

## Raquitismo hipofosfatémico y manchas café con leche

Juan David González Rodríguez<sup>1,5</sup>, José María Donate Legaz<sup>2</sup>, José Eugenio Cabrera Sevilla<sup>1</sup>, Sara de Murcia Lemauviel<sup>2</sup>, Ana García González<sup>3</sup>, Encarnación Guillén Navarro<sup>4,5</sup>

1. Nefrología Pediátrica. Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena.

2. Endocrinología Pediátrica. Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena.

3. Neonatología. Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena.

4. Genética Médica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

5. Unidad Multidisciplinar de Enfermedades Renales Hereditarias de la Región de Murcia (UMERH-RM).

### Palabras clave:

Diagnóstico diferencial, raquitismo hipofosfatémico, manchas café con leche, displasia fibrosa, ortopedia.

### Consentimiento:

Se ha solicitado la autorización verbal y por escrito a los tutores legales del paciente para la publicación del caso y sus imágenes en cumplimiento con la normativa legal vigente en materia de confidencialidad y protección de datos.

### Abreviaturas:

ALT: Alanina aminotransferasa

AST: Aspartato aminotransferasa

DF: Displasia fibrosa

FGF23: Factor de crecimiento fibroblástico 23

GH: Hormona de crecimiento

MCL: Manchas café con leche

RTP: Reabsorción tubular de fosfato

T3L: Triiodotironina libre

T4L: Tiroxina libre

TSH: Tirotropina

### Correspondencia:

Dr. Juan David González Rodríguez

ORCID: 0000-0002-8863-2007

Nefrología Pediátrica HGU Santa Lucía

Servicio de Pediatría Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena.

C/ Mezquita, s/n, Paraje Los Arcos, 30202, Santa Lucía. Cartagena (Murcia) España

Email: juandavid.gonzalez@um.es

Recibido: 3/11/20. Aceptado: 26/12/20

### CASO CLÍNICO

Neonato varón, de 2 semanas de vida, que ingresa por fallo de medro, vómitos e ictericia persistente. El paciente es fruto de una gestación controlada, con estudios ecográficos prenatales normales, de padres no consanguíneos y sin antecedentes familiares de interés. En la exploración física presenta buen estado general, destacando únicamente la presencia de MCL diseminadas, con disposición metamérica y bordes irregulares.

A nivel analítico se observa una hiperbilirrubinemia directa, con alteración leve del perfil hepático y datos sugestivos de hipertiroidismo con estudios inmunológicos negativos (bilirrubina directa 4 mg/dl, AST 60 UI/L, ALT 100 UI/L, TSH indetectable, T4L 1,64 ng/dl y T3L 4,6 pg/ml). Se lleva a cabo un amplio estudio que descarta, entre otras, causas infecciosas, metabólicas y malformativas asociadas a colestasis neonatal.

El mapa óseo y la ecografía tiroidea inicial no presentan anomalías, normalizándose las alteraciones del perfil hepático en los dos primeros años de vida, aunque persisten las MCL y se evidencian alteraciones gammagráficas óseas evolutivas, por lo que se realiza biopsia cutánea de una de las lesiones, sin que se observen variantes patogénicas del gen *GNAS* (figuras I y II).

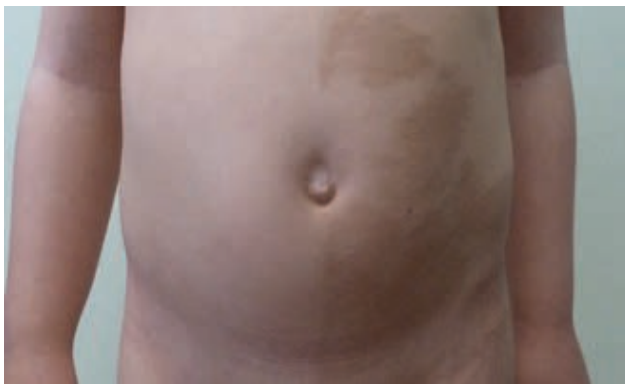


Figura I. Manchas café con leche con disposición metamérica y bordes irregulares.

Posteriormente aumenta la afectación ósea, asociando dolor, y se observa un aumento de la fosfatasa alcalina y disminución progresiva de la fosforemia desde los 4 años, con RTP baja o inapropiadamente normal, así como elevación de los niveles de

FGF23 en plasma, con normalidad en la función renal glomerular y en el manejo renal de calcio, magnesio y citrato (figuras III-V y tabla I).

**Tabla 1 .** Datos analíticos evolutivos del paciente.

Edad (años)	4	5	7	8	9	10
<b>Plasma</b>						
Fósforo (mg/dl)	4,2	3,9	3,5	3,1	3,5	3,5
FA (U/L)	550	793	689	621	462	539
PTHi (pg/ml)	10	17	38	19	19	12
25(OH) VitD3 (ng/ml)	49	-	21	28	43	39
Osteocalcina (ng/ml)	-	-	-	-	318	195
β-CrossLaps (ng/ml)	-	-	-	-	1,7	1,3
FGF23 terminal (RU/ml) [VN 35-138]	-	-	-	191	-	191
<b>Orina</b>						
RTP (ml/100 ml FGR)	92	94	92	83	79	86
TP/GFR (mg/dl)	3,8	3,7	3,22	2,6	2,77	3
V/FG (ml/100 ml FG)	0,51	0,68	0,24	0,64	0,9	0,51

Fosfatasa alcalina. PTHi: Paratohormona intacta. 25(OH)vitD3: 25hidroxivitaminaD3. FGF23: Factor de crecimiento fibroblástico 23. RTP: Reabsorción tubular de fosfato. TP/GFR: reabsorción máxima tubular de fosfato por 100 FA ml de filtrado. V/FG: Volumen urinario correspondiente a 100 ml de filtrado glomerular.



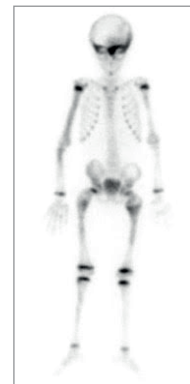
**Figura II.** Gammagrafía ósea (2 años). Además de la captación fisiológica de los cartílagos de crecimiento, se observa afectación discreta en fémur izquierdo, húmero derecho y en la base del cráneo.



**Figura III.** Radiografía de cadera (3 años) que muestra lesiones radiolúcidas en tercio proximal de ambos fémures, con pérdida de trabeculación normal, y discretamente expansivas.



**Figura IV.** Gammagrafía tiroidea (4,5 años). Se evidencia una captación asimétrica, siendo mayor en el lóbulo izquierdo.



**Figura V.** Gammagrafía ósea (6,5 años), que muestra captación patológica en calota, antebrazo derecho y en ambos húmeros y fémures.



## Challenge

### PREGUNTA 1

¿Cuál sería la sospecha diagnóstica y cómo puede realizarse el diagnóstico de confirmación?

### PREGUNTA 2

¿Cuál sería el pronóstico y el tratamiento adecuado para cada una de las manifestaciones de esta entidad?

Las respuestas se publicarán en el siguiente número.  
También puede ver las respuestas en nuestra página web: [www.analesnefrologiapediatrica.com](http://www.analesnefrologiapediatrica.com)

## RESPUESTAS

### ¿Cuál sería la sospecha diagnóstica y cómo puede realizarse el diagnóstico de confirmación?

Alrededor del 5-10 % de los lactantes y del 15-25 % de niños mayores pueden tener entre una y tres MCL de pequeño tamaño sin significado patológico. Sin embargo, cuando aumenta su número, o son grandes, o su forma es abigarrada, pueden ser la primera expresión clínica de una enfermedad significativa, planteándose un dilema diagnóstico no siempre fácil resolver. En el diagnóstico diferencial deben incluirse, entre otras, la neurofibromatosis y los trastornos segmentarios de la pigmentación. La morfología de las MCL en este paciente, junto al resto de signos, hallazgos analíticos y las pruebas de imagen, sugieren el diagnóstico de un síndrome de McCune-Albright<sup>1-5</sup>.

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica y se confirma mediante estudio genético, aunque su normalidad no la descarta, pues la detección depende de la sensibilidad de la técnica y del nivel de mosaicismo del tejido lesionado, siendo menos rentable el estudio en sangre y piel<sup>2-3</sup>.

A los 7-8 años este paciente presenta varias fracturas de huesos largos, incluyendo una de fémur derecha que precisa cirugía. Durante el procedimiento se recoge muestra del tejido óseo displásico, que encuentra una variante patogénica frecuente en el gen GNAS (c.602G>A; p.Arg201His)<sup>2-3</sup>.

### ¿Cuál sería el pronóstico y el tratamiento adecuado para cada una de las manifestaciones de esta entidad?

Actualmente no existe un tratamiento curativo de la enfermedad, y el pronóstico depende de la localización y la gravedad de la afectación, por lo que deben realizarse controles analíticos, radiológicos, visuales y auditivos que permitan la identificación de complicaciones y el tratamiento de la pubertad precoz y otras endocrinopatías, según cada caso<sup>2-4</sup>.

Es frecuente la necesidad de tiroidectomía evolutiva, independientemente de la respuesta al tratamiento con metimazol, pues se trata de una disfunción permanente que precisa una solución definitiva. En relación con el exceso de GH, se prefiere el tratamiento médico con octeótrido y/o antagonistas del receptor de la GH como el pegvisomant<sup>2-4,6</sup>.

Respecto al tratamiento de la DF ósea, el objetivo es optimizar la función con la menor morbilidad posible. Se han descrito resultados satisfactorios con el uso de bifosfonatos, precisando muchos pacientes tratamiento con metabolitos activos de la vitamina D y fósforo<sup>2-5,7</sup>.

En este paciente se inicia terapia con bifosfonatos por dolor a los 6 años, asociando calcitriol y fósforo a los 7-8 años. En la actualidad recibe 800 mg/día de fósforo (25 mg/kg/d) y 0,5 mcg/día de calcitriol (15 ng/kg/d), con buena tolerancia y sin efectos adversos, así como ácido zoledrónico intravenoso cada 6 meses, con adecuado control del dolor y sin que haya presentado nuevas fracturas patológicas, a pesar de la persistencia de la DF. Mantiene el hipertiroidismo leve, sin tratamiento actual, y no asocia otros hallazgos de hiperfunción endocrina, con normalidad en las evaluaciones oftalmológicas y auditivas realizadas periódicamente. Presenta una talla actual en el percentil 34 y una velocidad de crecimiento disminuida (percentil 3) en el último año.

## Comentarios

El síndrome de McCune-Albright es una enfermedad ultra rara (1/100 000 y 1/1 000 000). Descrita en 1937 por McCune y Bruch, y simultáneamente por Albright, se caracteriza por la triada clásica de MCL (habitualmente grandes, con bordes irregulares y predominio en tronco, nalgas y parte posterior del cuello), DF ósea e hiperfunción endocrina, que se refleja de forma especial como pubertad precoz, aunque también se afectan la función tiroidea y el crecimiento, presentándose excepcionalmente como un síndrome de Cushing grave durante el periodo neonatal. Además, asocia frecuentemente una pérdida renal de fosfato, por lo que se incluye en el algoritmo de diagnóstico diferencial del raquitismo hipofosfatémico<sup>2-4,8-9</sup>.

La enfermedad es el resultado de mutaciones somáticas activadoras en la proteína Gs alfa, reguladora del AMP cíclico, lo que favorece la conversión de T4 a T3. Al tratarse de una mutación postcigótica, el resultado es un mosaicismo variable, en el que el número de órganos y funciones afectadas depende del momento y de las células en las que se produce la mutación<sup>2-4,8</sup>. Además, como la señal Gs alfa es bastante ubicua, otros muchos tejidos pueden estar afectados. Se han descrito casos graves de aparición precoz, incluso en periodo neonatal, con afectación multisistémica, hepática y cardiológica<sup>10</sup>.

Las MCL suelen ser la primera manifestación de la enfermedad, en tanto que el resto de las manifestaciones clínicas son más evidentes según avanza la edad de los pacientes, aunque en algunos casos se han descrito remisiones espontáneas o mejoría en alguna de las alteraciones, como el síndrome de Cushing, la pérdida renal de fósforo y la pubertad precoz, persistiendo alteraciones menstruales en mujeres<sup>4,8</sup>. Dado que muchas alteraciones pueden detectarse antes de su manifestación clínica y en diferentes momentos evolutivos, en caso de sospecha de la enfermedad deben realizarse exploraciones complementarias periódicas<sup>2-4,8</sup>. Igualmente, se precisa la valoración de posibles complicaciones, como fracturas, pérdida auditiva y visual y tumores (hueso, mama, testículo, tiroides...), si bien la transformación maligna de las lesiones de la DF parece producirse en menos del 1 % de los pacientes<sup>2-5</sup>. Las alteraciones en el eje somatotropo se asocian con empeoramiento de la DF a nivel craneofacial y pérdida visual por este motivo<sup>6</sup>.

En lo que respecta a la fisiopatología de la pérdida renal de fósforo en esta entidad, se relaciona con el aumento del FGF23 en el tejido óseo displásico, evidenciando mayor expresión en la célula osteogénica madura que en la célula fibroblástica, lo que puede justificar la normalización evolutiva de la hipofosforemia<sup>11</sup>. En los últimos años se ha evidenciado que en esta entidad hay un aumento de la relación entre el FGF-23 inactivo respecto al intacto, a expensas de una disminución de la glicosilación y un aumento de su degradación por la furina<sup>12</sup>.

En cuanto al tratamiento con bifosfonatos, hay resultados contradictorios, pero en general se obtienen mejores resultados con las preparaciones intravenosas y en pacientes con DF no sindrómica, con disminución del dolor<sup>7</sup>. Estudios recientes han analizado su beneficio a largo plazo y no evidencian variaciones en los marcadores de recambio óseo ni en la carga de enfermedad<sup>13</sup>, siendo la alteración esquelética el mayor determinante para la disminución de la calidad de vida de estos pacientes<sup>14</sup>.

Resulta prioritario investigar nuevas dianas terapéuticas para controlar de modo efectivo la DF en estos pacientes<sup>15</sup>. Se han obtenido resultados favorables con denosumab<sup>16</sup>, dado el aumento de expresión del ligando RANK<sup>17</sup>, aunque actualmente no se recomienda su uso generalizado<sup>2-4</sup>. El beneficio de un bloqueo del FGF23 en esta entidad está pendiente de confirmar, aunque es razonable pensar que podría ser una estrategia útil en algunos pacientes, debido a que las fracturas ocurren con mayor frecuencia en los pacientes con fosfatemia elevada e hipofosfatemia, y a la propia acción reguladora del FGF23 sobre la mineralización ósea<sup>18-21</sup>.

## Conflicto de intereses

Los autores de este documento han obtenido colaboración de Kyowa Kirin para asistencia docente. El Dr. Juan David González Rodríguez ha recibido honorarios por su participación en conferencias docentes y ha formado parte de publicaciones patrocinadas por Kyowa Kirin. Ninguna de estas actividades ha influido en la elaboración y el contenido de este documento.

## Bibliografía

- Shah KN. The diagnostic and clinical significance of café-au-lait macules. *Pediatr Clin North Am.* 2010 Oct;57(5):1131-53.
- Boyce AM, Florenzano P, de Castro LF, Collins MT. Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome. 2015 Feb 26 [updated 2019 Jun 27]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews*®[Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.
- Javaid MK, Boyce A, Appelman-Dijkstra N, Ong J, Defabianis P, Offiah A, et al. Best practice management guidelines for fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: a consensus statement from the FD/MAS international consortium. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Jun 13;14(1):139. doi: 10.1186/s13023-019-1102-9.
- Spencer T, Pan KS, Collins MT, Boyce AM. The Clinical Spectrum of McCune-Albright Syndrome and Its Management. *Horm Res Paediatr.* 2019;92(6):347-356.
- Bousson V, Rey-Jouvin C, Laredo JD, Le Merrer M, Martin-Duverneuil N, Feydy A, et al. Fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome: imaging for positive and differential diagnoses, prognosis, and follow-up guidelines. *Eur J Radiol.* 2014;83(10):1828-42.
- Yao Y, Liu Y, Wang L, Deng K, Yang H, Lu L, et al. Clinical characteristics and management of growth hormone excess in patients with McCune-Albright syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(3):295-303.
- Majoor BC, Appelman-Dijkstra NM, Fiocco M, van de Sande MA, Dijkstra PS, Hamdy NA. Outcome of Long-Term Bisphosphonate Therapy in McCune-Albright Syndrome and Polyostotic Fibrous Dysplasia. *J Bone Miner Res.* 2017;32(2):264-76.
- Collins MT, Singer FR, Eugster E. McCune-Albright syndrome and the extraskeletal manifestations of fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7(Suppl 1):S4. doi: 10.1186/1750-1172-7-S1-S4
- Bitzan M, Goodyer PR. Hypophosphatemic Rickets. *Pediatr Clin North Am.* 2019 Feb;66(1):179-207.
- Lourenço R., Dias P, Gouveia R, Sousa AB, Graça Oliveira G. Neonatal McCune-Albright syndrome with systemic involvement: a case report. *J Med Case Rep.* 2015;9:189. doi: 10.1186/s13256-015-0689-2.
- Kobayashi K, Imanishi Y, Koshiyama H, Miyauchi A, Wakasa K, Kawata T, et al. Expression of FGF23 is correlated with serum phosphate level in isolated brous dysplasia. *Life Sci.* 2006;78(20):2295-301.
- Bhattacharyya N, Wiench M, Dumitrescu C, Connolly BM, Bugge TH, Patel HV, et al. Mechanism of FGF23 processing in fibrous dysplasia. *J Bone Miner Res.* 2012;27(5):1132-41.
- 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 Apr;34(4):653-660.
- Majoor BCJ, Andela CD, Bruggemann J, van de Sande MAJ, Kaptein AA, Hamdy NAT, et al. Determinants of impaired quality of life in patients with fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):80. doi: 10.1186/s13023-017-0629-x.
- Cune-Albright Syndrome: Clinical and Translational Perspectives. *Curr Osteoporos Rep.* 2016;14(5):178-86.
- Boyce AM, Chong WH, Yao J, Gafni RI, Kelly MH, Chamberlain CE, et al. Denosumab Treatment for Fibrous Dysplasia. *J Bone Miner Res.* 2012;27(7):1462-70.
- de Castro LF, Burke AB, Wang HD, Tsai J, Florenzano P, Pan KS, et al. Activation of RANK/RANKL/OPG Pathway Is Involved in the Pathophysiology of Fibrous Dysplasia and Associated With Disease Burden. *J Bone Miner Res.* 2019 Feb;34(2):290-294.
- Fukumoto S. FGF23-FGF Receptor/Klotho Pathway as a New Drug Target for Disorders of Bone and Mineral Metabolism. *Calcif Tissue Int.* 2016;98(4):334-40.
- Leet AI, Chebli C, Kushner H, Chen CC, Kelly MH, Brillante BA, et al. Fracture incidence in polyostotic brous dysplasia and the McCune-Albright syndrome. *J Bone Miner Res.* 2004;19(4):571-7.
- Guo YC, Yuan Q. Fibroblast growth factor 23 and bone mineralisation. *Int J Oral Sci.* 2015;7(1):8-13.
- de la Cerda-Ojeda F, González-Rodríguez JD, Madariaga L, Martínez-Díaz-Guerra G, Matoses-Ruipérez ML. Hypophosphataemic Rickets: Similar Phenotype of Different Diseases. *Adv Ther.* 2020 May;37(Suppl 2):80-88.