

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
HOSPITAL DE CLÍNICAS
ESPECIALIZAÇÃO EM ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA

RAFAELLA FERREIRA SASSE PASCELE

**SÍNDROME DE MCCUNE-ALBRIGHT: PERFIL CLÍNICO E LABORATORIAL DOS
PACIENTES ATENDIDOS NA UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA DO
COMPLEXO HOSPITAL DE CLÍNICAS-UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

CURITIBA

2019

RAFAELLA FERREIRA SASSE PASCELE

**SÍNDROME DE MCCUNE-ALBRIGHT: PERFIL CLÍNICO E LABORATORIAL DOS
PACIENTES ATENDIDOS NA UNIDADE DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA DO
COMPLEXO HOSPITAL DE CLÍNICAS-UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Especialização
em Endocrinologia Pediátrica, Setor de
Ciências da Saúde, do Hospital de
Clínicas de Curitiba, da Universidade
Federal do Paraná, como requisito parcial
para graduação.

Orientador: Prof. Dra. Julienne Angela Ramires De Carvalho

CURITIBA

2019

SUMÁRIO

1. Introdução	página 4
2. Revisão da Literatura	página 4
2.1 Genética	página 4
2.2 Diagnóstico	página 5
2.3 Displasia Fibrosa	página 6
2.4 Displasia Cutânea – Manchas Café com Leite	página 7
2.5 Endocrinopatias Hiperfuncionantes	página 8
2.5.1 Puberdade Precoce	página 8
2.5.2 Síndrome de Cushing	página 10
2.5.3 Acromegalia	página 11
2.5.4 Hipertireoidismo	página 11
3. Pacientes e Método	página 11
4. Resultados	página 12
5. Discussão	página 24
6. Conclusão	página 28
Referências Bibliográficas	página 29

RESUMO

A Síndrome de McCune-Albright é uma doença genética rara causada por uma mutação ativadora da subunidade alfa da proteína G que cursa com um amplo espectro clínico que inclui displasia fibrótica poliostótica, manchas cutâneas café-com-leite e endocrinopatias hiperfuncionantes.¹ Devido a sua natureza em mosaico qualquer célula, tecido e órgão em qualquer local do corpo podem ser afetados com intensidade variável.¹ O objetivo deste trabalho foi fazer uma revisão da literatura, traçar o perfil fenotípico e avaliar a evolução dos pacientes com SMA atendidos na Unidade de Endocrinologia Pediátrica (UEP) do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR), através de um estudo retrospectivo, com coleta de dados a partir da revisão de prontuários. A metodologia utilizada para revisão de literatura consistiu em busca nas bases de dados PubMed utilizaram-se os seguintes descritores: *McCune-Albright syndrome; peripheral precocious puberty; skin dysplasia; bone dysplasia; ketoconazole*. Relatamos as características clínicas e evolução a longo prazo de 16 pacientes com síndrome de McCune-Albright. Os principais sinais clínicos encontrados foram: displasia óssea em 87,5% (n=14); manchas café com leite em 87,5% (n=14) e a puberdade precoce em 93,75% das pacientes (n=15). Entre as outras endocrinopatias hiperfuncionantes, o hipercortisolismo e o hipertireoidismo foram observados em duas pacientes (12,5%). A tríade clássica estava presente em 81,25% (n=13) dos casos. O uso do cetoconazol mostrou benefícios no tratamento da puberdade precoce periférica principalmente ao controlar o avanço da idade óssea. Em geral, o prognóstico a longo prazo parece ser bom na maioria dos casos. As pacientes com maior comprometimento da qualidade de vida são os que apresentam maior grau de displasia óssea.

Palavras-chave: Síndrome de McCune-Albright, displasia óssea, manchas café-com-leite, puberdade precoce periférica.

1.Introdução

Descrita pela primeira vez em 1936 por Donovan J. McCune e em 1937 por Fuller Albright, a Síndrome de McCune-Albright (SMA) é uma doença rara causada por mutações somáticas ativadoras da proteína G^{1,2}. Originalmente, a síndrome foi descrita pela tríade clássica: displasia fibrótica poliostótica, manchas cutâneas café-com-leite e puberdade precoce independente de gonadotrofinas, ou puberdade precoce periférica (PPP)¹. Atualmente sabe-se que a síndrome inclui outras alterações não-endócrinas e diversas endocrinopatias hiperfuncionantes, como hipertireoidismo, hipersecreção de hormônio do crescimento (GH), raquitismo por perda renal de fosfato e Síndrome de Cushing.^{2,5} Formas atípicas ou incompletas da doença também têm sido relatadas, com apenas um ou dois sintomas clássicos presentes e com diagnóstico confirmado por análise molecular.^{6,7}

Este trabalho tem por objetivo fazer uma revisão da literatura, traçar o perfil fenotípico e avaliar a evolução dos pacientes com SMA atendidos na Unidade de Endocrinologia Pediátrica (UEP) do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR).

2.Revisão da Literatura

2.1 Genética

A mutação encontrada na SMA ocorre no gene *GNAS*, localizado no braço longo do cromossomo 20, na posição 13.3 (20q13.3). Este gene é responsável pela produção de múltiplas proteínas, incluindo a subunidade alfa da proteína G estimuladora (G_{α}).⁸⁻¹² Em sua forma basal, a G_{α} encontra-se ligada a uma molécula de guanosina difosfato (GDP) formando um complexo heterotrimérico com as subunidades beta e gama da proteína G.⁸⁻¹² A ativação do receptor por um ligante induz uma troca entre a molécula de GDP por uma molécula de guanosina trifosfato (GTP), conduzindo à dissociação da subunidade G_{α} do complexo formado entre as subunidades beta e gama da proteína G estimuladora ($G_{\beta\gamma}$)⁸⁻¹². A G_{α} ligada ao GTP é capaz de estimular diferentes efetores dependendo do contexto celular. O efector mais investigado é a adenilato ciclase, responsável pela catalização do trifosfato de

adenosina (ATP) no segundo mensageiro monofosfato de 3',5'-adenosina cíclico (AMPc).⁸⁻¹²

O Gs α possui uma atividade de hidrolase do GTP. Esta atividade assegura que a ativação de Gs α tenha curta duração ao converter o GTP em GDP, que volta então ao seu estado inativo. A ativação de mutações *missense* na Gs α foram identificadas em dois resíduos de aminoácidos, Arg²⁰¹ correspondendo a mais de 95% das mutações e subdivididas em R201C e R201H ou em Gln²²⁷, correspondendo a menos de 5% das mutações.¹²⁻¹⁵

As mutações descritas atualmente surgem esporadicamente e não há casos confirmados de transmissão vertical.¹⁵ Desta forma, o modelo atualmente aceito sugere que as mutações em GNAS são pós zigóticas adquiridas no início da embriogênese, levando a um mosaicismosomático.¹⁵ O fenótipo da doença depende de uma combinação de fatores, incluindo o momento do desenvolvimento em que ocorreu a mutação, o local para onde migrou a célula progênica mutada e os efeitos específicos da Gs α nos tecidos afetados.¹⁵ Nos casos em que tecidos originados de todas as três camadas germinativas (ectoderma, endoderma e mesoderma) estão envolvidos, pode-se postular que a mutação surgiu em uma única célula pluripotente no estágio de massa celular interna, antes da derivação das camadas germinativas.¹⁵

A inibição da atividade intrínseca da Gs α como hidrolase do GTP leva a uma ativação constitutiva do AMPc, aumenta a sua sinalização e resulta em uma superprodução hormonal.^{8,12,13} Podendo se manifestar como endocrinopatias hiperfuncionantes, hiperpigmentação cutânea (manchas café com leite) e alterações no metabolismo ósseo (displasia fibrosa).^{8,12,13}

2.2 Diagnóstico

Atualmente o diagnóstico da SMA é clínico. O estudo molecular pode ser útil quando disponível. Lumbroso *et al*, apresentou um estudo multicêntrico europeu em 2004, que incluiu 113 pacientes com um, dois ou três dos sintomas clássicos de SMA.¹¹ Eles encontraram mutações em 59% dos pacientes com a tríade clássica, em 46% nos com dois sinais e em 34% naqueles com apenas um sinal.¹¹ Desconsiderando as amostras de pele (27%), foram detectadas mutações em 90% das amostras de tecidos afetados, 77% nos tecidos ovarianos, 68% no conteúdo de cistos ovarianos e em 82% do tecido ósseo.¹¹

Os leucócitos do sangue periférico são uma fonte menos eficaz para a pesquisa de mutações.¹¹ Foram encontradas mutações em 46% dos pacientes com os três sinais clássicos, em 21% naqueles com dois sinais e em 8% quando havia um sinal clássico.¹¹ Concluiu-se que os tecidos ósseo e ovariano são os mais adequados para investigar a presença de mutações.¹¹

2.3 Displasia Fibrosa

Descrita pela primeira vez em 1938, a displasia fibrosa (DF) é uma anormalidade esquelética que resulta em fraturas, deformidades ósseas, dor e prejuízo funcional.^{15,16,17,18} Devido ao caráter de mosaicismos somáticos da mutação em *GNAS*, a doença pode se apresentar dentro de um amplo espectro clínico, podendo afetar um único osso (monostótica) ou múltiplos ossos (poliostótica). Pode ocorrer isoladamente ou fazendo parte da SMA.^{15,18} Nos ossos, a ativação constitutiva da *Gsa* dá origem a células estromais da medula óssea, com capacidade prejudicada de se diferenciarem em osteoblastos maduros, adipócitos e nos componentes de suporte da hematopoiese.^{15,16,17,18} Desta forma, o tecido ósseo e a medula óssea são substituídos por células estromais em proliferação, com consequente formação de um tecido desprovido de medula hematopoética.^{15,16,17,18}

A DF é caracterizada por alterações histológicas específicas que podem ser divididas em três categorias.¹⁹ Na forma clássica um estroma fibroso de baixa a moderada celularidade envolve trabéculas ósseas irregulares e curvilíneas, dispostas em um padrão descontínuo descrito como "escrita chinesa".¹⁹ O tipo histológico esclerótico/pagetóide é tipicamente associado a ossos do crânio e é caracterizado por osso trabecular denso e esclerótico.¹⁹ O tipo esclerótico-hipercelular é associado a ossos gnáticos e base do crânio, possuem trabéculas ósseas descontínuas, distribuídas de forma ordenada.¹⁹ Características recorrentes que podem distinguir a displasia fibrosa de outras lesões incluem a presença de osteoblastos em formato estrelado, de fibras de Sharpey e de excesso de osteoide, que é indicativo de comprometimento de mineralização.¹⁹

As lesões ósseas geralmente não são aparentes ao nascimento e começam a se manifestar clinicamente durante os primeiros anos de vida.^{16,18} No esqueleto apendicular fraturas e curvaturas são comuns, em particular no fêmur proximal,

podendo acarretar deformidade em varo. Escoliose resultante do acometimento espinhal pode ocorrer em alguns casos.^{16,18} O comprometimento dos ossos da região craniofacial pode levar a deformidades faciais e mais raramente a deficiências funcionais como perda da visão e da audição.^{16,18,20} Foi demonstrado que 90% da doença esquelética total é estabelecida até os 15 anos de idade.²⁰

O fator de crescimento fibroblástico 23 (FGF-23) pode ser hiperproduzido onde há displasia fibrosa, desta forma, pode ocorrer hipofosfatemia e raquitismo/osteomalacea em pacientes com extenso acometimento esquelético.¹⁶⁻²¹ Apesar dos níveis elevados de FGF-23 a hipofosfatemia é rara, o que pode ser explicado por alterações no processamento do FGF-23 pela enzima O-glicosil transferase N-acetilgalactosaminiltransferase3. Tal enzima encontra-se reduzida nas células com mutação de $Gs\alpha$, levando a um aumento nos níveis de fragmentos inativos em comparação ao FGF-23 intacto.¹⁶⁻²¹

O tratamento das lesões ósseas é principalmente paliativo, com objetivo de otimizar função e minimizar morbidade.^{16,18,22,23} Não existem medicamentos capazes de alterar o curso da doença.^{16,18,22,23} O tratamento da DF tem sido restrito ao monitoramento e cirurgia.^{16,18,22,23} No entanto, as intervenções cirúrgicas são geralmente ineficazes em pacientes com DF com lesões ósseas extensas e têm uma alta taxa de recorrência.^{16,18,22,23} Os bisfosfonatos, como agentes antirreabsortivos, têm sido usados para tratar a DF devido ao alto nível de atividade dos osteoclastos nas lesões ósseas.^{16,18,22,23}

2.4 Displasia Cutânea – Manchas Café com Leite

A lesão cutânea pigmentar na SAM pode estar presente ao nascimento ou surgir ao longo da infância.¹⁷ É caracterizada por uma mancha hiperocrômica, marrom ou castanha, com bordas irregulares, geralmente unilaterais e que não cruzam a linha média. Com frequência envolvem tronco, face, nuca, sacro e nádegas.^{17,24} Sabe-se que as lesões cutâneas exibem uma distribuição segmentar que frequentemente segue as linhas de Blaschko.²⁴

A mutação ativadora da proteína Gs é encontrada nos melanócitos.²⁴ Na pele, os melanócitos abrigam o receptor hormonal estimulante de melanócitos (MSH), que é um dos receptores ligados à proteína G.²⁴ O MSH é conhecido como um fator importante na manutenção da melanogênese constitutiva.²⁴ Sua ativação leva a um

aumento da adenilato ciclase e da expressão gênica da tirosinase.²⁴ A tirosinase é uma glicoproteína transmembrana localizada no melanossomo e é a enzima principal para a síntese de melanina.²⁴

2.5 - Endocrinopatias Hiperfuncionantes

2.5.1 – Puberdade Precoce

A puberdade precoce periférica (PPP) na SMA ocorre devido à produção intermitente de estrogênio induzida por cistos ovarianos ou por funcionamento autônomo dos ovários.²⁵⁻²⁹ As meninas geralmente apresentam desenvolvimento de mamas e sangramento vaginal logo nos primeiros meses de vida.²⁵⁻²⁹ A avaliação laboratorial dessas pacientes geralmente revela níveis séricos de estradiol até três vezes maiores do que os encontrados durante um ciclo menstrual normal na mulher adulta.²⁵⁻²⁹ A exposição precoce a altos níveis séricos de estrogênio acarreta aceleração da velocidade de crescimento e da maturação óssea, com fusão prematura das epífises ósseas e consequente baixa estatura.²⁵⁻²⁹

Os objetivos principais do tratamento da PPP nas meninas com SMA são: interromper o sangramento vaginal, evitar a baixa estatura na vida adulta e atenuar as consequências psicossociais do desenvolvimento sexual precoce.²⁵⁻²⁹

Não existe consenso sobre o tratamento de escolha para a PPP destas pacientes.²⁸ Historicamente o tratamento da PPP incluía medicamentos como a medroxiprogesterona e o cetoconazol. Atualmente as drogas anti-estrogênicas como os inibidores da aromatase e as drogas que agem diretamente no receptor estrogênico têm sido utilizadas.²⁵⁻²⁸

O cetoconazol é um inibidor não específico de enzimas do citocromo p450 e pode bloquear a esteroidogênese adrenal e gonadal.²⁹ A inibição esteroidogênica é dose dependente e reversível.²⁹⁻³⁰ Doses muito maiores do que as usadas como anti-fúngico são necessárias para o bloqueio da esteroidogênese.²⁹⁻³⁰ Embora tenha se mostrado eficaz ao longo dos anos para o tratamento da puberdade precoce na SMA, dúvidas quanto a sua segurança em relação ao risco de hepatotoxicidade limitam seu uso, principalmente a nível internacional.²⁸⁻³¹

Os inibidores da aromatase (IA) são compostos que se ligam reversivelmente à porção do citocromo p450 presente na enzima aromatase, impedindo a conversão

da testosterona em 17β -estradiol, e a conversão da androstenediona em estrona.³²⁻³⁴ As drogas de primeira e segunda geração dos IA, testolactona e fredoazol, não são efetivas para reduzir o sangramento vaginal e melhorar a estatura final. As drogas de terceira geração, anastrozol e letrozol, têm sido largamente utilizadas.³²⁻³⁴ Existem resultados positivos em relação ao uso do letrozol, com redução significativa da velocidade de crescimento e da maturação óssea, porém com tendência ao aumento de volume ovariano.³²⁻³⁴ O anastrozol não se mostrou eficaz tanto no controle do sangramento quanto na prevenção da maturação óssea.³²⁻³⁴

A terceira geração de IA teve um efeito positivo nos parâmetros de controle da PP em um pequeno estudo, mas o aumento nos volumes ovarianos e a ocorrência de torção ovariana em um paciente suscitaram preocupações quanto à segurança desse medicamento.³⁵⁻³⁷

Entre os bloqueadores específicos do receptor androgênico destaca-se o tamoxifeno. A droga pode ter efeito agonista ou antagonista sobre o receptor. Relatos iniciais sobre o uso do tamoxifeno demonstraram resultados positivos em relação à prevenção da progressão puberal.^{38,39} O fulvestrant possui propriedades puramente antagônicas no receptor estrogênico, por isso as ações agonistas parciais vistas com o tamoxifeno podem ser evitadas.⁴⁰ Os estudos iniciais mostram que não houveram até o momento alterações nas dimensões uterina ou ovariana durante o tratamento.⁴⁰

A progressão da PPP para puberdade precoce central pode ocorrer devido a uma ativação secundária do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal.²⁹ Nesses casos, o uso dos análogos de hormônio liberador de gonadorelina (GnRHa) são indicados.²⁹

A PPP é uma condição rara em meninos com SAM e é caracterizada pelo aumento dos testículos e sinais de precocidade sexual, associados com níveis séricos de testosterona na faixa puberal e níveis suprimidos de gonadotrofinas.²⁹⁻⁴¹ Ocorre macroorquidismo devido à hiperfunção autônoma e hiperplasia das células de Sertoli e Leydig.⁴¹ Pode ser unilateral ou bilateral e representa uma manifestação clínica precoce e isolada da SAM em meninos.²⁹⁻⁴¹ A hiperfunção autônoma testicular também pode estar restrita às células de Sertoli, devido a uma mutação localizada no gene *GNAS1*.⁴¹ Nestes casos, com hiperfunção isolada das células de Sertoli, constatou-se que o aumento dos testículos produz níveis aumentados de inibina B e hormônio antimülleriano, com valores pré-púberes de testosterona e gonadotrofinas séricas.^{29,41} Assim, a macroorquidia não é acompanhada de sinais de precocidade sexual. Uma manifestação adicional da SAM em meninos é a microlitíase testicular.⁴¹

A prevalência da microlitíase testicular na população pediátrica em geral é estimada em cerca de 5%, enquanto que em meninos com SMA está entre 30 e 62%.⁴¹ As lesões testiculares devem ser monitoradas de perto por avaliações clínicas e ultrassonográficas.⁴¹ A abordagem cirúrgica não é o tratamento de primeira escolha e deve ser considerada para lesões que são rapidamente progressivas ou invasivas.²⁹⁻⁴¹

2.5.2 Síndrome de Cushing

O hipercortisolismo causado pela ativação independente de adrenocorticotrofina (ACTH) nas células adrenocorticais tem sido relatado na infância como uma manifestação precoce da SAM, geralmente no período neonatal ou na primeira infância.⁴² A síndrome de Cushing pode ser o primeiro sinal reconhecido em alguns casos, antes do desenvolvimento das manchas café-com-leite, o que requer alto índice de suspeita para o diagnóstico.⁴²

A prevalência de hipercortisolismo na SAM varia de 1,7 a 7,5%.¹⁷ Histologicamente, a mutação ativadora em *Gsa* nas células adrenocorticais ocasiona uma hiperplasia adrenal macronodular.^{17,42}

Os pacientes apresentam os sinais clínicos e laboratoriais típicos da síndrome de Cushing, incluindo efeitos graves sobre a densidade óssea e a massa óssea, com fraturas espontâneas e atraso na maturação óssea.^{17,42,43} Pode haver nefrocalcinose relacionada à hipercalcemia e hipercalciúria resultantes dos efeitos do cortisol sobre o *turnover* ósseo.^{17,42,43}

A síndrome de Cushing é a única endocrinopatia relacionadas à SMA que pode apresentar remissão espontânea.^{17,42,43} Este fenômeno pode refletir o fato de que a mutação *Gsa* é encontrada dentro das células na zona fetal do córtex adrenal, e que essa região sofre uma rápida apoptose no período pós-natal.^{17,42,43} Durante a gestação, a maior parte da glândula adrenal consiste na zona fetal, que expressa amplamente *Gsa*.^{17,42,43} Os pacientes que apresentam resolução espontânea, entretanto, possuem risco a longo prazo de apresentarem insuficiência adrenal sob estresse.^{17,42,43} Tais pacientes devem ser instruídos sobre os sinais e sintomas de insuficiência adrenal e podem requerer dosagem de estresse de glicocorticoides por doença ou cirurgia.^{17,42,43}

Apesar dos relatos de resolução espontânea, alguns pacientes, principalmente

os que apresentam cardiopatias ou hepatopatias associadas, necessitam de adrenalectomia precoce.^{17,42,43,44} Recentemente, o tratamento com metirapona tem sido sugerido como alternativa em pacientes com hipercortisolismo com SAM.^{17,42,43,44}

2.5.3 Acromegalia

A acromegalia afeta entre 20 e 30% dos indivíduos com MAS.¹⁷ O diagnóstico geralmente é feito durante a idade adulta e pode ser retardado pela displasia fibrosa craniofacial.^{17,45} Na infância, o diagnóstico também pode ser difícil, uma vez que a aceleração do crescimento pelo excesso de GH pode ser inicialmente interpretada como uma consequência da PP ou do hipertireoidismo, ou também pode ser mascarada pelo fechamento prematuro das placas epifisárias.^{17,45} A acromegalia é tipicamente associada à DF da base do crânio e até onde sabemos, nenhum caso foi descrito em pacientes com SAM sem envolvimento da base do crânio.⁴⁵

2.5.4 Hipertireoidismo

O hipertireoidismo é uma manifestação pouco comum da SMA, com prevalência que varia de 2,7 a 21,9%, provavelmente mais frequente em meninas.^{17,46} A fisiopatologia consiste em produção autônoma de hormônios tireoidianos.^{17,46} Histologicamente pode ocorrer hiperplasia colóide com bócio multinodular e adenoma folicular.^{17,46} A expressão clínica é altamente variável. A resolução espontânea é muito rara e, conseqüentemente, um tratamento definitivo como cirurgia ou radioterapia, pode ser necessário.^{17,46}

O hipertireoidismo tem efeitos deletérios sobre o esqueleto, especialmente o aumento da reabsorção óssea, o que pode piorar ainda mais a qualidade do osso displásico.^{17,46}

3. Pacientes e Método

Estudo retrospectivo, com coleta de dados a partir da revisão de prontuários. Foram incluídos os pacientes com diagnóstico clínico de SMA atendidos na UEP do HC-UFPR no período de abril de 1978 a maio de 2019. O critério de exclusão foi a impossibilidade de acesso ao prontuário ou ausência de registro dos dados

pesquisados.

A coleta de dados incluiu a história pessoal desde o nascimento até o momento da primeira consulta na UEP do HC-UFPR. Foram obtidos dados clínicos e antropométricos (idade da primeira consulta, idade do início dos sintomas, antecedentes gineco-obstétricos, estatura dos pais, idade da menarca da mãe, presença de consanguinidade, idade ao diagnóstico, peso, estatura, índice de massa corporal), estágio puberal, história de sangramento vaginal, presença de manchas café-com-leite, história de fraturas e presença de deformidades ou dores ósseas. O início das manifestações clínicas que precederam o diagnóstico de SMA foi registrado a partir da história pessoal na primeira consulta.

Foram obtidos os exames laboratoriais (LH, FSH, estradiol e outras dosagens hormonais) disponíveis antes e durante o tratamento. Exames radiológicos como idade óssea (IO), ultrassom pélvico, raio-X de esqueleto e cintilografia óssea realizados antes e durante o tratamento foram avaliados. A IO foi determinada pelo método de Greulich e Pyle e a previsão da estatura final foi calculada de acordo com o método de Bayley-Pinneau.⁴⁷ Peso, estaturas e IMC foram expressos em escores Z, calculados pelo *software AnthroPlus* da Organização Mundial da Saúde (OMS).

A displasia da pele foi diagnosticada com base na observação das típicas manchas café-com-leite de forma irregular, com registro de suas localizações.

A PP foi diagnosticada no sexo feminino, antes dos 8 anos de idade, com base em um ou mais dos seguintes sinais: telarca e pubarca de acordo com os estágios de Tanner, ou história de sangramento vaginal.⁴⁸

Em todos os casos, a hiperatividade gonadal autônoma foi demonstrada pelo aumento dos esteroides sexuais gonadais (estradiol > 20 pg), associado à supressão da secreção de gonadotrofinas basais ou após estímulo com GnRH.

O número e a localização das lesões ósseas foram registrados com imagens radiológicas e/ou cintilográficas. A gravidade da displasia óssea foi graduada da seguinte forma: leve (ausência de assimetria facial, discrepância do comprimento do membro ou anormalidade da marcha); moderada (assimetria facial / craniana óbvia, discrepância no comprimento dos membros, ausência de fratura ou cirurgia corretiva); grave (presença de fratura e / ou necessidade de correção cirúrgica).^{49]}

4. Resultados

Inicialmente a amostra era composta por 21 pacientes. Um prontuário havia sido descartado e outro não foi encontrado. Os prontuários de 19 pacientes (17 meninas e 2 meninos) com diagnóstico de SMA foram revisados. Foram excluídos da pesquisa três prontuários devido à ausência de registro dos dados pesquisados. Foram incluídos os prontuários de 16 pacientes e todos pertenciam ao sexo feminino.

As medianas de idade das pacientes em anos, com valores mínimos e máximos, foram: na primeira consulta 6,87 (0,25 - 9,33), no surgimento dos primeiros sintomas 2,33 (0,16 - 8,16) e ao diagnóstico 5,37 (0,25 - 9,91). Os dados antropométricos da primeira consulta são apresentados na tabela 1.

Tabela 1- DADOS ANTROPOMÉTRICOS NA PRIMEIRA CONSULTA

Pacientes	Idade (anos)	EA (cm)	Escore Z da EA	Escore Z da estatura	Escore Z do IMC
1	5,25	155,5	-1,17	1,03	1,53
2	2,08	154,6	-1,3	1,97	2,07
3	8,9	NR	NR	-2,87	2,60
4	9,08	156,4	-1,03	1,00	0,01
5	6,25	155,1	-1,22	1,28	-0,09
6	8,66	159,6	-0,54	0,95	0,38
7	3,58	156,7	-0,99	0,48	1,04
8	7,5	152,2	-1,67	1,83	2,32
9	7,58	NR	NR	1,81	-0,19
10	7,5	152,2	-1,67	0,85	-0,17
11	4,5	167	0,59	4,02	1,52
12	8,33	161,5	-0,25	-1,23	0,14

13	0,75	149,5	-2,09	-0,28	-1,99
14	0,25	168,8	0,87	-3,64	-0,05
15	9,33	158,5	-0,71	-3,32	2,36
16	3,0	NR	NR	-0,09	0,92

Nota: EA (estatura alvo) ; IMC (índice de massa corpórea); NR (não realizado).

Os principais sinais clínicos encontrados foram: displasia óssea em 87,5% (n=14); manchas café com leite em 87,5% (n=14) e a puberdade precoce em 93,75% das pacientes (n=15). Entre as outras endocrinopatias hiperfuncionantes, o hipercortisolismo periférico foi observado em duas pacientes (12,5%), assim como o hipertireoidismo (12,5%). A tríade clássica estava presente em 81,25% (n=13) dos casos. Três pacientes apresentaram a forma atípica.

O primeiro sinal da SMA percebido pelos pais ou pelo pediatra foi a telarca em 60% (n= 9) das pacientes, seguido de sangramento vaginal em 26,66% (n=4) e ganho de peso em 13,33% (n=2). Na tabela 2 estão os primeiros sinais observados em cada paciente e as demais alterações encontradas.

Tabela 2- IDADE DE INÍCIO DO PRIMEIRO SINAL E ALTERAÇÕES ENCONTRADAS

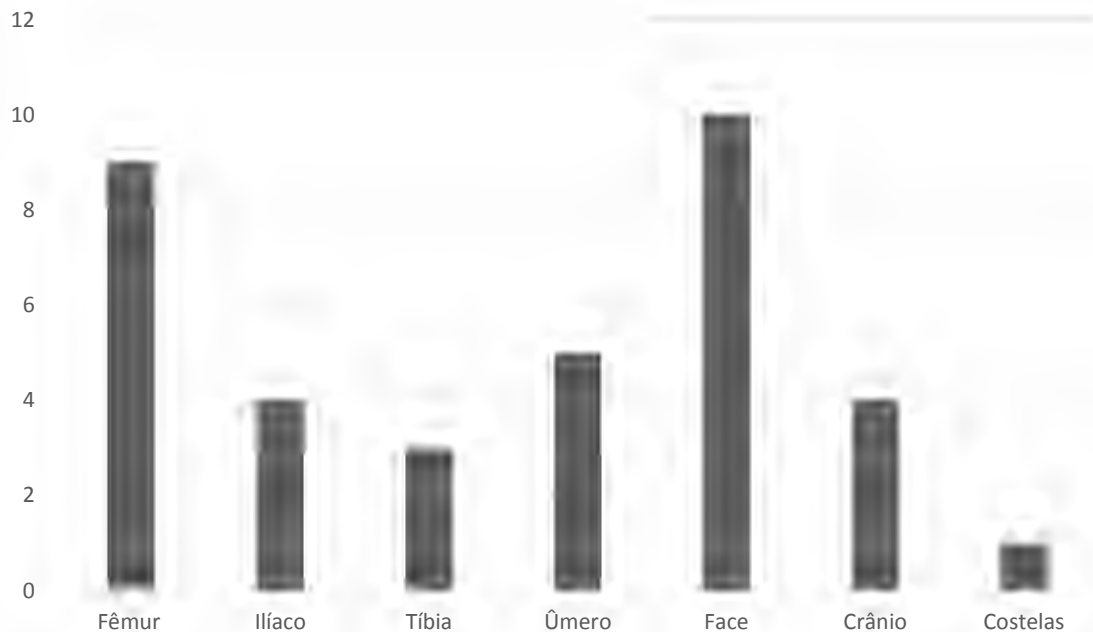
Pacientes	Idade primeiros sinais (anos)	Primeiro sinal	PP	MCL	DO	Outras Endocrinopatias
1	3,0	Telarca	S	S	S	N
2	1,58	Telarca	S	S	S	PPC
3	8,16	Ganho de peso	N	N	S	Síndrome de Cushing
4	2,0	Telarca	S	S	S	PPC
5	0,75	Telarca	S	S	S	PPC

6	8,66	Pubarca	S	S	S	N
7	3,58	Sangramento	S	S	S	N
8	2,66	Sangramento	S	N	N	N
9	3,0	Telarca	S	S	S	PPC
10	1,66	Sangramento	S	S	S	Hipertireoidismo
11	1,0	Telarca	S	S	S	N
12	7,0	Telarca	S	S	S	PPC
13	0,58	Sangramento	S	S	S	Hipertireoidismo
14	0,16	Ganho de peso	S	S	N	Síndrome de Cushing
15	7,33	Telarca	S	S	S	N
16	1,0	Telarca	S	S	S	N

Nota - PP: Puberdade Precoce; MCL: Manchas café-com-leite; DO: Displasia Óssea; PPC: Puberdade Precoce Central; S: sim; N: não.

Nos 14 casos com displasia óssea, uma lesão monostótica foi detectada em duas pacientes (14,2%), enquanto lesões poliestóticas estavam presentes em doze casos (85,7%). A cintilografia foi realizada em nove pacientes e mostrou áreas de hipercaptação do radiofármaco com padrão heterogêneo nas áreas afetadas. Quatro pacientes possuíam raio-X com as seguintes alterações: pneumatização dos mastoides, rarefação óssea e cistos ósseos em metacarpos e falanges. A frequência de ossos acometidos está apresentada na figura 1.

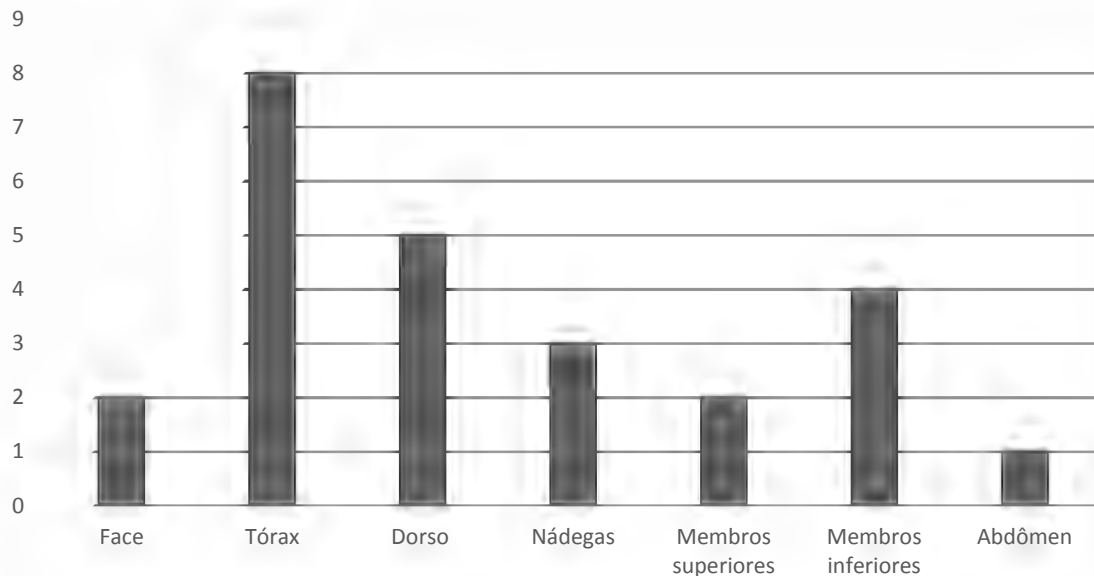
Figura 1. FREQUÊNCIA DE OSSOS ACOMETIDOS POR DISPLASIA FIBROSA



Em relação à classificação da gravidade da displasia óssea, nove pacientes apresentavam a forma leve e cinco possuíam a forma grave. Uma paciente apresentou hipoacusia ao longo do acompanhamento e outra necessitou realizar descompressão do nervo óptico. As duas meninas com maior comprometimento tinham displasia poliostótica, porém o comprometimento motor mais importante era atribuído à lesão localizada no fêmur. Uma das pacientes realizou cinco ciclos de pamidronato e na sua última consulta com 9 anos e 2 meses era cadeirante. Outra paciente recebeu sete ciclos de pamidronato e posteriormente alendronato, por cerca de cinco anos. Ambas apresentaram oscilações entre períodos com dor e períodos sem dor, referindo melhora com o uso dos bifosfonados.

As manchas café com leite foram encontradas na região anterior do tórax (n=8), no dorso (n=5), na face (n=2), no abdômen (n=1), nas nádegas (n=3), nos membros inferiores (n=2) e nos membros superiores (n=2). Uma mancha única foi encontrada em oito pacientes (57,14%) e seis (42,85%) apresentavam duas manchas ou mais. Não havia registro do tamanho das manchas em todos os prontuários. Nos casos em que houve o registro encontramos uma variação entre manchas menores do que um centímetro até manchas com extensão maior do que 10 centímetros. Não há descrição de nenhuma mancha que cruze a linha média. A figura 2 mostra o número e a localização das manchas café-com-leite.

Figura 2. NÚMERO E LOCALIZAÇÃO DAS MANCHAS CAFÉ-COM-LEITE



Entre as 15 pacientes com PP, 13 apresentavam aumento das mamas na primeira consulta (quatro no estágio II de Tanner, sete no estágio III e duas no estágio IV); sete também tinham desenvolvimento de pelos pubianos (quatro no estágio de Tanner II, uma no estágio III e duas no estágio IV). Não foi encontrado o registro do estágio puberal na primeira consulta de duas pacientes. O sangramento vaginal ocorreu em 11 meninas (73,33%). O teste de estímulo com GnRH para dosagem de gonadotrofinas foi realizado em 12 casos (80%), conforme mostra a tabela 3. Uma paciente apresentava sinais de ativação do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal (LH > 5,0 mUI/mL – quimioluminescência) no início do acompanhamento. Durante o acompanhamento, 33,33% (n=5) das meninas evoluíram para puberdade precoce central secundária.

Tabela 3 – TESTE DE ESTÍMULO COM ANÁLOGO DO HORMÔNIO LIBERADOR DE GONADOTROFINAS

Paciente	Idade (anos)	LH Basal	LH 20'	LH 40'	LH 60'
		FSH Basal mUI/mL	FSH 20' mUI/mL	FSH 40' mUI/mL	FSH 60' mUI/mL

1	5,33	0,3	0,7	0,7	1,2
		0,3	2,5	1,9	2,0
3	9,08	0,1	0,3	0,4	0,4
		0,1	0,6	0,9	0,8
4	8,91	<0,07	3,99	4,76	4,2
		1,37	5,82	6,46	9,26
5	5,75	0,57	1,63	2,3	1,61
		0,33	5,47	7,43	11,72
6	8,83	0,1	1,3	2,0	2,1
		1,3	5,5	7,8	9,9
7	3,58	0,1	0,5	0,6	0,7
		0,5	2,2	3,0	3,7
8	2,91	0,06	0,16	1,74	0,37
		0,04	0,14	0,15	0,15
9	8,08	Indetectável	2,09	2,09	2,31
		0,9	3,55	5,15	5,59
11	5,75	3,0	20,0	20,0	5,0
		3,8	6,0	7,0	6,0
12	12,58	0,82	2,87	3,33	3,13
		5,38	7,86	8,77	8,62
13	0,83	0,04	0,04	Indetectável	0,01
		Indetectável	0,59	0,60	0,59
15	9,33	0,33	3,14	4,23	3,84
		2,44	3,34	4,69	5,18

NOTA: Dosagem de LH e FSH por quimioluminescência.

Nove pacientes possuíam ultrassonografia pélvica entre a primeira e a segunda consulta. Entre elas, seis apresentavam cistos ovarianos únicos ou múltiplos. Todas as pacientes tinham imagem uterina compatível com estimulação estrogênica (volume acima de 2-4mL) e oito pacientes apresentavam ao menos um dos ovários aumentados (volume acima de 1,5-2mL). Os dados obtidos pela ultrassonografia pélvica estão dispostos na tabela 4.

Tabela 4 – DADOS OBTIDOS PELA ULTRASSONOGRAFIA PÉLVICA

Paciente	Volume Uterino (mL)	Volume Ovário Direito (mL)	Volume Ovário Esquerdo (mL)	Presença de cistos
1	10,11	3,00	2,5	Não
2	2,83	1,02	2,21	Não
4	31,23	1,47	0,95	Sim
5	7,2	2,65	1,98	Sim
6	5,1	1,1	1,2	Não
7	15,1	2,55	6,2	Sim
8	6,0	4,2	1,4	Não
10	5,2	4,0	18,0	Sim
15	6,97	2,25	1,7	Não

Entre as pacientes com puberdade precoce, nove (n=12) apresentavam avanço da IO no início do acompanhamento (tabela 5). Os dados de duas pacientes não foram encontrados. Uma menina não fez raio-X para avaliar a IO por ter menos de 6 meses de vida.

Tabela 5 – ESTATURA ALVO, PREVISÃO DE ESTATURA FINAL E DIFERENÇA ENTRE IDADE ÓSSEA E IDADE CRONOLÓGICA NO INÍCIO

Paciente	IC (anos)	Δ IO/IC (anos)	PEF (cm)	EA (cm)
1	5,25	2,75	154,9	155,5

2	2,08	2,92	*	154,6
4	10	2,5	159,5	156,4
5	5,75	0,98	164,18	155,1
6	8,66	1,84	154,2	159,3
7	4,25	2,25	*	156,7
8	7,5	3	156	152,2
9	7,58	3,42	152,2	*
10	7,5	6	136,5	152,2
11	4,5	4	161,4	167
12	10,08	0,67	150,1	161,5
13	0,75	0,5	*	149,5

*Nota - EA: estatura alvo; IC: idade cronológica; PEF: previsão de estatura final; Δ IO/IC: diferença entre idade óssea e idade cronológica. *Não é possível calcular.*

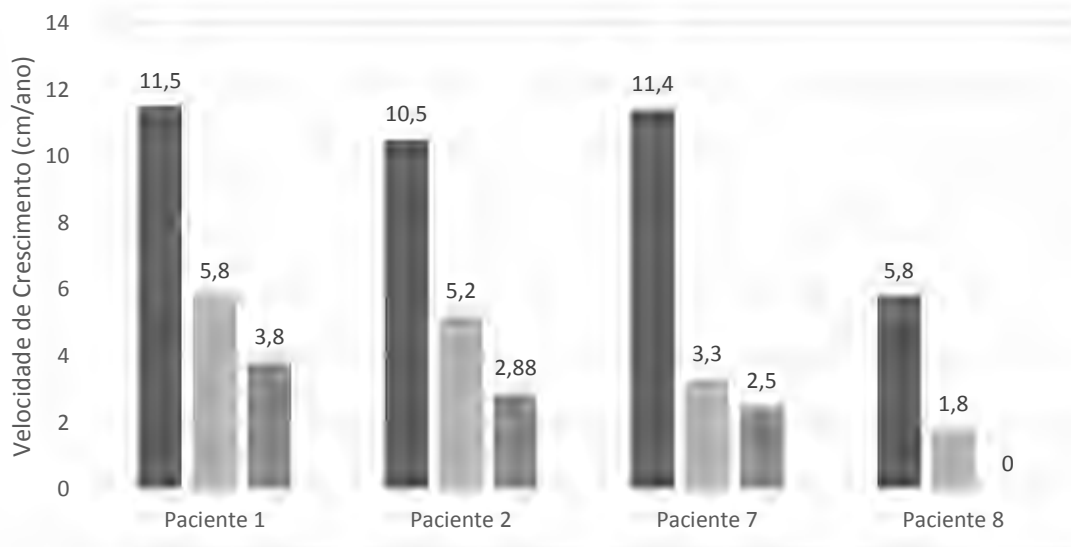
O cetoconazol foi o tratamento de escolha para puberdade precoce periférica em 73,33% (n=11) dos casos. Quatro meninas não receberam tratamento com cetoconazol. A primeira delas (paciente 6), iniciou acompanhamento com 8 anos e 8 meses, com história de início de pubarca com cerca de 7 anos e 8 meses e telarca aos 8 anos. Apresentava duas manchas café com leite em dorso e uma em membro inferior direito, escore Z de estatura de 0,95 DP, estágio puberal M2P3 e IO de 10 anos e 6 meses. No raio-X de esqueleto havia rarefação óssea/osteopenia difusa. Possuía teste de estímulo com GnRH sem evidência de ativação do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal. Optou-se por seguimento clínico. Na última consulta, antes de perder seguimento, com 10 anos e 2 meses, apresentava IO de 11 anos e 6 meses com previsão de estatura final dentro do alvo familiar. A segunda paciente (paciente 9) apresentava história de telarca desde os 3 anos de idade e sangramento vaginal com 7 anos e 4 meses, mas só foi diagnosticada com SMA aos 9 anos e 5 meses, quando foi encontrada mancha café com leite e investigada a presença de displasia óssea por cintilografia. Esta paciente recebeu tratamento com análogos de GnRH durante 1 ano e 6 meses, até receber o diagnóstico de SMA. Aos 15 anos e 2 meses atingiu a estatura final de 156,5 cm (-0,79 DP). A terceira paciente (paciente 15)

iniciou puberdade em idade limítrofe (telarca aos 7 anos e 4 meses, menarca aos 8 anos e 4 meses e pubarca aos 8 anos e 5 meses), com IO avançada (+3,27 anos) e previsão de estatura final baixa (123,3 cm) e abaixo do alvo familiar (158,5 cm). Foi indicado tratamento com medroxiprogesterona e ciproterona, que foi suspenso pela família com menos de seis meses de uso. A quarta paciente (paciente 16) iniciou telarca com um ano e apresentou sangramento vaginal aos dois anos. Possuía IO avançada (+3,5 anos) e previsão de estatura final de 129 cm. Foi tratada com medroxiprogesterona dos três aos nove anos. Não apresentou novos episódios de sangramento vaginal até os 12 anos, porém persistiu com o avanço da idade óssea e aos 13 anos apresentava estatura final de 130 cm (-3,80 DP).

Entre as que receberam o tratamento com o cetoconazol (n= 11) o tempo médio de tratamento foi de 4,72 anos (1,25 – 9,75 anos). A dose de tratamento variou de 10 mg até 600mg, com aumento gradual da dose baseado na função hepática, na história de novos sangramentos vaginais ou constatação de progressão da puberdade. A dose média para o controle dos sintomas foi de 391,2 mg/dia, fracionadas em duas tomadas.

Das 11 pacientes que receberam o cetoconazol foi possível avaliar o seguimento de nove delas. Destas, 44,44% (n=4) apresentaram redução na velocidade de crescimento (figura3).

Figura 3. VELOCIDADE DE CRESCIMENTO DE PACIENTES TRATADAS COM CETOCONAZOL



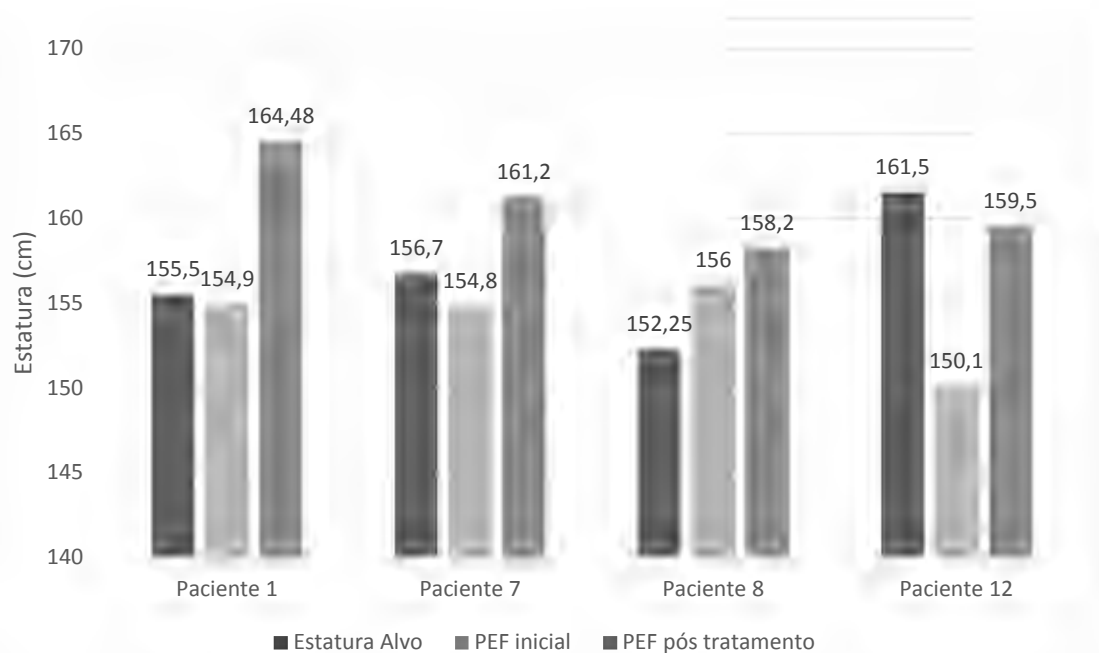
O controle do avanço da IO foi avaliado em seis pacientes. Em duas delas

houve redução da diferença entre a IO e a IC. Em quatro casos ocorreu aumento da previsão de estatura final ao longo do tratamento (Figura 4). Uma paciente precisou suspender a medicação devido à elevação das transaminases (paciente 13) e evoluiu com avanço da IO.

Duas pacientes apresentaram redução na previsão de estatura final ao longo do tratamento, mas alcançaram uma estatura final acima do alvo familiar. Duas apresentaram estatura final abaixo do alvo familiar, uma delas possuía displasia óssea grave, com múltiplas fraturas e deformidades (paciente 2). A outra paciente apresentava hipertireoidismo e tratamento irregular (paciente 10).

Em um caso (paciente 1) foi necessário reduzir a dose do cetoconazol de 600mg para 400mg devido a uma alteração do tempo de ativação da protrombina (TAP= 17 segundos/ VR: 10 a 14 segundos), associado a petéquias, sem aumento de transaminases. Na paciente 13 houve necessidade de suspender o cetoconazol devido ao aumento de transaminases (TGO: 140/ VR: 5-40 U/L e TGP:187/VR: 7-56 U/L). A paciente de dois anos encontrava-se em uso de 100mg/dia da medicação. O aumento leve das transaminases foi observado em cinco pacientes.

Figura 4. PREVISÃO DE ESTATURA FINAL E ESTATURA ALVO DE PACIENTES TRATADAS COM CETOCONAZOL



Apenas uma paciente foi tratada com tamoxifeno, por não apresentar benefícios com o uso do cetoconazol (dose variou de 20mg até 40mg, durante 6,66

anos). No início do tratamento a ultrassonografia pélvica mostrava medida uterina de 19cm³ aos 4,58 anos. Após quatro anos de tratamento, com 8,5 anos, apresentava volume uterino de 102,8cm³. Após a suspensão da medicação, com 9,02 anos, o volume uterino era de 52 cm³.

O hipercortisolismo foi diagnosticado em duas pacientes neste estudo. A primeira delas iniciou acompanhamento com 8,91 anos com história de aumento repentino do peso associado à parada do crescimento, ao aumento da pilificação em dorso e face, pubarca e telarca. Na primeira consulta a paciente apresentava escore Z de estatura de -2,87 DP, escore Z do peso de 0,72 DP, escore Z do IMC de 2,60 DP, estágio puberal M3P4, pressão arterial no 95º percentil, giba, face em lua cheia e hipertricose. A investigação laboratorial mostrou ausência de ritmo de cortisol (08 horas: 22,2 µg/dL, 16 horas: 23 µg/dL e às 23 horas: 23 µg/dL), cortisol livre urinário de 691,84 µg/24 horas e ACTH menor do que 5,0pg/mL. Foi iniciado tratamento para síndrome de Cushing com cetoconazol (200mg/dia), aos 9,16. Com 9,91 anos foi notada pequena deformidade óssea em região temporal. A cintilografia revelou a presença de displasia óssea fibrosa em região orbital bilateral, em esfenóide e em osso temporal. A dose da medicação foi aumentada progressivamente, na tentativa de controlar o hipercortisolismo. Quando chegou a 600mg/dia, a paciente foi hospitalizada com insuficiência adrenal, sendo reduzida a dose do cetoconazol para 400mg/dia. Devido ao difícil manejo do hipercortisolismo, foi realizada adrenalectomia à direita aos 13 anos e após dois meses adrenalectomia à esquerda. Com 16,75 anos, apresentava escore Z de estatura de -2,21 DP e escore Z do IMC de 1,54 DP. A estatura alvo era desconhecida, porém a estatura materna era de 149,5 cm (-2,09 DP).

A segunda paciente iniciou acompanhamento com três meses de vida. O pediatra notou aumento desproporcional do peso em relação ao crescimento. Durante internamento por infecção no trato urinário a equipe médica constatou facies cushingoide e machas café com leite em face, tórax e membro superior esquerdo. A investigação laboratorial mostrou cortisol sérico às 08 horas de 29,6 µg/dL, LH de 0,01 mUI/mL, FSH de 0,15 mUI/L e estradiol de 578 pg/mL. A ultrassonografia pélvica revelou cisto ovariano esquerdo de 54x38x47mm. Não foi relatado sangramento vaginal. A cintilografia de esqueleto não mostrou lesões ósseas. Foi iniciado tratamento com cetoconazol (2,5 mg/kg/dia) via oral e com menos de um mês de tratamento já houve redução dos níveis séricos de estradiol (Valor inicial de 578pg/ml;

87pg/ml com 15 dias e 48pg/ml com 30 dias de tratamento).

O hipertireoidismo foi diagnosticado em duas pacientes neste estudo. A primeira apresentava história de sangramento vaginal aos 7 meses de idade. Na primeira consulta, com 9 meses de idade apresentava escore Z de estatura de -0,28 DP, escore Z de peso de -1,62 DP, estágio puberal M3P1, IO de 1,25 anos e manchas café com leite em face, tórax e nádegas (diâmetro máximo de 3x4 cm). A mãe referia sudorese excessiva. Iniciou tratamento com cetoconazol com 11 meses de vida. Durante investigação laboratorial de rotina foi observado dosagem de T4 livre de 13,29 µg/dL (VR: 5,3-12,6 µg/dL) e de TSH menor que 0,01 uU/mL (VR: 0,26-4,5 uU/mL). O tratamento foi irregular, sem sucesso no controle da função tireoideana. Com 2,08 anos foi indicada a iodoablação. Após a radioiodoterapia instalou-se o quadro de hipotireoidismo. Aos quatro anos iniciou com claudicação à esquerda e sangramentos vaginais esporádicos. Houve perda de seguimento ambulatorial.

A segunda paciente com hipertireoidismo iniciou acompanhamento com 7,5 anos e apresentava história de sangramento vaginal com 1,66 anos. Na primeira consulta o escore Z de estatura era 0,85 DP, o escore Z do peso era 0,37 DP, estágio puberal M2P1, com IO de 13 anos e 6 meses e previsão de estatura final de 136,5 cm (estatura alvo de 152,2 cm). Apresentava mancha café com leite em dorso a esquerda, se estendendo da nádega até o calcanhar. Na cintilografia havia alterações sugestivas de displasia óssea em base do crânio e região periorbitária bilateral, diáfises do úmero, gradil costal e fêmur. A investigação laboratorial mostrou: T4 livre de 16,26 µg/dL (VR: 5,3-12,6 µg/dL) e TSH de 0,01 uU/mL (VR: 0,26-4,5 uU/mL). A cintilografia de tireoide evidenciou parênquima heterogêneo com nódulo cístico de 1,5 cm em lobo direito, captação de 40% e volume total de 7 ml, caracterizando bócio difuso hipercaptante. Inicialmente a paciente foi tratada com tapazol (20mg até 40mg/dia). Na evolução houveram momentos de tratamento irregular e perda de seguimento por períodos de até três anos. Aos 12,41 anos foi indicada a iodoablação. Houve novamente perda de seguimento e com 13,41anos retornou com hipotireoidismo. Aos 17,16 anos apresentava estatura final de 139,5 cm (escore Z de -3,52 DP).

5. Discussão

A SMA é causada por uma mutação pós-zigótica de células somáticas embrionárias que consequentemente determina um mosaicismo celular. Dessa forma,

a expressão clínica da doença depende do número de células mutadas e dos órgãos afetados. Os pacientes podem apresentar um quadro clínico heterogêneo e complexo, com início precoce ou tardio, com envolvimento de um ou vários tecidos. Este estudo confirma esta variabilidade clínica: a forma clássica foi mais frequente, mas a forma atípica também foi observada.^{50,51}

No presente estudo 87,5% das pacientes apresentaram displasia óssea e a maioria possuía lesões polioestóticas (85,7%). De acordo com a literatura cerca de um terço dos casos apresentam-se como monostóticas, os demais como forma polioestótica.¹⁷ A prevalência de DF varia de 46 a 98%.¹⁷

Dois pacientes apresentavam displasia fibrosa grave e receberam tratamento com bifosfonados. Ambas apresentavam níveis de fosfatase alcalina pré e pós tratamento dentro no limite da normalidade para a idade, porém, relataram redução na intensidade das dores ósseas com o tratamento. Não foram reportados efeitos adversos em nenhuma das pacientes. Wang *et al* avaliaram a segurança do uso de bifosfonados em 22 pacientes com DF associada à SMA.²² Um paciente recebeu alendronato oral (70 mg / semana durante meio ano).²² Um grupo de 10 pacientes recebeu pamidronato (60mg por infusão para adultos e crianças/adolescentes com peso corporal acima de 50kg e 0,7mg/kg por infusão para crianças/adolescentes com peso corporal menor que 50kg por 1-3 dias consecutivos).²² Um terceiro grupo de 11 pacientes recebeu ácido zoledrônico (4 ou 5 mg por infusão para adultos e crianças/adolescentes com peso corporal acima de 50 kg, e 0,08-0,31 mg/kg para crianças /adolescentes com menos de 50 kg - máximo 5 mg).²² No primeiro ano de terapia o nível de fosfatase alcalina diminuiu em 30,3% dos valores basais com o alendronato, e em $22,7 \pm 16,9\%$ e $34,1 \pm 26,3\%$ com pamidronato (PAM) (n = 10) e ácido zoledrônico (ZA) (n = 11), respectivamente. Não houve diferença significativa entre os grupos. A dor óssea reduziu em 64% dos casos. O tratamento com bisfosfonatos foi seguro e não causou nenhum prejuízo para o crescimento linear das crianças.²²

Um dos sinais mais evidentes da SAM é a hiperpigmentação da pele, isto é, as manchas café-com-leite.^{17,24} A prevalência varia de 53,1 a 92%.¹⁷ Geralmente as manchas já estão presentes ao nascimento, mas podem se desenvolver durante a infância.^{17,24} Existe a possibilidade de aumento e progressão durante o primeiro mês de aparecimento.^{17,24} Em apenas uma paciente a presença da mancha café-com-leite foi notada após dois anos do início do acompanhamento.

Assim como descrito na literatura, a puberdade precoce foi a endocrinopatia mais frequente (93,76%). Em 2006, Völkl *et al*, fizeram uma revisão para avaliar a variabilidade das manifestações clínicas e a história natural da doença, na tentativa de estimar a prevalência dos sinais e sintomas da SMA.¹⁷ Foram selecionados três estudos, com um total de 329 pacientes. A prevalência de puberdade precoce variou de 64 a 79% em meninas, e foi de apenas 15% em meninos.¹⁷

Diferente do encontrado na literatura, principalmente devido ao seu fácil acesso e ao baixo custo, o *cetoconazol* foi a droga de escolha para o tratamento inicial da PP nas meninas com SMA acompanhadas na UEP do CH-UFPR. As pacientes que mantinham tratamento regular e que não possuíam comprometimento ósseo importante obtiveram benefícios com o tratamento. Houve redução da velocidade de crescimento (44,4%) e aumento da previsão de estatura final (44,4%). Apenas duas pacientes apresentaram alterações significativas da função hepática. Em 2013 a Agência Federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos (FDA) emitiu um comunicado de segurança em relação aos riscos do uso do *cetoconazol*. Nesta ocasião a única publicação científica citada foi o estudo relatado por Garcia Rodriguez *et al*, no qual entre quase 70.000 pacientes que receberam agentes antifúngicos orais durante um período de cinco anos, houveram cinco casos de lesão hepática.⁵² Destes, dois foram associados com *cetoconazol*, dois com *itraconazol* e um com *terbinafina*.⁵² Rodrigues considerou injúria hepática níveis de TGP duas vezes o limite superior da normalidade, ou uma combinação de valores duas vezes superiores que o limite da normalidade de TGO, fosfatase alcalina e bilirrubinas.⁵² O risco relativo calculado foi maior com o *cetoconazol*, quando comparado a outros antifúngicos.⁵² Não existem outros estudos que comparem o uso do *cetoconazol* com outras medicações para o tratamento da puberdade precoce. Recentemente Greenblatt *et al* fizeram uma revisão dos estudos que relacionam o *cetoconazol* com injúria hepática e não encontraram dados concretos que comprovem essa teoria.⁵³ Ying *et al* em uma revisão sistemática com metanálise analisaram 204 artigos e encontraram uma incidência global de hepatotoxicidade de 3,6% - 4,2%. A análise específica da população neste estudo mostrou que a incidência da hepatotoxicidade foi de 1,4% em crianças.⁵⁴ Os artigos incluídos nesta análise não relataram os critérios diagnósticos utilizados para definir a disfunção hepática e a maioria não detalhou os níveis de enzimas hepáticas encontrados.⁵⁴

Em 1999, Syed *et al*, descreveram o caso de duas meninas com puberdade precoce tratadas com cetoconazol (200mg/dia) durante um ano.²⁸ Neste período a medicação foi temporariamente interrompida em um paciente devido a prurido, mas depois foi reiniciada sem problemas.²⁸ O tratamento com cetoconazol levou a uma rápida parada do sangramento menstrual, regressão das características sexuais secundárias, diminuição dos níveis de estradiol e desaceleração do avanço da IO.²⁸ No presente estudo, todas as pacientes tratadas regularmente com o cetoconazol apresentaram estagnação no avanço da idade óssea. Em uma paciente em que houve a necessidade de suspender a medicação devido à alteração de transaminases, houve avanço da IO ao longo do acompanhamento.

Outro estudo longitudinal avaliou durante 12 anos um menino com PPP causada por SMA, que foi tratado com uma combinação de cetoconazol, acetato de ciproterona e leuprolide.^{55,56} O paciente descrito usou o cetoconazol durante 10 anos (6.6 até 16.6 anos - 400mg/dia).^{55,56} Neste período não foram relatados efeitos colaterais e não ocorreram alterações dos níveis séricos de transaminases.^{55,56}

Um estudo multicêntrico envolvendo 20 centros avaliou um total de 28 meninas (2,9-10,9 anos de idade) tratadas com tamoxifeno, sendo que 25 delas completaram 12 meses de tratamento.^{37,38} Os episódios de sangramento vaginal diminuíram ($3,42 \pm 3,36$ / ano *versus* $1,17 \pm 1,41$ / ano), a velocidade de crescimento desacelerou (SDS $1,22 \pm 2,65$ *versus* $-0,59 \pm 3,06$, $p = 0,005$) e a taxa de maturação óssea diminuiu ($1,21 \pm 0,78$ *versus* $0,72 \pm 0,36$, $p = 0,02$). Foi observado aumento no volume ovariano e uterino ao longo do tratamento, o que levou a um questionamento em relação à segurança do uso da medicação a longo prazo. Nenhum outro evento adverso ocorreu.^{37,38} Da mesma forma como descrito na literatura, a paciente tratada com tamoxifeno apresentou aumento do volume uterino ao longo do tratamento.

De acordo com a literatura a prevalência de hipertireoidismo na SMA varia de 2,7 a 21,9% e é provavelmente mais frequente em meninas.¹⁷ Neste estudo, duas pacientes (12,5%), foram diagnosticadas com esta endocrinopatia. Mastorakos *et al*. revisaram 64 casos de hipertireoidismo na SAM.⁵⁷ A mediana da idade de início da doença foi de 10 anos (variação: nascimento a 48 anos).⁵⁷ Assim como relatado na literatura ambas as pacientes descritas neste estudo necessitaram de terapia com iodo em dose ablativa para o controle da doença.⁵⁷

A prevalência de hipercortisolismo na SMA varia de 1,7 a 7,5% e provavelmente é mais frequente em meninos.¹⁷ Na maioria dos casos a manifestação da síndrome de

Cushing é precoce, ou seja, durante o período neonatal ou primeira infância.¹⁷ Nove entre onze pacientes relatados por Kirk *et al.* apresentaram síndrome de Cushing durante o primeiro ano de vida.⁴² Ao contrário do encontrado na literatura, ambas as pacientes diagnosticadas no presente estudo eram do sexo feminino. Uma paciente apresentou os primeiros sintomas antes de um ano de vida e a outra paciente com 8 anos e 2 meses.

Vong *et al.*, relataram o caso de uma criança com diagnóstico de SMA aos seis meses, com presença de DF e manchas café com leite, que aos quatro anos apresentou síndrome de Cushing.⁵⁸ Na tentativa de evitar a adrenalectomia foi iniciado tratamento com cetoconazol (2,5mg/kg/dia) e obtido controle adequado da doença com quatro meses de uso da medicação.⁵⁸ Durante dois anos de tratamento com o cetoconazol não ocorreram alterações da função hepática.⁵⁸ Assim como descrito, neste estudo o uso do cetoconazol foi benéfico, pois conseguiu postergar a intervenção cirúrgica por quatro anos.

6. Conclusão

O quadro clínico na SMA encontrado nos pacientes da UEP do HC-UFPR reflete sua natureza em mosaico, isto é, qualquer célula, tecido e órgão em qualquer local do corpo podem ser afetados com intensidade variável.

Entre as endocrinopatias encontradas, a puberdade precoce periférica foi a mais prevalente.

O uso do cetoconazol mostrou benefícios no tratamento da puberdade precoce periférica principalmente ao controlar o avanço da idade óssea. O risco de acometimento hepático devido ao uso da medicação pode ser controlado com o acompanhamento regular dos pacientes e dosagens das transaminases hepáticas. O uso do cetoconazol nos casos de hipercortisolismo pode ser benéfico por retardar uma abordagem mais agressiva, principalmente pelo fato de existir a probabilidade de resolução espontânea da síndrome de Cushing.

Em geral, o prognóstico a longo prazo parece ser bom na maioria dos casos. As pacientes com maior comprometimento da qualidade de vida são os que apresentam maior grau de displasia óssea.

Referências Bibliográficas

1. Albright F *et al.* Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation and endocrine dysfunction, with precocious puberty in females: report of five cases. *New Eng. J. Med.* 216: 727-746, 1937.
2. Shenker A *et al.* Severe endocrine and nonendocrine manifestations of the McCune-Albright syndrome associated with activating of stimulatory G protein G_s. *J Pediatr* 1993, 123(4): 510-514.
3. Eugster EA *et al.* Aromatase Inhibitors in Precocious Puberty: Rationale and Experience to Date. *Treat Endocrinol* 2004; 3 (3): 141-151.
4. Estrada A *et al.* Long-term Outcomes of Letrozole Treatment for Precocious Puberty in Girls with McCune-Albright Syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2016: 175 (5): 477-483.
5. Neyman A *et al.* Treatment of Girls and Boys with McCune-Albright Syndrome with Precocious Puberty – Update 2017. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2017 December ; 15(2): 136–141.
6. Medina YN *et al.* Evolving Diagnosis of McCune-Albright Syndrome. Atypical Presentation and Follow up. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 22, 373-377 (2009).
7. Bercaw-Pratt JL *et al.* Diagnosis and Management of Precocious Puberty in Atypical Presentations of McCune-Albright Syndrome: A Case Series Review. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 25 (2012).
8. Turan S *et al.* GNAS Spectrum of Disorders. *Curr Osteoporos Rep* DOI 10.1007/s11914-015-0268-x.
9. Cong Q *et al.* G_s signaling in skeletal development, homeostasis and diseases. *Current Topics in Developmental Biology.* ISSN 0070-2153. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2018.11.019>.
10. Salpea P *et al.* Carney complex and McCune Albright syndrome: An overview of clinical manifestations and human molecular genetics. *Molecular and Cellular Endocrinology* 386 (2014) 85–91.
11. Lumbroso *et al.* Activating G_s Mutations: Analysis of 113 Patients with Signs of McCune-Albright Syndrome—A European Collaborative Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2004. 89(5):2107–2113.
12. Weinstein LS *et al.* Activating Mutations of the Stimulatory G Protein in the McCune-Albright Syndrome. *The New England Journal of Medicine.* Vol 325. N° 24. 1991.

13. Lo FS *et al.* Detection of Rare Somatic GNAS Mutation in McCune-Albright Syndrome Using a Novel Peptide Nucleic Acid Probe in a Single Tube. *Molecules* 2017, 22, 1874; doi:10.3390/molecules22111874.
14. Schwindinger WF *et al.* Identification of a mutation in the gene encoding the α subunit of the stimulatory G protein of adenylyl cyclase in McCune-Albright syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992.
15. Robinson C *et al.* Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome: Clinical and Translational Perspectives. *Curr Osteoporos Rep* (2016) 14:178–186.
16. Boyce AM *et al.* Improving patient outcomes in fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: an international multidisciplinary workshop to inform an international partnership. *Arch Osteoporos.* 2017 December ; 12(1): 21. doi:10.1007/s11657-016-0271-6.
17. Vökl TMK *et al.* McCune-Albright Syndrome: Clinical Picture and Natural History in Children and Adolescents. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 19, 551-559 (2006).
18. Boyce AM *et al.* Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome. GeneReviews® (Internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019.
19. Riminucci M *et al.* The histopathology of fibrous dysplasia of bone in patients with activating mutations of the *gsá* gene: site-specific patterns and recurrent histological hallmarks. *J. Pathol.* 187: 249–258 (1999)
20. Hart ES *et al.* Onset, progression, and plateau of skeletal lesions in fibrous dysplasia and the relationship to functional outcome. *Journal of bone and mineral research.* Volume 22, number 9, 2007.
21. Bhattacharyya N *et al.* Mechanism of FGF23 Processing in Fibrous Dysplasia. *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol. 27, No. 5, May 2012, pp 1132–1141.
22. Wang Y *et al.* Efficacy and safety of bisphosphonate therapy in mccune-albright syndrome related polyostotic fibrous dysplasia: a single-center experience. *Endocrine practice.* Doi:10.4158/ep-2018-0328.
23. Florenzano P *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*, Vol. 34, No. xx, Month 2019, pp 1–8 DOI: 10.1002/jbmr.3649.
24. Kim IS *et al.* Activating Mutation of GS α in McCune-Albright Syndrome Causes Skin Pigmentation by Tyrosinase Gene Activation on Affected Melanocytes. *Horm Res* 1999;52:235–240.

25. Mieszczak J *et al.* Treatment of Precocious Puberty in McCune-Albright Syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2007 August ; 4(0 4): 419–422.
26. Schoelwer M *et al.* Treatment of Peripheral Precocious Puberty. *Endocr Dev.* 2016;29: 230–239. doi:10.1159/000438895.
27. Kang E *et al.* Etiology and therapeutic outcomes of children with gonadotropin independent precocious puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2016;21:136-142.
28. Corica D *et al.* Peculiarities of Precocious Puberty in Boys and Girls With McCune-Albright Syndrome. *Frontiers in Endocrinology* June 2018 | Volume 9 | Article 337.
29. Syed FA *et al.* Ketoconazole Treatment of Gonadotropin Independent Precocious Puberty in Girls with McCune-Albright Syndrome: A Preliminary Report. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 12, 81-83 (1999).
30. Sonino N *et al.* The endocrine effects of ketoconazole. *J. Endocrinol. Invest.* 9: 341 , 1986.
31. Greenblatt DJ *et al.* Liver Injury Associated With Ketoconazole: Review of the Published Evidence. *The Journal of Clinical Pharmacology* 54(12) 1321–1329.
32. Mieszczak J *et al.* The Aromatase Inhibitor Anastrozole Is Ineffective in the Treatment of Precocious Puberty in Girls with McCune-Albright Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 2751–2754, 2008.
33. Wit JM *et al.* Aromatase inhibitors in pediatrics. *Nat. Rev. Endocrinol.* 8, 135–147 (2012).
34. Diaz-Thomas A *et al.* Use of aromatase inhibitors in children and adolescents: what's new?. *Current Opinion in Pediatrics* 2010, 22:501–507.
35. Alves C *et al.* Partial benefit of anastrozole in the long-term treatment of precocious puberty in McCune-Albright syndrome. *J Pediatr Endocr Met* 2012;25(3-4):323–325.
36. Feuillan PP *et al.* Letrozole Treatment of Precocious Puberty in Girls with the McCune-Albright Syndrome: A Pilot Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007.92(6):2100–2106.
37. Wang X *et al.* Management of precocious puberty in girls with McCune–Albright syndrome using letrozole. *Endocrine Connections* (2018) 7, 1424–1431 .
38. Sawathiparnich P *et al.* Tamoxifen Improved Final Height Prediction in a Girl with McCune-Albright Syndrome: Patient Report and Literature Review. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 19, 81-86 (2006).

39. Eugster EA *et al.* Tamoxifen treatment for precocious puberty in McCune-Albright syndrome: a multicenter trial. *The Journal of Pediatrics*. July 2003.
40. Sims EK *et al.* Fulvestrant treatment of precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome. *International Journal of Pediatric Endocrinology* 2012, 2012:26.
41. Aversa T *et al.* Phenotypic testicular abnormalities and pubertal development in boys with McCune-Albright syndrome. *Italian Journal of Pediatrics* (2018) 44:136.
42. Brown RJ *et al.* Cushing Syndrome in the McCune-Albright Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, April 2010, 95(4):1508–1515.
43. Kirk JMW *et al.* Cushing's syndrome caused by nodular adrenal hyperplasia in children with McCune-Albright syndrome. *J Pediatr* 1999;134:789-92.
44. Gillis D *et al.* Prolonged Remission of Severe Cushing Syndrome without Adrenalectomy in an Infant with McCune-Albright Syndrome. *J Pediatr* 2008;152:882-4.
45. Salenave S *et al.* Acromegaly and McCune-Albright Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, June 2014, 99(6):1955–1969.
46. Elhai M *et al.* McCune-Albright syndrome revealed by hyperthyroidism at advanced age. *Annales d'Endocrinologie* 72 (2011) 526–529.
47. Greulich, W. W.; Pyle, S. I. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2. Ed., Stanford: Stanford University Press, 1959. 256 p.
48. Tanner JM. Growth at adolescence. Oxford: Blackwell; 1962.
49. Sanctis C *et al.* McCune-Albright Syndrome: A Longitudinal Clinical Study of 32 Patients. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 12, 817-826 (1999).
50. Ringel MD *et al.* Clinical Implications of Genetic Defects in G Proteins: The Molecular Basis of McCune-Albright Syndrome and Albright Hereditary Osteodystrophy. *Reviews in Molecular Medicine*. Vol.75, No.4. 1996.
51. Wong SC *et al.* Long-term health outcomes of adults with McCune-Albright syndrome. *Clinical Endocrinology*. 2017;87:627–634.
52. Rodríguez LAG *et al.* A cohort study on the risk of acute liver injury among users of ketoconazole and other antifungal drugs. *J Clin Pharmacol*, 48, 847–852. 1999.
53. Greenblatt DJ *et al.* Ketoconazole and Liver Injury: A Five-Year Update. *Clinical Pharmacology in Drug Development* 2019, 8(1) 6–8.

54. Yan JY *et al.* Ketoconazole Associated Hepatotoxicity: A Systematic Review and Metaanalysis. *Biomed Environ Sci*, 2013; 26(7): 605-610.
55. Messina MF *et al.* Adult height following a combined treatment of ketoconazole - cyproterone acetate - leuprolide depot in a boy with atypical McCune-Albright syndrome. *HORMONES* 2015, 14(2):286-292.
56. Messina MF *et al.* Combined treatment with ketoconazole and cyproterone acetate in a boy with McCune-Albright syndrome and peripheral precocious puberty. *J. Endocrinol. Invest.* 31: 839-840, 2008.
57. Mastorakos G *et al.* Hyperthyroidism in mccune-albright syndrome with a Review of thyroid abnormalities sixty years after the first report. *Thyroid* volume 7, number 3, 1997.
58. Vong CH *et al.* Ketoconazole treatment for Cushing syndrome in McCune-Albright syndrome. *The Journal of Pediatrics*. March 2009.