

Caracterización clínica de pacientes chilenos con displasia fibrosa/síndrome de McCune-Albright

CATALINA JIMÉNEZ¹, PAULINA SCHNEIDER², RENE BAUDRAND^{3,4},
HERNÁN GARCÍA¹, ALEJANDRO MARTÍNEZ¹,
CAROLINA MENDOZA¹, FRANCISCA GROB¹,
CRISTIÁN SEILTGENS¹, PABLO FLORENZANO^{3,4}

Clinical features of Chilean patients with Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome

Background: Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome (FD/MAS) is characterized by a spectrum of manifestations that may include fibrous dysplasia of bone and multiple endocrinopathies. **Aim:** To describe the clinical spectrum, the study and follow-up of patients with FD/MAS cared at our institution. **Material and Methods:** Review of medical records of 12 pediatric and adult patients (11 women) who met the clinical and genetic diagnostic criteria for FD/MAS. **Results:** The patients' mean age at diagnosis was 4.9 ± 5.5 years. The most common initial clinical manifestation was peripheral precocious puberty (PPP) in 67% of patients and 75% had café-au-lait spots. Fibrous dysplasia was present in 75% of patients and the mean age at diagnosis was 7.9 ± 4.7 years. Ten patients had a bone scintigraphy, with an age at the first examination that varied between 2 and 38 years of age. The most frequent location of dysplasia was craniofacial and appendicular. No patient had a recorded history of cholestasis, hepatitis, or pancreatitis. In four patients, a genetic study was performed that was positive for the pathogenic variant of guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating (GNAS). **Conclusions:** These patients demonstrate the variable nature of the clinical presentation and study of FD/MAS. It is essential to increase the index of diagnostic suspicion and adherence to international recommendations.

(Rev Med Chile 2022; 150: 1275-1282)

Key words: Fibrous Dysplasia, Polyostotic; GTP-Binding Protein alpha Subunits; Puberty, Precocious.

La displasia fibrosa/síndrome de McCune-Albright (DF/SMA) (OMIM 174800) es una patología de causa genética y se define como la combinación de DF y una o más características extraesqueléticas, o la presencia de dos o más características extraesqueléticas, entre ellas alteraciones endocrinas^{1,2}. La DF/SMA tiene una prevalencia estimada en 1/100.000 a 1/1.000.000³ y es causada por una mutación somática activante de GNAS, sus variantes patogénicas más frecuentes son p.Arg201His y p.Arg201Cys⁴.

La prevalencia de la displasia fibrosa ósea (DF) es de 98%, pudiendo afectar la región craneofacial (CF), el esqueleto apendicular, axial, o ambos. Clínicamente, se puede manifestar por fracturas, deformidades y dolores óseos⁵. Estos pacientes pueden cursar, además, con un exceso en la producción de factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23), proporcional a la gravedad y magnitud del compromiso esquelético^{5,6}.

Endocrinopatías como pubertad precoz periférica (PPP), resultado de quistes ováricos recurren-

¹Unidad de Endocrinología, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

²Unidad de Endocrinología Infantil, Hospital Herminda Martín de Chillán. Chillán, Chile.

³Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

⁴Centro de Investigación Traslacional en Endocrinología. CETREN-UC, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Financiamiento: Fondecyt 1190419 y Anillo ACT210039.

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Recibido el 21 de mayo de 2022, aceptado el 27 de julio de 2022.

Correspondencia a:
Dr. Pablo Florenzano V.
Departamento de Endocrinología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Diagonal Paraguay 362, Cuarto piso. Santiago, Chile. pflorenz@uc.cl

tes productores de estrógenos, afectan a 50% de las mujeres⁵ y puede producir telarquia, sangrado vaginal y avance de la edad ósea con compromiso de la talla final⁷. Otras afecciones endocrinas son hipertiroidismo⁸, exceso de hormona de crecimiento (GH)⁹ e hipercortisolismo¹⁰.

El objetivo de este trabajo es describir el espectro clínico, el estudio radiológico y genético y seguimiento de pacientes con DF/SMA controlados en un centro académico.

Material y Método

Se realizó un estudio retrospectivo en el que se recopilaron los datos clínicos de pacientes con diagnóstico de DF/SMA en control en la Red de Salud UC/Christus de la Pontificia Universidad Católica de Chile entre los años 2014 y 2021, a través de la revisión de su ficha clínica.

Los pacientes debían cumplir con los criterios diagnóstico recomendados tipo a o b para DF/SMA⁷.

a) Presentar dos o más características clínicas típicas: Máculas cutáneas color café con leche de bordes dentados e irregulares, respetando

línea media, DF, PPP, lesiones testiculares (hiperplasia de células de Leydig y/o Sertoli), enfermedad tiroidea (lesiones tiroideas sólidas o sólido - quísticas o hipertiroidismo), exceso de hormona de crecimiento, pérdida de fosfato urinario mediada por FGF23 o hipercortisolismo neonatal.

b) Displasia fibrosa monostótica con identificación de una variante patogénica activante somática de GNAS.

El protocolo fue aprobado por el Comité Ético Científico de Ciencias de la Salud UC, Pontificia Universidad Católica de Chile (ID: 210927001).

Resultados

Se identificaron 12 pacientes con diagnóstico de DF/SMA, 11 mujeres (92%), edad promedio de diagnóstico 4,9 años (5,5 DE) con una mediana de tiempo entre la primera manifestación y el diagnóstico de 0,2 años (rango: 0 - 5,6 años). Al momento de la revisión, la edad al último control médico era de 18 años (10,3 DE) (Tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas de pacientes DF/SMA

Pa- ciente	Sexo	Edad diagnóstica (años)	Edad actual (años)	Primera mani- festación	Manchas café con leche	FD	Otra mani- festación	Tejido de estudio genético	Resultado estudio genético	Variante detectada
#1	F	0,8	5,8	PPP	Si	Si	No	No	--	--
#2	F	4,7	12,1	Hipertiroidismo	Si	Si	PPP ^a	Si, Tiroides	Positivo ^b	p.Arg201His
#3	F	7	24,8	PPP ^a	No	No	No	Si, Leucocitos	Positivo	p.Arg201His
#4	F	9	14,6	PPP	No	Si	No	No	--	--
#5	F	1,3	18,8	PPP ^a	Si	No	No	Si, Leucocitos	Positivo	NE
#6	M	1	5,5	FD ^c	Si	Si	Hipertiroidismo	No	--	--
#7	F	1	39,3	PPP ^a	Si	Si	No	No	--	--
#8	F	18	19,2	FD	Si	Si	No	No	--	--
#9	F	3	25,8	PPP	Si	NE	Tumor de la Teca Nódulo tiroideo	Si, Leucocitos	Positivo	p.Arg201His
#10	F	11,2	14,4	FD	Si	Si	No	No	--	--
#11	F	1	7,4	PPP ^a	No	Si	No	No	--	--
#12	F	0,3	28,8	PPP ^a	Si	Si	No	No	--	--

F Femenino, M Masculino, PPP pubertad precoz periférica, DF Displasia fibrosa, NE No especificado. ^aEvolución con pubertad precoz central secundaria. ^bEstudio en leucocitos: negativo. ^cHallazgo en tomografía de cavidades paranasales.

La manifestación clínica más frecuente que llevó al diagnóstico de DF/SMA fue la PPP (67%). En 5 (63%) se contaba con el registro del primer signo clínico que fue telarquía y sangrado genital en 4 y 1 de ellas, respectivamente. Nueve pacientes de esta serie (75%) presentaron PPP, cuya edad al diagnóstico fue 2,2 años (1,9 DE). De ellas, cinco recibieron tratamiento farmacológico: letrozol (56%) (#1, #2, #11), tamoxifeno (22%) (#5, #11) y testolactona (11%) (#12), todas estas pacientes evolucionaron con pubertad precoz central, excepto #1.

La DF fue la primera manifestación de DF/SMA en el 25% de la serie. Dos pacientes (#10,

#8) por estudio radiográfico posterior a una fractura y otro (#6) como hallazgo en estudio tomográfico por motivo no especificado. En 9 pacientes (75%) de la serie se diagnosticaron lesiones óseas tipo DF a la edad de 7,9 años (4,7 DE), uno de ellos monostótica y el resto polioestótica (Tabla 2). Diez pacientes contaban con cintigrama óseo, el que fue realizado por primera vez a la edad de 10,1 años (rango: 2 - 38). El 78%, 78% y 56% presentaron compromiso CF, apendicular y axial, respectivamente. Las localizaciones CF más frecuentes fueron los huesos esfenoides (71%), temporal (57%) y maxilar

Tabla 2. Características clínicas de la displasia fibrosa ósea en los pacientes DF/SMA

Paciente	Edad diagnóstica (años)	Monostótica o polioestótica	Localización	Dolor	Compromiso funcional	Fractura	Uso de bifosfonatos
#1	3,8	Polioestótica ^a	CF, apendicular, axial	No	No	Si	No
#2	4,8	Polioestótica ^b	CF, axial	No	No	No	No
#4	9	Polioestótica	CF, apendicular	Si	No	No	No
#6	1	Polioestótica	CF, apendicular, axial	NE	No	Si	No
#7	12	Polioestótica	CF, apendicular	Si	Claudicación	Si	Si ^c
#8	15	Polioestótica	Apendicular	Si	Claudicación	Si	No ^d
#10	11,2	Monostótica	CF	NE	No	No	No
#11	6,3	Polioestótica	Apendicular, axial	NE	No	No	No
#12	NE	Polioestótica	CF, apendicular, axial	Si	No	Si	No

CF Cráneo facial, NE No especificado. ^aCintigrafía ósea a los 2 años normal. ^bSe realizó un segundo cintigrama a los 11 años en el que evidencia mayor extensión de el compromiso esquelético CF conocido, además de nuevas lesiones CF y costales. ^cÁcido alendronico y ácido zoledrónico. ^dCon plan de iniciar ácido zoledrónico.

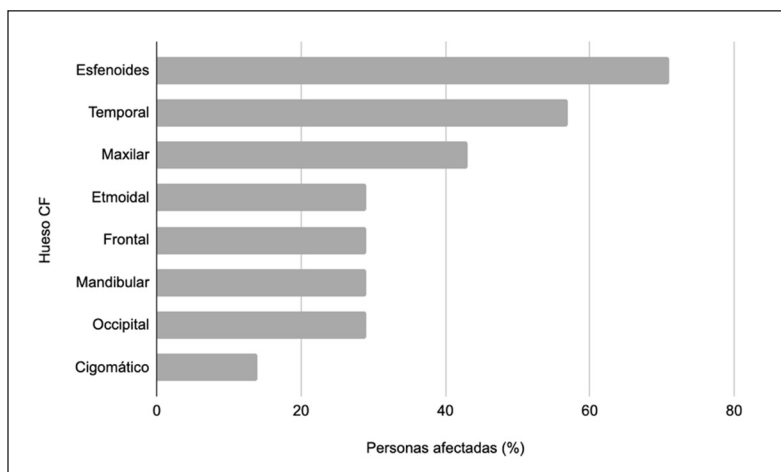


Figura 1. Sitios afectado en la DF CF.

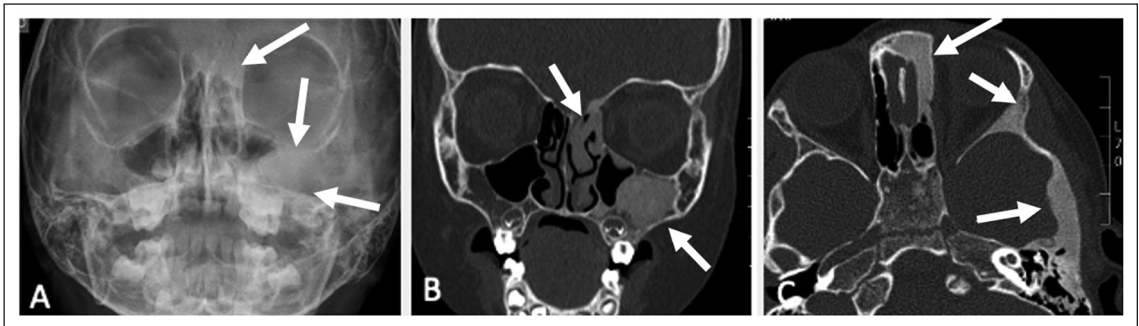


Figura 2. Imágenes paciente # 1. **A:** Radiografía cráneo, lesiones esclerótica en seno maxilar y esfenoides izq. **B,C:** TC cráneo, focos de FD en etmoidal, maxilar, ala mayor del esfenoides y hueso temporal izquierdos.

(43%) (Figuras 1 y 2), y ninguno de ellos presentó déficit auditivo ni oftalmológico. Los sitios de ubicación apendiculares más frecuentes fueron fémur (100%), tibia (100%), peroné (43%) y húmero (43%) (Figura 3). Ningún paciente con DF ha evolucionado con hipofosfatemia. El 44% ha presentado dolor relacionado con la DF, uno recibió bisfosfonatos (alendronato y zoledronato), con lo cual no mejoró el dolor. Cinco de siete pacientes con compromiso apendicular (#1, #6, #7, #8, #12) presentaron fracturas de extremidades asociado a traumatismos de mínima energía. Las pacientes #7 y #8 requirieron resolución quirúrgica, clavo endomedular y prótesis de cadera, respectivamente.

Nueve pacientes (75%) presentaron manchas café con leche.

Tres pacientes presentaron alteraciones tiroideas. Dos de ellos hipertiroidismo diagnosticado a la edad de 2,2 años (0,8 DE), en el paciente #2 fue la primera manifestación de DF/SMA. Ambos pacientes recibieron tratamiento con tiamazol, sin resolución definitiva del cuadro. Posteriormente, la paciente #2 se sometió a tiroidectomía y el paciente #7 se encontraba a la espera de cirugía. Si bien la paciente #9 se encontraba eutiroidea, en el estudio ecográfico se pesquisó un nódulo tiroideo con alto riesgo de malignidad ecográfica: nódulo sólido, hipocogénico, parcialmente definido con focos hiperecogénicos (Figura 4), pendiente biopsia.

A pesar de realizar tamizaje anual con velocidad de crecimiento en niños y concentraciones de IGF1, ningún paciente ha presentado exceso de GH.

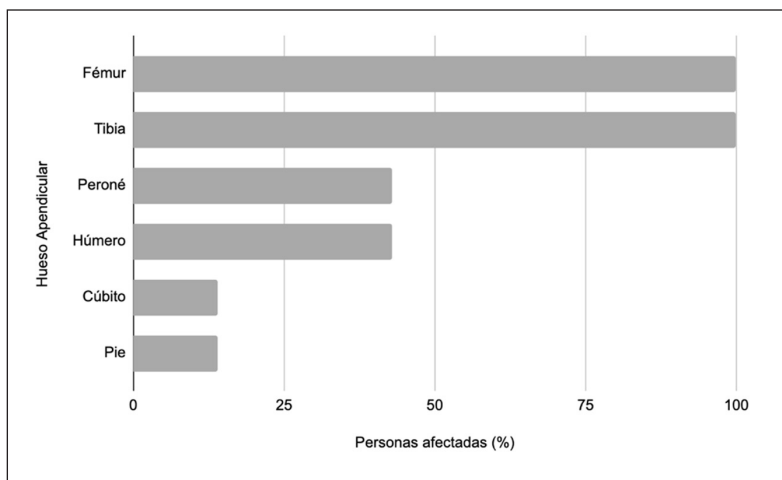


Figura 3. Sitios afectados en la DF apendicular.

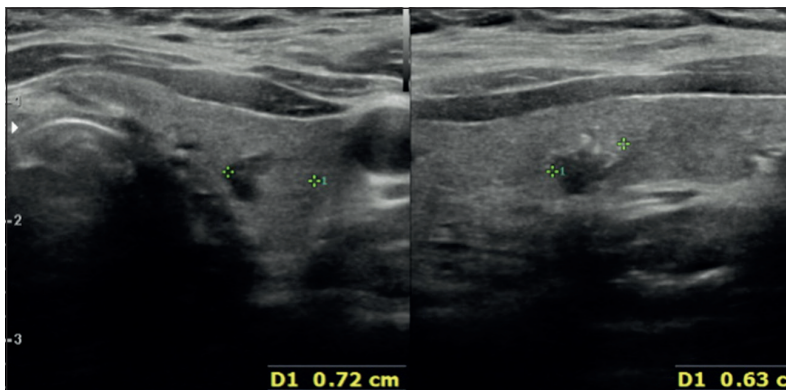


Figura 4. Ecografía tiroidea, paciente #9: nódulos tiroideos de alto riesgo de malignidad ecográfica, nódulo sólido, hipocogénico, parcialmente definido con focos hiperecogénicos.

Respecto a otras manifestaciones extraesqueléticas poco frecuentes, como alteraciones hepáticas, pancreáticas y gastrointestinales, es importante mencionar que solo un paciente contaba con evaluación imagenológica dirigida con resonancia magnética abdominal y endoscopia digestiva (#4) y otro solo endoscopia digestiva (#12) como seguimiento de DF/SMA que resultaron sin alteraciones. Ninguno presentaba historia consignada en la ficha de colestasia, hepatitis, pancreatitis ni pólipos gastrointestinales.

En 4 pacientes se realizó estudio genético con PCR alelo específica (cuatro en leucocitos en sangre periférica, 1 en tejido tiroideo en que previamente una muestra de leucocitos no había reportado una variante patogénica) que mostró una variante patogénica en GNAS (p.Arg201His en 3 de ellos, en el otro no se especificó).

Discusión

En la presente serie de casos revisamos las características clínicas de 12 pacientes controlados en un centro académico nacional. Esta serie refleja que se debe tener una alta sospecha diagnóstica de DF/SMA, teniendo presente la variabilidad en la presentación clínica, y que, además, existe heterogeneidad en el seguimiento de las condiciones asociadas.

Destaca el bajo porcentaje de hombres en este grupo, muy dispar a lo descrito en la casuística del *National Institutes of Health* de los Estados Unidos de Norteamérica, publicada en 2010, donde 41% de los pacientes eran de sexo masculino⁵, lo que

sugiere una menor sospecha diagnóstica en esta población, probablemente debido a que en este grupo la PPP es poco frecuente, y es esta la que generalmente orienta al diagnóstico etiológico.

Las manifestaciones clínicas principales fueron la PPP (75%), DF (75%) y las manchas café con leche (75%). Estas son las tres características más frecuentes descritas en la literatura y conforman la tríada clásica de esta patología¹¹.

La PPP es una de las características definitorias de este síndrome con variabilidad en su historia natural, presentación en los primeros meses de edad a 6 - 7 años. Estuvo presente en el 82% de las mujeres de la serie, sexo en que es más frecuente esta manifestación⁵. Generalmente, es el primer signo clínico⁵, como ocurrió en esta descripción de casos.

El tratamiento de la PPP tiene como objetivo disminuir el avance de la edad ósea, prevenir la aparición de pubertad precoz central y evitar un deterioro de la talla adulta⁷. Dentro de los medicamentos de primera línea se encuentra el letrozol, que ha demostrado efectos beneficiosos en detener el avance de la maduración ósea y mejorar la estatura final¹². Tres pacientes recibieron este fármaco, dos de ellas evolucionaron con pubertad precoz de origen central. Lamentablemente, no contamos con los antecedentes de evolución de edad ósea ni estatura final.

Los quistes ováricos autónomos pueden confundirse con tumores, y es así como un número no despreciable de pacientes con diagnóstico de DF/MAS son sometidas a salpingooforectomía con informe patológico posterior de quistes benignos¹³. En nuestra serie, una paciente fue so-

metida a intervención quirúrgica con diagnóstico histológico de tecoma.

La mayoría de los quistes ováricos pueden seguirse de manera segura con ecografías seriadas, porque generalmente disminuirán de tamaño o se resolverán¹⁴.

La DF está descrita hasta en 98% de los pacientes con DF/SMA⁶, en nuestra casuística más de dos tercios de los pacientes son portadores de compromiso esquelético, predominando la forma poliostótica. En nuestra serie, la mayoría presentó compromiso CF y apendicular, similar a lo descrito internacionalmente¹⁵. Respecto a la afectación CF, es el compromiso maxilar el más constante¹⁶, en nuestra descripción fue el tercero en frecuencia, pero se debe considerar el bajo número de pacientes.

Ninguno de nuestros pacientes, pese a presentar compromiso de la base de cráneo, ha presentado deterioro auditivo ni oftalmológico clínico, pero es relevante considerar que pueden presentar complicaciones e incluso con desenlace fatal, como queda representado en el reporte de caso de un hombre de 30 años portador de DF/SMA con compromiso CF, quien falleció debido a una hemorragia subaracnoidea secundaria a un aneurisma de la arteria meníngea debido al compromiso esquelético¹⁷. Es importante hacer énfasis en que las cirugías profilácticas basadas en signos de compresión imagenológica sin deterioro clínico no están recomendadas⁷. Las cirugías de descompresión del nervio óptico en pacientes asintomáticos se asocian con deterioro visual (RR 4,89; IC 95%: 2,26 a 10,59)¹⁸.

En la DF con compromiso apendicular existe mayor compromiso de extremidades inferiores¹⁵, concordante con nuestra serie.

El cintigrama óseo corporal total se recomienda realizar en los pacientes con diagnóstico de DF/SMA asintomáticos a los 5 años, donde la mayoría de las lesiones clínicamente significativas serán evidentes, evitando los falsos negativos⁷. En nuestros pacientes destaca la variabilidad de edad a la que se realizó este estudio por primera vez, entre los 2 y los 38 años. Destaca la paciente #1 que contaba con cintigrama normal a la edad de dos años, pero a los 3,8 años recibe el diagnóstico de DF con estudio radiológico por asimetría facial. La paciente #2 repite el estudio cintigráfico a los 11 años, evidenciándose mayor extensión de las lesiones. Esto es concordante con lo descrito en la

literatura, ya que las lesiones pueden progresar. Se describe que el 50% de las lesiones óseas totales serán detectadas a los 5,7 años y el 90% a los 15 años, pero destaca la localización CF en la que un 90% del compromiso estará establecido a los 3,4 años¹⁹.

El dolor en la DF es significativamente más frecuente en adultos (81%) que en población pediátrica (49%)¹⁵. En nuestra serie, 4 pacientes (44,4%), 3 adultos y un niño, lo presentaron. El paciente #7 usó alendronato y ácido zoledrónico para su manejo sin respuesta. Estudios observacionales han demostrado una disminución del dolor con el uso de bifosfonatos, sin embargo, estos no fueron controlados ni utilizaron escalas validadas para evaluación del dolor²⁰. En un ensayo de dos años, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en el que se usó alendronato, no se observó una disminución significativa del dolor posterior a su uso²¹. Adicionalmente, los bifosfonatos no modifican la progresión natural de la enfermedad en términos de detención de su progresión o disminución de las lesiones²².

En DF/SMA existe una alteración en el procesamiento de FGF23, aumentando sus niveles séricos de manera proporcional al aumento de compromiso óseo, relacionándose la hipofosfate-mia e hiperfosfatúria con la carga esquelética de la enfermedad^{5,6}. En nuestra serie, ningún paciente presentó bajas concentraciones plasmáticas de fósforo, pero las pérdidas renales de fósforo no fueron consignadas.

Casi un tercio de los pacientes con DF/SMA presentan hipertiroidismo. El compromiso tiroideo es la segunda endocrinopatía más frecuente y muchas veces puede permanecer clínicamente silente^{5,8}. En nuestra serie, 3/12 pacientes presentaban alguna alteración tiroidea: hipertiroidismo y nódulo tiroideo. Respecto al tratamiento, se describe en la literatura una buena respuesta del hipertiroidismo a tiamidas, pero suele ser la cirugía el tratamiento definitivo⁵, como ocurrió en el paciente #2 y como está planificado en el paciente #6. En un número seleccionado de pacientes con diagnóstico histológico de DF/SMA se ha reportado una mayor incidencia de cáncer de tiroides²³, por lo que hasta que esta data no se confirme se recomienda evitar el uso de I131.

En los pacientes DF/SMA destaca la presencia de tumores en los que se ha comprobado la variante patogénica en GNAS (tiroides, mama, hueso y

testículo)⁵. Respecto a este punto, la paciente #9 presentó un tumor de la teca, pero sin estudio de GNAS y actualmente se encuentra en estudio por sospecha de malignidad en un nódulo tiroideo.

Se describen hallazgos poco comunes en los pacientes con DF/SMA, como alteraciones gastrointestinales (hepatitis, adenomas hepáticos, pancreatitis, neoplasias mucinosas papilares intraductales, reflujo y pólipos gastrointestinales)^{7,24,25}. En nuestra serie no encontramos este tipo de complicaciones, pero cabe mencionar que en la mayoría de los pacientes no se especificaba el seguimiento gastroenterológico buscando de manera activa morbilidad relacionada. Se recomienda realizar estudio de imágenes en pacientes asintomáticos desde el punto de vista gastrointestinal^{24,25}.

Todos los pacientes presentaban, al menos, dos de los hallazgos característicos de DF/SMA, lo que es suficiente para realizar el diagnóstico⁶. La etiología de este síndrome radica en una mutación somática activante en GNAS, y es importante mencionar que, si bien el estudio en leucocitos periféricos es el de mayor disponibilidad, su porcentaje de positividad disminuye proporcionalmente con el menor número de signos clínicos de DF/SMA. El 48% de los pacientes tendrá un estudio molecular positivo en este tejido si presentan la tríada clásica²⁶. Una serie nacional, publicada en 2001, describe una variante patogénica en leucocitos en 71% de las pacientes con dos o más signos clínicos de DF/SMA²⁷. En nuestra serie, 33,3% tenía estudio genético y en todos resultó positivo, destacando el paciente #2 que presentaba estudio en leucocitos con resultado negativo. Debido al origen postcigótico de la enfermedad, un mismo individuo presentará líneas celulares normales y otras con la variante patogénica¹¹. El estudio molecular no es requisito para realizar el diagnóstico⁷, en nuestra serie el diagnóstico fue posible solo con las características clínicas.

Dentro de las limitaciones de este artículo destaca el número de pacientes descritos y que la información se obtuvo a través de revisión de ficha clínica, obteniendo algunos datos incompletos o sin especificaciones que permitan una descripción más detallada. Por ejemplo, dosis y duración de tratamientos relacionados con la PPP, el hipertiroidismo y el dolor. En relación a la DF CF, no hay especificaciones respecto al tipo de evaluación funcional auditiva ni oftalmológica.

Esta serie nacional evidencia la baja sospecha

diagnóstica en la población masculina, lo variable de la presentación clínica, la heterogeneidad en el estudio y seguimiento de DF/SMA. Resulta fundamental aumentar el índice de sospecha diagnóstica y la adherencia a recomendaciones internacionales de estudio de las manifestaciones asociadas.

Es una patología infrecuente, multisistémica y que presenta asociaciones recientemente descritas, por lo que para su tratamiento requiere de la interacción de múltiples especialistas en centros de referencia.

Referencias

- 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 5 cases. *N Engl J Med.* 1937; 216: 727-46.
- Javaid MK, Boyce A, Appelman-Dijkstra N, Ong J, Defabianis P, Offiah A. Best practice management guidelines for fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: a consensus statement from the FD/MAS international consortium. *Orphanet J Rare Dis.* 2019; 14 (1): 139. Erratum in: *Orphanet J Rare Dis.* 2019; 14 (1): 267.
- Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 12.
- Lee S Weinstein. Gs_ Mutations in Fibrous Dysplasia and McCune-Albright Syndrome. *J Bone Miner Res.* 2007; 21: P120-P124.
- Collins MT, Singer FR, Eugster E. McCune-Albright syndrome and the extraskeletal manifestations of fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7 Suppl 1 (Suppl 1): S4.
- Riminucci M, Collins MT, Fedarko NS, Cherman N, Corsi A, White KE, et al. FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting. *J Clin Invest.* 2003; 112 (5): 683-92.
- Boyce AM, Florenzano P, de Castro LF, Collins MT. Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome. 2015 Feb 26 [Updated 2019 Jun 27]. *GeneReviews*[®] [Internet]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK274564/>. [Consultado el 8 de septiembre de 2021].
- Tessarís D, Corrias A, Matarazzo P, De Sanctis L, Wasniewska M, Messina MF, et al. Thyroid abnormalities in children and adolescents with McCune-Albright syndrome. *Horm Res Paediatr* 2012; 78 (3): 151-7.
- Akintoye SO, Chebli C, Booher S, Feuillan P, Kushner H, Leroith D, et al. Characterization of gsp-mediated

- growth hormone excess in the context of McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87 (11): 5104-12.
10. Brown RJ, Kelly MH, Collins MT. Cushing syndrome in the McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95 (4): 1508-15.
 11. Boyce AM, Collins MT. Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome: A Rare, Mosaic Disease of G s Activation. *Endocr Rev.* 2020; 41 (2): 345-70.
 12. Estrada A, Boyce AM, Brillante BA, Guthrie LC, Gafni RI, Collins MT. Long-term outcomes of letrozole treatment for precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2016; 175 (5): 477-83.
 13. Nabhan ZM, West KW, Eugster EA. Oophorectomy in McCune-Albright syndrome: a case of mistaken identity. *J Pediatr Surg.* 2007; 42 (9): 1578-83.
 14. Warner BW, Kuhn JC, Barr LL. Conservative management of large ovarian cysts in children: the value of serial pelvic ultrasonography. *Surgery.* 1992; 112 (4): 749-55.
 15. Kelly MH, Brillante B, Collins MT. Pain in fibrous dysplasia of bone: age-related changes and the anatomical distribution of skeletal lesions. *Osteoporos Int.* 2008; 19 (1): 57-63.
 16. Yang L, Wu H, Lu J, Teng L. Prevalence of Different Forms and Involved Bones of Craniofacial Fibrous Dysplasia. *J Craniofac Surg* 2017; 28 (1): 21-5.
 17. Grob F, Clark J, Zacharin M. Severe Fibrous Dysplasia in McCune-Albright Syndrome: A Need for Continuous Surveillance. *Horm Res Paediatr.* 2020; 93 (6): 402-8.
 18. Amit M, Collins MT, FitzGibbon EJ, Butman JA, Fliss DM, Gil Z. Surgery versus watchful waiting in patients with craniofacial fibrous dysplasia--a metaanalysis. *PLoS One* 2011; 6 (9): e25179.
 19. Hart ES, Kelly MH, Brillante B, Chen CC, Ziran N, Lee JS, et al. Onset, progression, and plateau of skeletal lesions in fibrous dysplasia and the relationship to functional outcome. *J Bone Miner Res.* 2007; 22 (9): 1468-74.
 20. Rotman M, Hamdy NAT, Appelman-Dijkstra NM. Clinical and translational pharmacological aspects of the management of fibrous dysplasia of bone. *Br J Clin Pharmacol.* 2019; 85 (6): 1169-79.
 21. 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99 (11): 4133-40.
 22. 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. *J Bone Miner Res.* 2019; 34 (4): 653-60.
 23. Hagelstein-Rotman M, Meier ME, Majoor BCJ, Cleven AHG, Dijkstra PDS, Hamdy NAT, et al. Increased Prevalence of Malignancies in Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome (FD/MAS): Data from a National Referral Center and the Dutch National Pathology Registry (PALGA). *Calcif Tissue Int.* 2021; 108 (3): 346-53.
 24. Grob F, Zacharin M. McCune Albright Syndrome: Gastrointestinal Polyps and Platelet Dysfunction over 12 Years. *Horm Res Paediatr.* 2020; 93 (1): 40-5.
 25. Wood LD, Noë M, Hackeng W, Brosens LA, Bhaijee F, Debeljak M, et al. Patients with McCune-Albright syndrome have a wide spectrum of abnormalities in the gastrointestinal tract and pancreas. *Virchows Arch.* 2017; 470 (4): 391-400.
 26. Lumbroso S, Paris F, Sultan C. European Collaborative Study. Activating Gsalpha mutations: analysis of 113 patients with signs of McCune-Albright syndrome--a European Collaborative Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89 (5): 2107-13.
 27. Román RR, Johnson PMC, Codner DE, Cattani OA, García BH, Mericq GV, et al. Estudio clínico-molecular de pacientes chilenas con síndrome de McCune-Albright. *Rev Med Chile [Internet].* 2001 Dic [citado 2021 Nov 07]; 129 (12): 1365-72. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872001001200001&lng=es.