



## DERMATOPATOLOGIA

# Síndrome de McCune-Albright: relato de caso com exame de microscopia eletrônica de transmissão<sup>☆,☆☆</sup>



Victor Garcia Neto <sup>a</sup>, Hiram Larangeira de Almeida Jr <sup>a,b,\*</sup>,  
Cláudia Fernandes Lorea <sup>c</sup>, Valéria Magalhães Jorge <sup>d</sup>  
e Antônia Larangeira de Almeida <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil

<sup>b</sup> Departamento de Dermatologia, Universidade Federal de Pelotas e Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil

<sup>c</sup> Genética, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil

<sup>d</sup> Professora Adjunta de Patologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil

<sup>e</sup> Liga de Dermatologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil

Recebido em 28 de maio de 2021; aceito em 5 de setembro de 2021

## PALAVRAS-CHAVE

Displasia fibrosa poliostótica;  
Manchas café com leite;  
Microscopia eletrônica de transmissão

**Resumo** A síndrome de McCune-Albright é uma doença genética com mosaicismos cutâneos causados por mutações ativadoras pós-zigóticas no locus GNAS. Ela consiste em uma tríade de displasia óssea fibrosa, máculas café-com-leite e puberdade precoce. Examinamos uma paciente do sexo feminino, de 22 anos, com mancha café com leite no lado direito do abdômen, com distribuição semelhante a um tabuleiro de xadrez, estendendo-se até a coxa direita com contornos geográficos. Ela também apresenta cisto ovariano, escoliose e obesidade truncular. Biópsias foram obtidas da área hiperpigmentada e processadas por microscopia óptica e microscopia eletrônica de transmissão. A microscopia óptica mostrou pigmento de melanina aumentado com coloração H&E. A imunohistoquímica com marcadores melanocíticos (HMB-45 e Melan-A) revelou um número normal de melanócitos. A microscopia eletrônica de transmissão demonstrou estruturas epidérmicas normais, como desmossomos, filamentos de citoqueratina e hemidesmossomos. Com grandes ampliações, observou-se um *contorno melanossomal irregular*, com recortes em seu contorno.

© 2021 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2021.09.002>

☆ Como citar este artigo: Garcia Neto V, Almeida Jr. HL, Lorea CF, Jorge VM, Almeida AL. Mc Cune-Albright syndrome: a case report with transmission electron microscopy. An Bras Dermatol. 2022;97:58–62.

☆☆ Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento da Universidade Católica de Pelotas e Liga de Dermatologia da Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [hiramalmeidajr@hotmail.com](mailto:hiramalmeidajr@hotmail.com) (H.L. de Almeida Jr).

## Introdução

A síndrome de McCune-Albright (SMA) – OMIM # 174800 – é uma doença genética com mosaïcismo cutâneo causado por mutações ativadoras pós-zigóticas no locus *GNAS*, codificando a proteína  $G_s\alpha$ .<sup>1,2</sup> A SMA foi originalmente descrita em 1936 como uma tríade de displasia fibrosa óssea, máculas cutâneas café-com-leite e puberdade precoce. No entanto, agora é reconhecido que seu fenótipo é muito mais complexo.<sup>3</sup> Outras endocrinopatias, incluindo hipertireoidismo, cistos ovarianos produtores de estrogênio, excesso de hormônio do crescimento, perda de fosfato renal com ou sem raquitismo/osteomalácia e síndrome de Cushing podem ser observadas em associação com a tríade original.<sup>2,4</sup>

A SMA é mais frequentemente identificada por achados dermatológicos. As máculas café-com-leite aparecem no período neonatal ou nos primeiros meses de vida. Essas máculas têm bordas irregulares (descritas como “costa do Maine”) e são unilaterais.<sup>5</sup>

Existem ainda lacunas de conhecimento substanciais sobre a fisiopatologia da SMA e sua história natural,<sup>6</sup> e há poucas informações sobre as máculas café-com-leite, que foram examinadas com microscopia óptica, imuno-histoquímica e microscopia eletrônica de transmissão (MET) neste relato.

## Materiais e métodos

Foi examinada uma paciente de 22 anos que apresentava manchas café-com-leite hipercrômicas segmentares no lado direito do abdome desde o nascimento, com distribuição semelhante a um tabuleiro de xadrez, respeitando a linha

média (fig. 1A), estendendo-se à coxa direita com contornos geográficos (figs. 1B e C). A paciente foi submetida à correção cirúrgica de escoliose na infância e apresentava também cisto ovariano e obesidade troncular. Ela havia sido diagnosticada com neurofibromatose tipo 1 na infância, porém sem a presença de neurofibromas, nódulos de Lish ou efélides axilares.

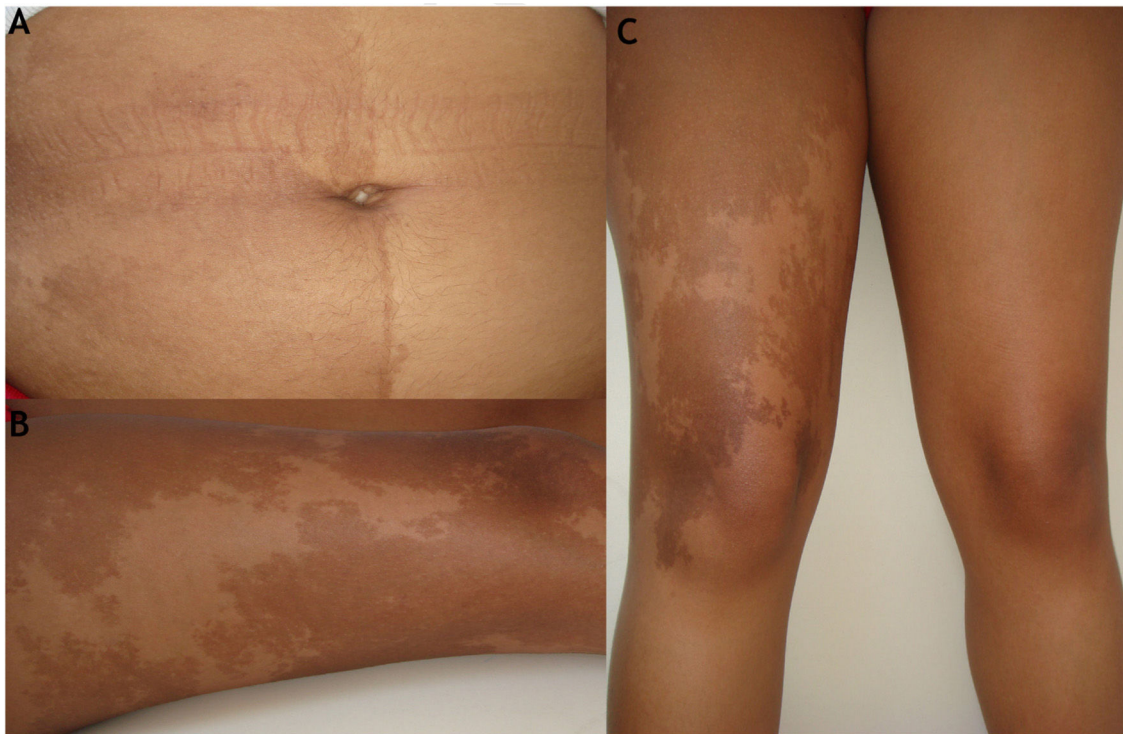
As biópsias foram retiradas da área hiperpigmentada e analisadas com microscopia óptica – hematoxilina & eosina (HE) e imuno-histoquímica com HMB-45 e Melan-A – e com MET tendo a epiderme como alvo dos cortes ultrafinos.

## Resultados

A microscopia óptica mostrou aumento do pigmento melanina na coloração pela HE (fig. 2A), e em algumas áreas o pigmento foi visto também nas camadas suprabasais (fig. 2B). A imuno-histoquímica com marcadores melanocíticos (HMB-45 e Melan-A) revelou um número normal de melanócitos (figs. 2C e D).

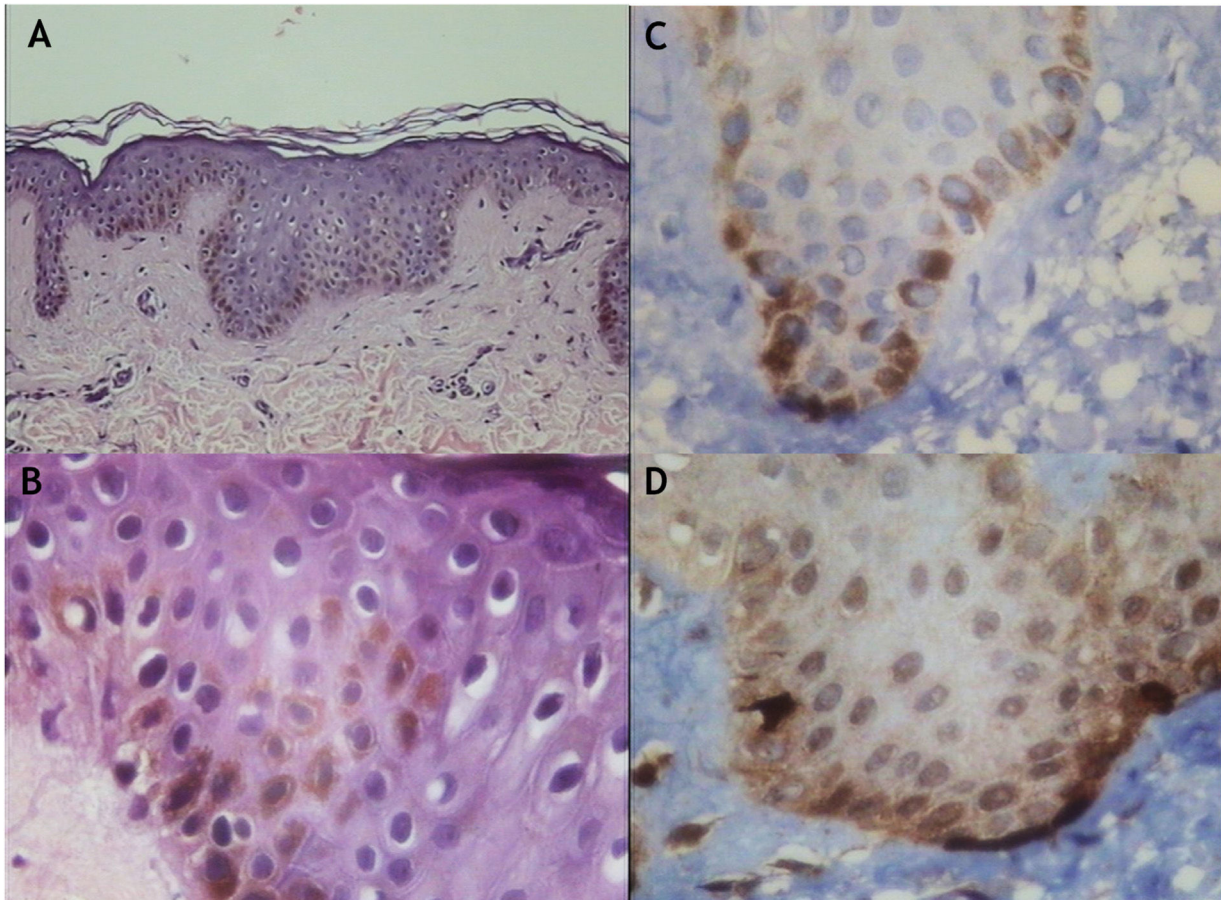
A MET demonstrou estruturas epidérmicas normais, como desmossomos, filamentos de citoqueratina, membrana basal e hemidesmossomos (fig. 3). Observou-se elevada quantidade de melanossomos nos queratinócitos (fig. 3B), que mediam 0,38 a 0,67 nm, além de variação na sua forma e no tamanho (figs. 3B, 4A e 5).

Com grandes ampliações, puderam ser observados recortes no contorno dos melanossomos (fig. 4), bem como um contorno melanossomal irregular (fig. 5), em contraste com os melanossomos normais, que apresentam contorno regular e formato oval (fig. 5, detalhe).

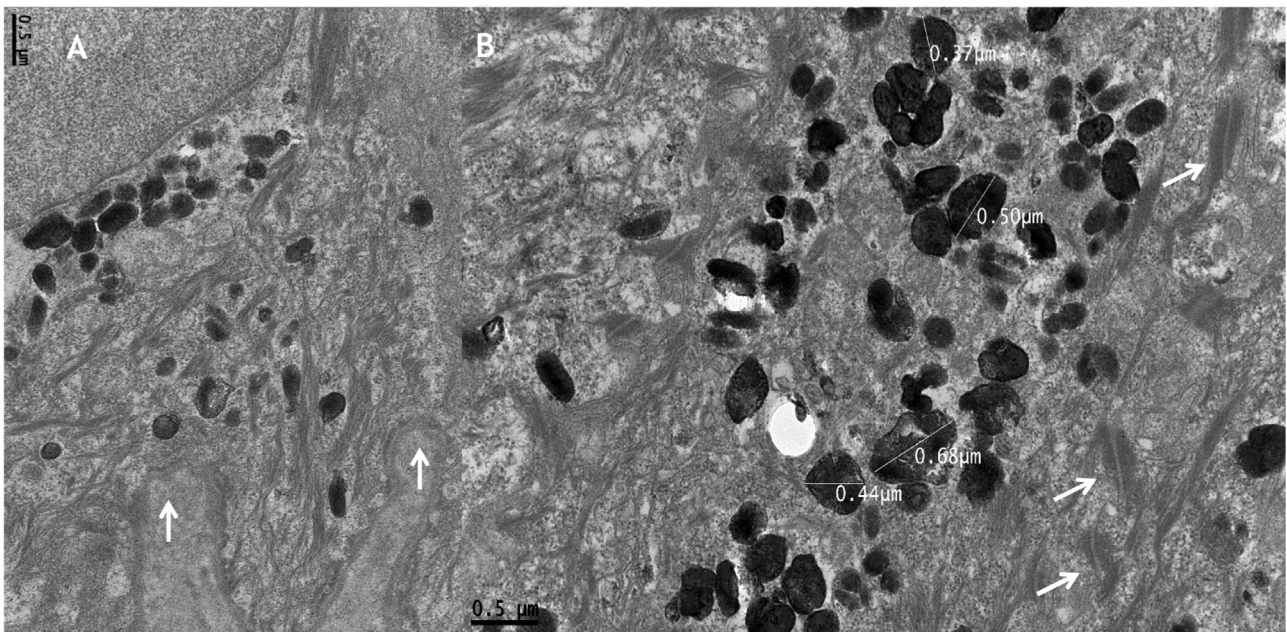


**Figura 1** (A), Mancha hipercrômica segmentar café-com-leite no abdome, com distribuição semelhante a um tabuleiro de xadrez, respeitando a linha média do corpo. (B e C), Mancha hipercrômica segmentar café-com-leite na coxa direita com contorno geográfico.



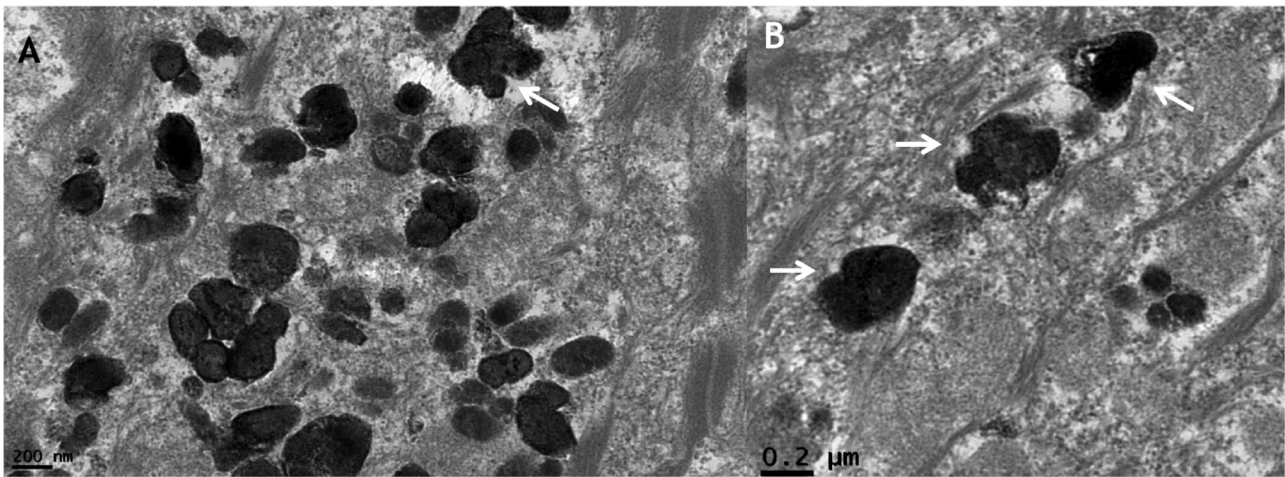


**Figura 2** Microscopia óptica. (A), Aumento do pigmento melanina na coloração pela Hematoxilina & eosina (150×). (B), Aumento do pigmento melanina na coloração pela Hematoxilina & eosina, que também foi observado nas camadas suprabasais (400×). (C), A imuno-histoquímica com marcador melanocítico (HMB-45) confirmou um aumento de melanina e revelou um número normal de melanócitos (400×). (D), A imuno-histoquímica com marcador melanocítico (HMB-45) confirmou um aumento de melanina e revelou um número normal de melanócitos (400×).

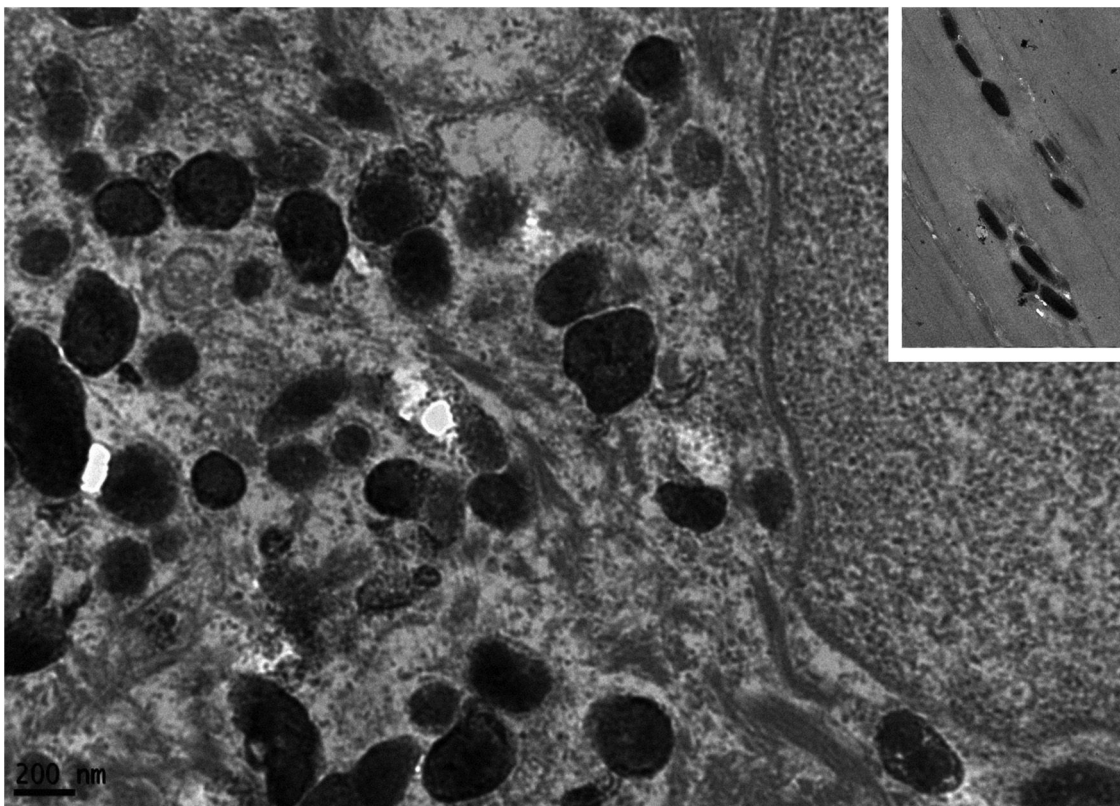


**Figura 3** Microscopia eletrônica de transmissão. (A), Queratinócito basal com hemidesmossomos e membrana basal normal (*setas*; 30.000×). (B), Grande quantidade de melanossomas heterogêneos com tamanho normal e desmossomos normais (*setas*; 30.000×).





**Figura 4** Microscopia eletrônica de transmissão (A e B). Detalhe de melanossomas com recortes em seu contorno (50,000×).



**Figura 5** Microscopia eletrônica de transmissão – detalhe dos melanossomas irregulares; na inserção ilustração de melanossomas regulares ovais normais (50,000×).

## Discussão

Os sinais clínicos da paciente examinada estão de acordo com a literatura, com mácula café-com-leite segmentar, envolvimento ósseo e ovariano.

A microscopia óptica mostrou um aumento do pigmento melanina com um número normal de melanócitos nas lesões hipercrômicas da SMA, demonstrado pelos marcadores de melanócitos.

Não há relatos de estudos ultraestruturais em máculas café-com-leite na SMA, e foi encontrado apenas um estudo

que avaliou manchas café-com-leite utilizando microscopia eletrônica em neurofibromatose em 1992. Nenhum achado ultraestrutural anormal foi observado nos melanócitos ou queratinócitos epidérmicos, e os melanossomas (tanto nos melanócitos quanto nos queratinócitos epidérmicos) tinham aspecto normal.<sup>7</sup>

Os achados do presente estudo também demonstraram aumento de pigmento de melanina. Nas grandes ampliações, entretanto, os melanossomas apresentaram aspecto anormal, sugerindo defeito em sua síntese na SMA.

Este estudo apresenta a primeira descrição das características de manchas café-com-leite em uma paciente com SMA na microscopia eletrônica de transmissão, descrevendo alterações ultraestruturais em melanossomas que apresentaram um contorno irregular em grandes ampliações. O dermatologista deve reconhecer esse distúrbio, considerando a possibilidade de que essas máculas vistas na SMA podem ser confundidas com neurofibromatose, como no caso aqui descrito.

### Suporte financeiro

Nenhum.

### Contribuição dos autores

Victor Garcia Neto: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito.

Hiram Larangeira de Almeida Jr.: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica do manuscrito.

Claúdia Fernandes Lorea: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito.

Valéria Magalhães Jorge: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito.

Antônia Larangeira de Almeida: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito.

### Conflito de interesses

Nenhum.

### Referências

1. Lung H, Hsiao EC, Wentworth KL. Advances in Models of Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;10:925.
2. Boyce AM, Collins MT. Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome: A Rare Mosaic Disease of  $G\alpha_s$  Activation. *Endocr Rev*. 2020;41:345–70.
3. Spencer T, Pan KS, Collins MT, Boyce AM. The Clinical Spectrum of McCune-Albright Syndrome and Its Management. *Horm Res Paediatr*. 2019;92:347–56.
4. Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:12.
5. Anderson S. Café au Lait Macules and Associated Genetic Syndromes. *J Pediatr Heal Care*. 2020;34:71–81.
6. Javid 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;14:139.
7. Mihara M, Nakayama H, Aki T, Inoue T, Shimao S. Cutaneous nerves in cafe au lait spots with white halos in infants with neurofibromatosis An electron microscopic study. *Arch Dermatol*. 1992;128:957–61.