonatal ou nos primeiros meses de vida, além das lesões hiperpigmentadas mucosa apresentadas caso 1. A pigmentação oral é um achado pouco reconhecido da síndrome, mas já descrito em outros casos [3,6].

A puberdade precoce, um achado clássico da SMA foi observada no caso 2, meninas com puberdade precoce devem ser tratadas com inibidores da aromatase (letrozol), moduladores dos receptores de estrogênio (tamoxifeno), agonistas dos receptores de estrogênio (fulvestrant) e antiandrogênicos. O objetivo primário do tratamento da puberdade precoce é a preservar a altura adulta potencial, já que sem intervenção as placas epifisárias fecham prematuramente resultando em baixa estatura [3].

Outro aspecto pouco abordado na literatura da SMA se relaciona à qualidade de vida dos pacientes com diagnóstico de SMA. Como comentado anteriormente, as deformidades ósseas, sobretudo quando promovem assimetria facial, podem limitar a participação social dessas pacientes. Nos casos trazidos na série, as pacientes não foram avaliadas com questionários específicos para o aspecto psicossocial [18].

5 CONCLUSÃO

A identificação dos casos, além da avaliação e seguimento dos pacientes portadores da síndrome McCune Albright pode ser desafiador devido a heterogeneidade da apresentação clínica e evolução. Múltiplos aspectos da SMA merecem a atenção médica, exigindo monitorização frequente.

Uma limitação do trabalho descrito foi a ausência de avaliação psicossocial dos pacientes, um aspecto importante e frequentemente negligenciado na literatura. No entanto, os casos descritos reforçam o reconhecimento da Síndrome de McCune Albright em diferentes contextos fenotípicos, discutindo as possibilidades terapêuticas ainda limitadas na realidade atual. Diante da descrição aqui realizada, é possível perceber a necessidade de uma abordagem individualizada e que deve ser constantemente reavaliada durante o seguimento desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Nicolaides NC, Kontou M, Vasilakis IA, Binou M, Lykopoulou E, Kanaka-Gantenbein C. McCune-Albright Syndrome: A Case Report and Review of Literature. *Int J Mol Sci*. 2023 May 9;24(10):8464. doi: 10.3390/ijms24108464. PMID: 37239810; PMCID: PMC10218573.
2. Galland F, Kamenicky P, Affres H, et al. McCune-Albright syndrome and acromegaly: effects of hypothalamopituitary radiotherapy and/or pegvisomant in somatostatin analog-resistant patients.
3. Spencer T, Pan KS, Collins MT, Boyce AM. The Clinical Spectrum of McCune-Albright Syndrome and Its Management. *Horm Res Paediatr*. 2019;92(6):347-356. doi: 10.1159/000504802. Epub 2019 Dec 19. PMID: 31865341; PMCID: PMC7302983.
4. Salenave S, Boyce AM, Collins MT, Chanson P. Acromegaly and McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jun;99(6):1955-69. doi: 10.1210/jc.2013-3826. Epub 2014 Feb 11. PMID: 24517150; PMCID: PMC4037730.
5. Boyce AM, Glover M, Kelly MH, et al. Optic neuropathy in McCune-Albright syndrome: effects of early diagnosis and treatment of growth hormone excess. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:E126–E134
6. GORLIN RJ, CHAUDHRY AP. Oral melanotic pigmentation in polyostotic fibrous dysplasia, Albright's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1957 Aug;10(8):857-62. doi: 10.1016/0030-4220(57)90116-0. PMID: 13452409.
7. Lu, Yunhe MD, PhD; Yang, Junyi MMed; Wu, Yingzhi MD; Pan, Sida MD; Lu, Jiawen; Mu, Xiongzhen MD, PhD. "Well Digging" Subcraniotomy Strategy with Navigation for Optic Nerve Decompression in Frontoorbital Fibrous Dysplasia: Preliminary Experience. *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open* 4(11):p e1080, November 2016. | DOI: 10.1097/GOX.0000000000001080
8. DiCaprio MR, Enneking WF. Fibrous dysplasia. Pathophysiology, evaluation, and treatment. *J Bone Joint Surg Am*. 2005 Aug;87(8):1848-64. doi: 10.2106/JBJS.D.02942. PMID: 16085630.

9. Park SK, Lee IS, Choi JY, Cho KH, Suh KJ, Lee JW, Song JW. CT and MRI of fibrous dysplasia of the spine. *Br J Radiol*. 2012 Jul;85(1015):996-1001. doi: 10.1259/bjr/81329736. Epub 2011 Dec 13. PMID: 22167510; PMCID: PMC3474066.
10. Grabias SL, Campbell CJ. Fibrous dysplasia. *Orthop Clin North Am*. 1977 Oct;8(4):771-83. PMID: 917466.
11. Boyce AM, Kelly MH, Brillante BA, Kushner H, Wientroub S, Riminucci M, et al. A randomized, double blind, placebo-controlled trial of alendronate treatment for fibrous dysplasia of bone. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(11):4133–40.
12. Florenzano P, Pan KS, Brown SM, Paul SM, Kushner H, Guthrie LC, et al. Age-Related Changes and Effects of Bisphosphonates on Bone Turnover and Disease Progression in Fibrous Dysplasia of Bone. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2019.
13. Tessaris D, Boyce AM, Zacharin M, Matarazzo P, Lala R, De Sanctis L, et al. Growth hormone-Insulin-like growth factor 1 axis hyperactivity on bone fibrous dysplasia in McCune-Albright Syndrome. *Clinical endocrinology*. 2018;89(1):56–64.
14. Collins MT, Singer FR, Eugster E. McCune-Albright syndrome and the extraskeletal manifestations of fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2012 May 24;7 Suppl 1(Suppl 1):S4. doi: 10.1186/1750-1172-7-S1-S4. Epub 2012 May 24. PMID: 22640971; PMCID: PMC3359955.
15. Hartley I, Zhadina M, Collins MT, Boyce AM. Fibrous Dysplasia of Bone and McCune-Albright Syndrome: A Bench to Bedside Review. *Calcif Tissue Int*. 2019;104(5):517-29.
16. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JAH, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(9):552-61)
17. Kim DY. Current concepts of craniofacial fibrous dysplasia: pathophysiology and treatment. *Arch Craniofac Surg*. 2023 Apr;24(2):41-51. doi: 10.7181/acfs.2023.00101. Epub 2023 Apr

20. PMID: 37150524; PMCID: PMC10165234).

18. Meier ME, Hagelstein-Rotman M, van de Ven AC, Van der Geest ICM, Donker O, Pichardo SEC, Hissink Muller PCE, van der Meeren SW, Dorleijn DMJ, Winter EM, van de Sande MAJ, Appelman-Dijkstra NM. A multidisciplinary care pathway improves quality of life and reduces pain in patients with fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: a multicenter prospective observational study. *Orphanet J Rare Dis.* 2022 Dec 17;17(1):439. doi: 10.1186/s13023-022-02588-z. PMID: 36528764; PMCID: PMC9758844.

19. Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2008 May 19;3:12. doi: 10.1186/1750-1172-3-12. PMID: 18489744; PMCID: PMC2459161.

20. Robinson C, Boyce AM, Estrada A, Kleiner DE, Mathew R, Stanton R, Frangoul H, Collins MT. Bone marrow failure and extramedullary hematopoiesis in McCune-Albright syndrome. *Osteoporos Int.* 2018 Jan;29(1):237-241. doi: 10.1007/s00198-017-4217-7. Epub 2017 Oct 25. PMID: 29071359; PMCID: PMC6983319.

