



Reporte de Caso

Acromegalia por macroadenoma hipofisario en paciente con síndrome de McCune-Albright. Reporte de caso y revisión de la literatura

Acromegaly due to pituitary macroadenoma in a patient with McCune-Albright syndrome. Case report and literature overview

Marcio Concepción-Zavaleta^{1,a}, Anthony Ramos-Yataco^{2,b}, Jeniffer Rios-Rojas^{3,b}, Luis Concepción-Urteaga^{4,c}, Carlos Alcalde-Loyola^{4,b}, Sofía Ildelfonso-Najarro^{5,a}, Wilson Gallardo-Rojas^{5,a}

DOI

<https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2022.152.1136>

RESUMEN

Introducción: El síndrome de McCune-Albright (SMA) es una enfermedad rara caracterizada por la triada: manchas cutáneas de color café con leche, displasia fibrosa poliostótica y pubertad precoz. Puede afectar a diversos ejes hormonales, entre ellos el de la hormona de crecimiento (GH), pudiendo asociarse a acromegalia. **Reporte de caso:** describimos el caso de una mujer de 44 años, con pubertad precoz periférica, hemorragia uterina anormal, crecimiento de manos y pies, prognatismo, prominencia frontal, manchas café con leche y tumoraciones pétreas en cara y antebrazos. **Resultados:** Apoyados con exámenes laboratoriales y de imágenes, se llegaron a los diagnósticos de acromegalia, hipogonadismo hipogonadotroico y síndrome de McCune-Albright. La paciente fue sometida a tratamiento quirúrgico con persistencia de enfermedad clínica y laboratorial. **Conclusión:** El diagnóstico y tratamiento oportunos de la acromegalia y sus complicaciones brindará un mejor pronóstico a los pacientes con SMA.

Palabras Clave: Acromegalia; Adenoma Hipofisario Secreto de Hormona de crecimiento; displasia fibrosa poliostótica (Fuente: DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Background: McCune-Albright syndrome (MAS) is a rare disease characterized by the triad: café-au-lait skin spots, polyostotic fibrous dysplasia, and precocious puberty. It can affect various hormonal axes, including growth hormone (GH), and may be associated with acromegaly. **Case report:** We describe the case of a 44-year-old woman with peripheral precocious puberty, abnormal uterine bleeding, growth of the hands and feet, prognathism, frontal prominence, café-au-lait spots, and stony tumors on the face and forearms. **Results:** Supported by laboratory and imaging tests, the diagnoses of acromegaly, hypogonadotropic hypogonadism and McCune-Albright syndrome were reached. The patient underwent surgical treatment with persistence of clinical and laboratory disease. **Conclusion:** Timely diagnosis and treatment of acromegaly and its complications will provide a better prognosis for patients with MAS

Keywords: Acromegaly; Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenoma; Fibrous Dysplasia, Polyostotic. (Source: DeCS-BIREME).

FILIACIÓN

1. Servicio de Endocrinología de la Clínica Stella Maris. Lima, Perú.
 2. Servicio de Medicina Interna del Hospital Ricardo Cruzado Rivarola. Ica, Perú.
 3. Escuela de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.
 4. Escuela de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo, Perú.
 5. Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Guillermo Almendra Irigoyen, EsSalud, Lima, Perú.
- a. Endocrinólogo.
b. Médico cirujano.
c. Médico internista.

ORCID

1. Marcio Concepción-Zavaleta / [0000-0001-9719-1875](https://orcid.org/0000-0001-9719-1875)
2. Anthony Ramos-Yataco / [0000-0001-6224-3372](https://orcid.org/0000-0001-6224-3372)
3. Jeniffer Rios-Rojas / [0000-0003-0122-560X](https://orcid.org/0000-0003-0122-560X)
4. Carlos Alcalde-Loyola / [0000-0001-8572-0549](https://orcid.org/0000-0001-8572-0549)
5. Sofía Ildelfonso-Najarro / [0000-0003-1952-2338](https://orcid.org/0000-0003-1952-2338)
6. Luis Concepción-Urteaga / [0000-0003-0462-3101](https://orcid.org/0000-0003-0462-3101)
7. Wilson Gallardo-Rojas / [0000-0002-4851-0371](https://orcid.org/0000-0002-4851-0371)

CORRESPONDENCIA

Carlos Alcalde-Loyola
Dirección: Avenida Federico Villarreal 688 - Urb. Razuri I Etapa, Trujillo, La Libertad
Teléfono: 984546746

EMAIL

alcaldecarlos94@gmail.com

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores niegan conflictos de interés.

FINANCIAMIENTO

Autofinanciamiento

CONTRIBUCIONES DE AUTORÍA

M.C.Z y S.I.N conceptualizaron y diseñaron la metodología del reporte de caso. L.C.U y C.A.L realizaron la búsqueda bibliográfica. J.R.R, A.R.Y y C.A.L analizaron los datos, redactaron el borrador inicial y la versión final. L.C.U gestionó el financiamiento y suministró los recursos para la investigación. W.G.R fue el médico tratante y contribuyó con la revisión final. M.C.Z y S.I.N asumen la responsabilidad por el artículo.

REVISIÓN DE PARES

Recibido: 17/11/2021
Aceptado: 20/05/2022

COMO CITAR

Alcalde-Loyola C, Ramos-Yataco A, Ildelfonso-Najarro S, Gallardo-Rojas W, Concepción-Urteaga L, Concepción-Zavaleta M, Rios-Rojas J. Acromegalia por macroadenoma hipofisario en paciente con síndrome de McCune-Albright. Reporte de caso y revisión de la literatura. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 30 de junio de 2022 [citado 26 de septiembre de 2022];15(2):273-6. DOI: [10.35434/rcmhnaaa.2022.152.1136](https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2022.152.1136)



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.
Versión Impresa: ISSN: 2225-5109
Versión Electrónica: ISSN: 2227-4731
Cross Ref. DOI: 10.35434/rcmhnaaa
OJS: <https://cmhnaaa.org.pe/ojs>

INTRODUCCION

El síndrome de McCune-Albright (SMA) es una enfermedad genética rara, cuya prevalencia se estima aproximadamente entre 1/100 000 a 1/1 000 000 casos a nivel global. Se caracteriza por la triada clínica de displasia fibrosa polioestótica (DFP), pubertad precoz y manchas café con leche⁽¹⁾.

La etiología molecular está asociada a la mutación post cigótica del gen GNAS que codifica la subunidad alfa de la proteína reguladora Gs. Esto conlleva a un aumento intracelular del adenosín monofosfato cíclico (AMPC) que resulta en el incremento de producción de melanina, estradiol, testosterona, tiroxina, hormona de crecimiento y cortisol. Generando cuadros como las manchas café con leche, pubertad precoz, acromegalia, hipertiroidismo y síndrome de Cushing^(1,2). Además de ello, el aumento de AMPC en los osteoblastos genera una diferenciación a células estromales, causando DFP⁽³⁾.

La expresión de estos posibles cuadros clínicos, depende del tejido en el cual se encuentra esta mutación. Entre ellos, la pubertad precoz es la endocrinopatía más frecuente en niñas con SMA. Las manchas café con leche frecuentemente son la manifestación más temprana de esta enfermedad⁽²⁾.

El diagnóstico generalmente es clínico. También se puede realizar pruebas genéticas para detectar la mutación del gen GNAS, pero dado el mosaicismo que se presenta en este cuadro, es probable la presencia de falsos negativos. Por otro lado, un resultado positivo contribuye poco al manejo clínico^(3,4).

A continuación, se describe el caso de una paciente con síndrome de McCune-Albright que desarrolló acromegalia debido a macroadenoma hipofisario productor de hormona de crecimiento (GH).

PRESENTACIÓN DE CASO

Paciente mujer de 44 años, con antecedente de pubertad precoz periférica, quien presentó menarquia a los 6 años de edad, refiere que, a los 12 años, notó aparición de tumoraciones pétreas en región naso genianas y antebrazo con crecimiento progresivo. A los 27 años, por presentar episodios de polimenorrea y menorragias persistentes que no remitieron al manejo médico, fue sometida a histerectomía y ooforectomía bilateral. A los 29 años paciente notó aumento de la talla del calzado y anillos, asociado a incremento progresivo del volumen de manos y pies. Se hospitalizó en el servicio para completar estudios diagnósticos y terapéuticos, debido a la sospecha clínica de acromegalia.

Al examen físico, la paciente presentaba las siguientes funciones vitales: presión arterial: 120/70 mm Hg, frecuencia cardiaca: 76 latidos por minuto, frecuencia respiratoria: 16 respiraciones por minuto y saturación de oxígeno: 94 % a la fracción de inspiración de oxígeno ambiente. Las medidas antropométricas fueron peso: 54 Kg, talla: 150 cm y circunferencia abdominal: 60 cm. Se

evidenció facies acromegálica, en regular estado de hidratación y nutrición, con presencia de manchas café con leche de 1cm por 1,5 cm con leche en antebrazo, abdomen, manos y pies, así como melanos labial inferior (Figura 1).

En el examen musculoesquelético, se encontró prominencia frontal, prognatismo, aumento de volumen y engrosamiento de manos y pies, así como tumoraciones pétreas en ambos antebrazos y en la región paranasal izquierda. Las maniobras de Tinel y Phalen fueron positivas.

Dentro de los exámenes de sangre, la paciente presentó alteración del test de supresión de GH con 75 g de glucosa en todas las mediciones (> 1 ng/ml), siendo los valores de GH basal: 42 ng/ml, a los 60 minutos: 30,7 ng/ml, a los 120 minutos: 32,6 ng/ml. El examen de survey óseo demostró la presencia lesiones expansivas múltiples tipo vidrio deslustrado de tipo benigno en todos los huesos del cuerpo compatible con displasia fibrosa polioestótica (Figura 2). La tomografía cerebral con contraste evidenció crecimiento del diploe en región parietal y temporal derecha. La tomografía de tórax con contraste mostró la presencia de imagen nodular de 5 mm en base de pulmón derecho (Figura 3). La resonancia magnética revela tumoración de adenohipófisis de crecimiento supraselar de 17x19x13 mm compatible con macroadenoma hipofisario, que no comprime el quiasma óptico (Figura 4). Con el resultado de estos exámenes, el diagnóstico de la paciente fue acromegalia por macroadenoma hipofisario, síndrome de McCune-Albright, síndrome del túnel carpiano e hipogonadismo hipogonadotropo. La paciente fue sometida a resección transfenoidal del macroadenoma, evidenciándose 7 meses posterior a la cirugía, la presencia de remanentes del adenoma hipofisario, asociado a un valor de factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) alto (482ng/ml), compatible con persistencia de la enfermedad, por lo que actualmente recibe, manejo médico con cabergolina 1.5 mg semanal y permanece siendo evaluada por el servicio de endocrinología de nuestro hospital.



Figura 1. A) Facies acromegálica: prominencia frontal, incremento de tejidos blandos, prognatismo. B) Flecha apuntando a Manchas de color café con leche a nivel del abdomen.

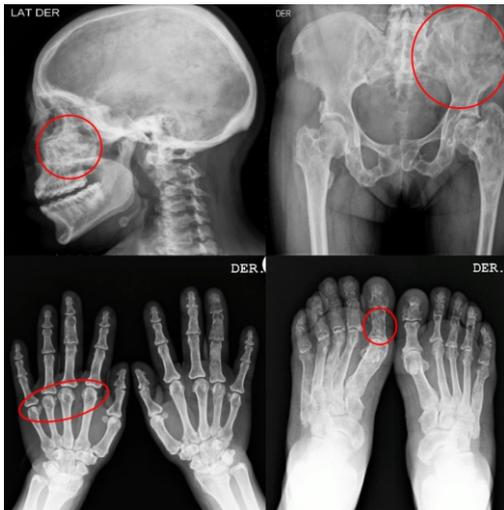


Figura 2.

Survey óseo: Displasia fibrosa poliostróica. Presencia de múltiples lesiones expansivas tipo “vidrio deslustrado” que no comprometen la región cortical, a nivel de cráneo, pelvis y extremidades.



Figura 3.

Tomografía axial computarizada de tórax. Flecha indica el nódulo de 5 mm en base de pulmón derecho.

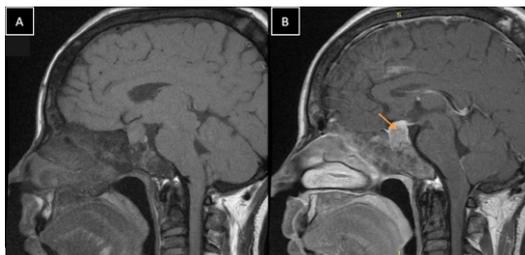


Figura 4.

Resonancia magnética nuclear de hipófisis, flecha indica el macroadenoma hipofisario. A. Sin contraste. B. Con contraste.

Tabla 1. Perfil hormonal solicitado previo al tratamiento quirúrgico.

| | Resultado | Valores normales |
|--------------------|-------------|------------------|
| TSH ultrasensible | 1,515 µU/mL | 0,4-4,0 µU/mL |
| T4 libre | 0,88 ng/dL | 0,9-1,7ng/dL |
| PTH | 56,36 pg/mL | 10-60 pg/mL |
| IGF-1 | 534 ng/mL | 90-360 ng/mL |
| GH basal | > 40 ng/mL | <5 ng/mL |
| LH | 2,82 mU/mL | 5-30 mU/mL |
| FSH | 3,73 mU/mL | 4-30 mU/mL |
| Estradiol | 76,2 pg/mL | 19-40 pg/mL |
| Protactina | 10,37 ng/mL | <25 ng/mL |
| Creatinina | 0,5 mg/dL | 0,6-1,2 mg/dL |
| Fosfatasa alcalina | 754 U/L | 25-100 U/L |

TSH: hormona estimulante de la tiroides. PTH: parathormona, IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1, GH: hormona de crecimiento, LH: hormona luteinizante, FSH: Hormona foliculo estimulante.

DISCUSIÓN

En el Perú no existen estudios sobre la prevalencia del SMA, ni reportes de casos previos de la asociación de acromegalia con el mismo. En el año 1999, Augusto et al. reportaron el caso de un adolescente norteamericano con pubertad precoz, manchas cafés con leche, DFP y gigantismo⁽⁵⁾. A la actualidad, el presente caso es el primer reporte de una mujer con SMA y acromegalia en el Perú.

EL SMA se encuentran asociado a endocrinopatías como pubertad precoz, enfermedad tiroidea, acromegalia y síndrome de Cushing^(1,2). Entre ellas, las más frecuente es la pubertad precoz periférica que forma parte de la triada clínica de esta patología⁽³⁾. Esto es producto de la activación autónoma de los ovarios generando así un incremento de los niveles de estradiol que conlleva a la clínica que presentó nuestra paciente, formación de quistes ováricos e inicio temprano de sangrado vaginal, asociado o no a desarrollo de mamas, crecimiento y maduración ósea⁽⁶⁾.

La segunda endocrinopatía más frecuente asociada al SMA es la enfermedad tiroidea⁽⁷⁾. Las características tiroideas en MAS incluyen heterogeneidad localizada o difusa, lesiones quísticas y/o nodulares, junto con anomalías funcionales. Si bien la patología es más a menudo difusa, rara vez se asocia con clínica compresiva. Las anomalías funcionales, que rara vez se observan en ausencia de cambios ecográficos, se caracterizan por una función autónoma, con un aumento en la conversión intratiroidea de T4 hacia T3. Aunque se ha descrito cáncer de tiroides en pacientes con SMA, la prevalencia de no parece ser alta⁽⁸⁾. La afección tiroidea no estuvo presente en la paciente.

Por otro lado, en el presente caso, se evidencian manifestaciones clínicas y laboratoriales de acromegalia. Esta enfermedad presenta una prevalencia aproximada del 20 a 30 % en el SMA^(2,6). Las manifestaciones clínicas presentes son crecimiento desproporcionado de pies y manos, deformidad facial, pérdida de la visión, audición u olfacción, intolerancia a la glucosa, pudiendo también presentarse compromiso cardíaco. En presencia de displasia fibrosa craneofacial, aumenta la morbilidad y está asociada a alta prevalencia de macrocefalia, pérdida de la audición y neuropatía óptica⁽⁹⁾.

La acromegalia usualmente se asocia DFP del cráneo, especialmente de huesos de la base del cráneo⁽¹⁰⁾. La DFP es el componente más común del SMA. La afectación ósea es más frecuente en huesos del cráneo, principalmente la base del cráneo y el esqueleto axial, pudiendo haber una afectación de la visión y audición, es por ello que se recomienda tamizaje al momento del diagnóstico y en el seguimiento⁽¹¹⁾. Las imágenes ayudan a evaluar la carga de enfermedad, siendo útil las radiografías, sin embargo, no ayudan a evaluar microfracturas o DFP incipiente, es por ello que la tomografía o resonancia magnética brindan una mejor evaluación del esqueleto óseo en lesiones incipientes⁽¹²⁾.

El exceso de hormona de crecimiento usualmente suele identificarse en el rango de edad de 3-64 años, con una edad media de 24,4, a diferencia de los pacientes con Acromegalia sin SMA. En nuestra paciente el diagnóstico de acromegalia fue tardío, lo cual puede ser frecuente debido a que las deformidades esqueléticas que ocurren como resultado de la displasia fibrosa en SMA pueden enmascarar los cambios craneofaciales y acrales que se observan en la acromegalia 10. El impacto clínico de este retraso es significativo en el crecimiento tumoral, ya que 2/3 de los pacientes en el momento del diagnóstico tienen un macroadenoma hipofisario; desarrollo de complicaciones irreversibles como artropatía y apnea del sueño; así como aumento de la mortalidad⁽¹³⁾. El diagnóstico confirmatorio se realiza por medio de los niveles de GH tras el test de supresión con glucosa, así como por los niveles elevados de IGF-1 según edad⁽¹⁴⁾.

Adicionalmente el hipogonadismo hipogonadotrópico evidenciable que presenta la paciente, el cual es frecuente en la acromegalia, se debe a la destrucción de las células secretoras de GnRH, propia del efecto compresivo del macroadenoma hipofisario⁽¹⁵⁾.

Existen varias modalidades del tratamiento de la acromegalia: quirúrgico, farmacológico (análogos de somatostatina, cabergolina y pegvisomant) y radioterapia⁽¹⁴⁾. La resección quirúrgica del adenoma hipofisario generalmente es la primera opción de tratamiento, sin embargo, se reporta que la tasa de curación es baja en comparación con pacientes con acromegalia sin SMA⁽¹⁶⁾. Adicionalmente la displasia fibrosa del hueso esfenoides, que no se observó en nuestra paciente, puede impedir un abordaje transesfenoidal exitoso de la silla turca. Por estas razones, la mayoría de los pacientes con SMA no suelen ser candidatos de cirugía hipofisaria⁽¹⁷⁾.

En el caso de la paciente, el tratamiento quirúrgico fue el tratamiento inicial, sin embargo, en el postoperatorio, al evidenciarse persistencia de la enfermedad, se optó por el manejo médico con agonistas dopaminérgicos, siendo el manejo médico del exceso de GH e IGF-1 de suma importancia para los pacientes con acromegalia asociada a SMA.

CONCLUSIÓN

El síndrome de McCune Albright es una enfermedad infrecuente, en el cual pueden verse comprometidos múltiples ejes endocrinos, entre ellos el eje de la hormona de

crecimiento, pudiendo asociarse a acromegalia. El diagnóstico y tratamiento oportuno de esta enfermedad y sus complicaciones asociadas permitirá un mejor pronóstico en los pacientes con SMA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3(1):1-12. doi:10.1186/1750-1172-3-12
- Boyce AM, Collins MT. Fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: A rare, mosaic disease of Gsactivation. *Endocr Rev.* 2020;41(2):345-370. doi:10.1210/edrv/bnz011
- Holbrook L, Brady R. McCune Albright Syndrome. *StatPearls.* doi:10.1002/oby.22856
- Spencer T, Pan KS, Collins MT, Boyce AM. The Clinical Spectrum of McCune-Albright Syndrome and Its Management. *Horm Res Paediatr.* 2020;92(6):347-356. doi:10.1159/000504802
- Poma A, Baganz M, Gutierrez G. Síndrome de McCune-Albright: Evaluación del Compromiso Craneofacial por Imágenes de Resonancia Magnética. *An Fac Med.* 1999;60(3):192-195.
- Tufano M, Ciofi D, Amendolea A, Stagi S. Auxological and Endocrinological Features in Children With McCune Albright Syndrome: A Review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11(August):8-11. doi:10.3389/fendo.2020.00522
- Cho EK, Kim J, Yang A, Ki CS, Lee JE, Cho SY, Jin DK. Clinical and endocrine characteristics and genetic analysis of Korean children with McCune-Albright syndrome: A retrospective cohort study. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):1-8. doi:10.1186/s13023-016-0496-x
- Congedo V, Celis F. Thyroid disease in patients with McCune-Albright syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2007;4:429-433. doi:10.1038/oby.2007.368
- Tessarís D, Boyce AM, Zacharin M, Matarazzo P, Lala R, De Sancris L, et al. Growth hormone—Insulin-like growth factor 1 axis hyperactivity on bone fibrous dysplasia in McCune-Albright Syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;89(1):56-64. doi:10.1111/cen.13722
- Salenave S, Boyce AM, Collins MT, Chanson P. Acromegaly and McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1955-1969. doi:10.1210/jc.2013-3826
- Leet AI, Chebli C, Kushner H, Chen CC, Kelly MH, Brillante BA, et al. Fracture incidence in polyostotic fibrous dysplasia and the McCune-Albright syndrome. *J Bone Miner Res.* 2004;19(4):571-577. doi:10.1359/JBMR.0301262
- Collins M, Boyce A, Riminucci M. Fibrous dysplasia. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.* ; 2006:839-847. doi:10.3171/spi.2005.2.4.0510
- Giustina A. Acromegalia: ridurre il ritardo della diagnosi. *Recent Prog Med.* 2016;107(8):450-451. doi:10.1200/JCO.2011.35.2385
- Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Hassan Murad M, Utz A, et al. Acromegaly: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):3933-3951. doi:10.1210/jc.2014-2700
- Katznelson L, Kleinberg D, Vance ML, Stavrou S, Pulaski KJ, Schoenfeld DA, et al. Hypogonadism in patients with acromegaly: Data from the multicentre acromegaly registry pilot study (Clinical Endocrinology 54 (183-188)). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;55(5):699. doi:10.1046/j.1365-2265.2001.01431.x
- Melmed S. Medical Progress: Acromegaly. *N Engl J Med.* 2006;355(24):2559-2573. doi:10.1177/1461444810365020.
- Vortmeyer AO, Gläscher S, Mehta GU, Abu-Asab MS, Smith JH, Zhuang Z, et al. Somatic GNAS mutation causes widespread and diffuse pituitary disease in acromegalic patients with McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2404-13.