

# Síndrome de McCune-Albright: serie de casos

## *McCune-Albright syndrome: case series*

Tatiana Ckless Moresco Brenner,<sup>1</sup> Liliane Diefenthaler Herter,<sup>2</sup> Cristiane Kopacek<sup>3</sup>

### Resumen

El síndrome de McCune-Albright es una enfermedad genética rara definida por la triada clásica de hiperfunción autónoma de una o más glándulas, manchas cutáneas de color café con leche y displasia fibrosa poliostótica. Entre las diferentes endocrinopatías observadas, la pubertad precoz periférica es la manifestación clínica más común. Las niñas afectadas presentan quistes ováricos recurrentes, que da como resultado la secreción aumentada de estradiol y sangrado intermitente por vagina. Aunque la pubertad precoz periférica es la manifestación endocrina más frecuente, las alteraciones óseas son las que confieren la mayor morbimortalidad al síndrome. El tratamiento se dirige primordialmente al enfoque sintomático. No hay consenso sobre el mejor tratamiento farmacológico hasta el momento. El objetivo del estudio es la descripción de los hallazgos clínicos de cuatro pacientes del sector de Ginecología Infantojuvenil y Endocrinología Pediátrica, en seguimiento en nuestro hospital en el período 1998 a 2019.

**Palabras clave:** síndrome de McCune-Albright, pubertad precoz periférica, displasia fibrosa poliostótica, manchas cutáneas café con leche.

### Summary

*McCune-Albright syndrome is a rare genetic disease defined by the classic triad of autonomic hyperfunction of one or more glands, café-au-lait skin spots and polyostotic fibrous dysplasia. Among the different endocrinopathies observed, precocious peripheral puberty is the most common clinical manifestation. Affected girls have recurrent autonomous ovarian cysts, resulting in increased secretion of estradiol and intermittent bleeding through vagina. Although precocious peripheral puberty is the most frequent endocrine manifestation, it is the bone alterations that confer the greatest morbidity and mortality to the syndrome. Treatment is primarily aimed at a symptomatic approach. There is no consensus on the best pharmacological treatment to date. The aim of the study is to describe the clinical findings of four patients from the Child and Adolescent Gynecology Sector and Pediatric Endocrinology, followed at our hospital from 1998 to 2019.*

**Keywords:** McCune-Albright syndrome, precocious peripheral puberty, polyostotic fibrous dysplasia, café-au-lait skin spots.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de McCune-Albright (SMA) es una enfermedad genética rara definida por la presencia de al menos dos de los siguientes hallazgos: hiperfunción autónoma de una o más glándulas endocrinas, displasia fibrosa poliostótica (DFP) y manchas en la piel de color café con leche. La prevalencia estimada de este síndrome es de 1/100 000 a 1/1 000 000.<sup>1</sup>

El SMA es causado por una mutación poscigótica aleatoria en el gen *GNAS* (*guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating*), que codifica

una parte del complejo de proteínas denominado *guanine nucleotide-binding protein* o proteínas G, lo que conduce al mosaicismo de las células afectadas.<sup>2-4</sup>

La pubertad precoz periférica (PPP) es la manifestación endocrinológica más común, que afecta principalmente a las niñas, y es resultado del incremento de la producción de estradiol por parte de los quistes ováricos funcionales y de los autónomos. Aunque el SMA inicialmente causa pubertad precoz independiente de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), algunas pacientes presentarán tardíamente la pubertad precoz central (PPC) debido a la exposición prolongada y fluctuante a los esteroides sexuales, sensibilizando el hipotálamo.<sup>5</sup>

Aunque la PPP sea la manifestación endocrinológica más frecuente, las alteraciones óseas son

**1.** Médica Ginecóloga, especialista en Ginecología Infantojuvenil, Universidad Federal de Ciencias de la Salud de Porto Alegre (UFCSA), Porto Alegre, Brasil.

**2.** Profesora de Ginecología Infantojuvenil, Universidad Federal de Ciencias de la Salud de Porto Alegre (UFCSA), Porto Alegre, Brasil.

**3.** Profesora de Pediatría, Universidad Federal de Ciencias de la Salud de Porto Alegre (UFCSA). Servicio de Ginecología Infantojuvenil y Endocrinología Pediátrica del Hospital de Niños de Santo Antonio, Porto Alegre, Brasil.

las que confieren mayor morbimortalidad a este síndrome. La DFP puede variar desde lesiones aisladas en el cráneo o extremidades al compromiso de todo el sistema esquelético, causando deformidad craneal y facial, asimetría de las extremidades, fracturas y compresión nerviosa.<sup>6</sup>

Las manchas cutáneas de color café con leche son típicamente la primera manifestación clínica de esta enfermedad y se producen debido a la presencia de la mutación activadora de la proteína G en los melanocitos. No hay correlación entre el tamaño de las manchas y el alcance de la enfermedad, como tampoco hay correspondencia entre el lado de la lesión cutánea y el de la lesión ósea. Las manchas presentan la particularidad de no cruzar la línea media. El tronco y el rostro son más comúnmente afectados que las extremidades.<sup>7</sup>

Otras endocrinopatías pueden estar presentes en el SMA: hipertiroidismo, hiperprolactinemia, acromegalia o gigantismo, hipercortisolismo, diabetes mellitus e hiperparatiroidismo. Las disfunciones tiroideas son la segunda endocrinopatía más común asociada con el SMA.<sup>8</sup>

El diagnóstico del SMA es clínico y debe ser siempre considerado en niñas prepúberes con formación recurrente de quistes foliculares funcionales y sangrado por vagina intermitente.<sup>9</sup>

Todos los pacientes deben ser sometidos a una evaluación neurológica, oftalmológica y auditiva en el momento del diagnóstico y, después de establecido este, de forma periódica.

El tratamiento se dirige a cada uno de los elementos presentes en el síndrome y apunta principalmente al enfoque sintomático. El objetivo del tratamiento de la pubertad precoz es reducir el impacto psicológico del sangrado recurrente por vagina y el compromiso de la estatura adulta final, debido a la fusión epifisaria temprana secundaria, dada por la exposición estrogénica.<sup>10</sup> El objetivo del tratamiento de la enfermedad ósea es reducir el dolor, la compresión nerviosa o la asimetría ósea. Las manchas café con leche no requieren tratamiento.

Los pacientes portadores de este síndrome generalmente presentan problemas psicológicos y sociales debido a las deformidades óseas, especialmente cuando se produce la asimetría facial, además del deterioro neurológico o la discapacidad resultante de las lesiones óseas.<sup>11</sup>

## OBJETIVO

El objetivo del presente estudio es describir los hallazgos clínicos de cuatro pacientes con diagnóstico de SMA en seguimiento en el sector de Ginecología y Endocrinología Pediátrica de nuestro hospital.

## MATERIALES Y METODOLOGÍA

El estudio es una serie de casos de SMA. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de nuestro hospital el 14 de mayo de 2019. Los criterios de inclusión fueron niñas de hasta 18 años que presentaran la tríada clásica del síndrome, en seguimiento en la clínica ambulatoria de Ginecología y Endocrinología Pediátrica del Hospital de Niños Santo Antonio, entre 1998 y 2019. Se realizó una revisión de los registros médicos electrónicos de estas pacientes con el objetivo de obtener información sobre edad, signos y síntomas al momento del diagnóstico, exámenes realizados durante la investigación diagnóstica (imágenes y laboratorio), tratamiento propuesto y evolución de la enfermedad.

## RESULTADOS

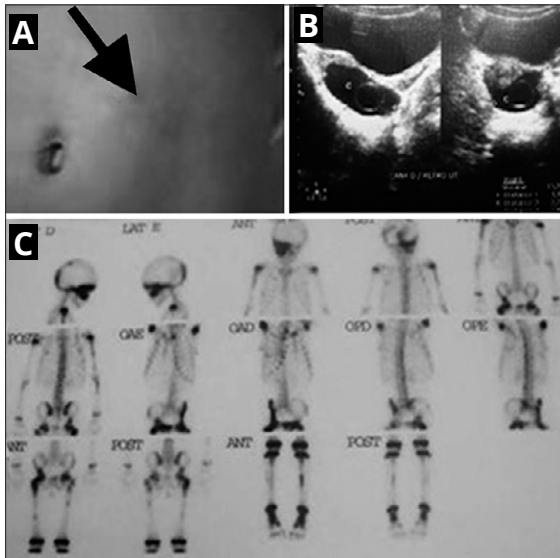
### Caso 1

J.P.S., sexo femenino, edad actual 13 años y 3 meses. Presentó telarca con 1 año y 6 meses de edad, y sangrado genital dos meses después. En el examen físico: mancha cutánea café con leche en el lado izquierdo; Tanner M3P1. Exámenes de laboratorio: estradiol 90.7 pg/ml; hormona luteinizante (LH) < 0.07 mUI/ml; hormona foliculoestimulante (FSH) < 0.5 mUI/ml. Ecografía pelviana con volumen uterino de 11 cm<sup>3</sup>, ovario izquierdo con quiste de 3.0 cm de diámetro y ovario derecho con quiste de 1.5 cm. Rayos X de edad ósea (EO) con una evolución superior a 2 desviaciones estándar. Alteraciones en el centellograma óseo en órbita derecha y maxilar derecho. Se indicó tratamiento con acetato de medroxiprogesterona intramuscular (IM), con control del sangrado genital.

A los 4 años y 6 meses presentó progresión de las lesiones óseas, por lo que se indica bisfosfonatos. A los 6 años y 3 meses evolucionó hacia PPC, cuando comenzó el tratamiento con agonistas de la GnRH (goserelina 10.8 mg IM trimestral). A los 9 años y 6 meses, con Tanner M5P5 y EO compatible con 11 años y 6 meses, se suspendió

el tratamiento con agonistas de la GnRH. Se indicó tamoxifeno 20 mg por vía oral (VO) diariamente y se suspendió seis meses después, ya que la paciente inició un sangrado vaginal cíclico.

Actualmente presenta ciclos menstruales regulares, una estatura final de 144 cm (P3-15), 10 cm por debajo de su objetivo genético (154 cm, P5-10).



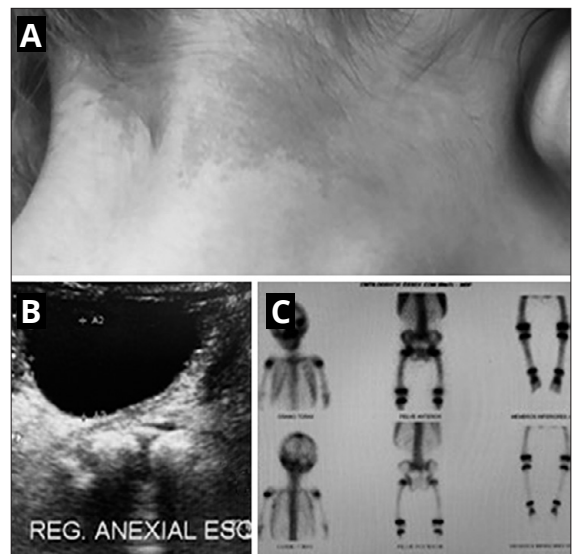
**Figura 1.** A) Mancha cutánea café con leche en el abdomen. B) Ecografía pélvica con ovario izquierdo con quiste de 3.0 cm de diámetro y ovario derecho con quiste de 1.5 cm. C) Centellograma óseo con alteraciones en órbita derecha y maxilar derecho.

### Caso 2

M.S.S., sexo femenino, edad actual 7 años y 10 meses. Presentó telarca y sangrado genital a los 2 años y 2 meses de edad. En el examen físico: mancha cutánea café con leche en la región cervical posterior, a la izquierda de la línea media; abultamiento en la región temporal izquierda; Tanner M3P1. Exámenes de laboratorio: estradiol 32 pg/ml; LH 0.1 mUI/ml; FSH 0.2 mUI/ml; hormona estimulante de la tiroides (TSH) 2.4  $\mu$ UI/ml. Ecografía pélvica con volumen uterino de 12.5 cm<sup>3</sup>, ovario izquierdo con quiste simple de 4.3 x 3.5 cm y ovario derecho con volumen de 1.5 cm<sup>3</sup>. EO con un avance superior a 8 desviaciones estándar. Centellograma con alteraciones en la hemicara izquierda (órbita y maxilar). Se indicó acetato de medroxiprogesterona IM, con persistencia de episodios recurrentes de sangrado genital.

A los cuatro años presentó un progreso del cuadro óseo y asimetría facial (región temporal derecha). Se indicó agente bisfosfonato (pamidronato intravenoso) y tamoxifeno 10 mg por día, con buena respuesta inicial.

A los seis años presentó pérdida visual progresiva en el ojo derecho que evolucionó hacia amaurosis. La tomografía de cráneo demostró una extensa displasia ósea que acometía la cavidad esfenoidal y frontal a la derecha, con compromiso del canal óptico derecho. Pruebas de audición normales. La niña presenta episodios recurrentes de sangrado por vagina, aproximadamente uno por año. En la actualidad recibe diariamente vitamina D 1000 UI, carbonato de calcio 2000 mg y tamoxifeno 20 mg, y se mantiene el bisfosfonato (pamidronato intravenoso).

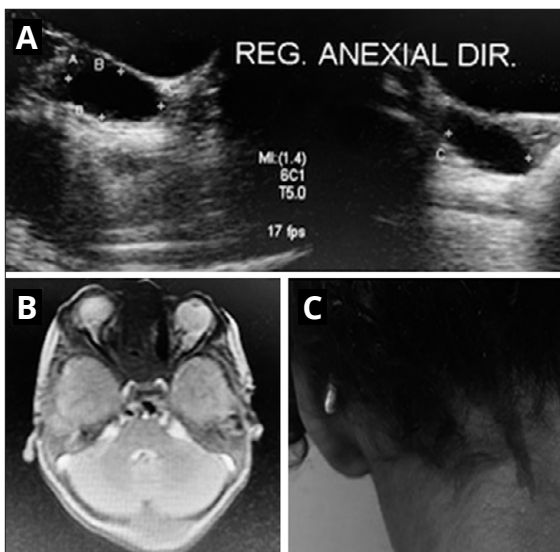


**Figura 2.** A) Mancha cutánea café con leche en la región cervical posterior. B) Ecografía pélvica con ovario derecho con quiste simple de 3.4 x 3.0 x 1.8 cm. C) Tomografía de cráneo con displasia ósea acometiendo la cavidad esfenoidal y frontal a la derecha, con compromiso del canal óptico derecho.

### Caso 3

M.B.B., sexo femenino, edad 1 año y 11 meses. Presentó telarca y sangrado genital a los 8 meses de edad. En el examen físico: dos manchas cutáneas café con leche en la región cervical posterior, una a la derecha y otra a la izquierda, que no cruzan la línea media; frecuencia cardíaca 148 latidos por minuto. Tanner M3P2, hiperpigmen-

tación de las aréolas, pezones y labios menores. Exámenes de laboratorio iniciales: estradiol 698 pg/ml; LH < 0.1 mUI/ml; FSH < 0.5 mUI/ml; TSH < 0.01  $\mu$ UI/ml; T4 libre 3.96 ng/dl. Ecografía pelviana con volumen uterino de 4.4 cm<sup>3</sup> y ovario izquierdo con volumen de 22 cm<sup>3</sup> que contiene un quiste de 4.7 cm de diámetro. EO con un avance superior a 8 desviaciones estándar. Centellograma con discreta anomalía en la base del cráneo. Se indicó tratamiento para hipertiroidismo. Evolucionó con reducción del volumen uterino y ovárico, caída progresiva de los niveles de estradiol, ausencia de sangrado genital y regresión del estadio de Tanner a M1P1. Con 1 año y 3 meses de edad presentó asimetría en el rostro y centellograma alterado en la región supraorbitaria izquierda. Se optó por no indicar agente bisfosfonato debido a la ausencia de dolores óseos. Por el momento no hay signos de recurrencia de la pubertad precoz.

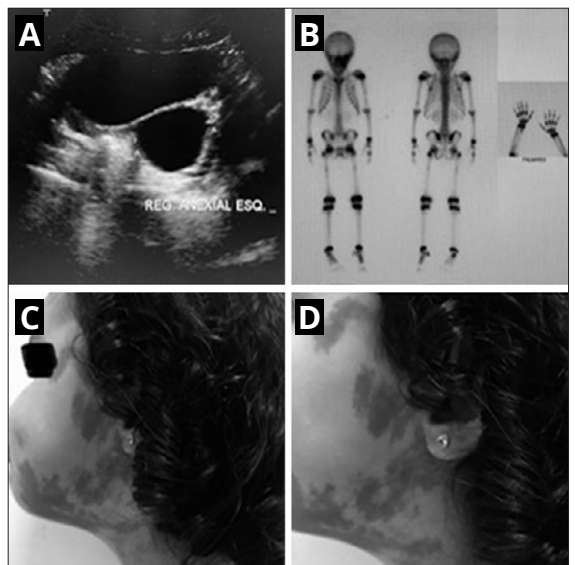


**Figura 3.** A) Ecografía pelviana con ovario izquierdo con quiste de 4.7 cm de diámetro. B) Centellograma con discreta anomalía en la base del cráneo. C) Manchas cutáneas café con leche en la región cervical posterior.

#### Caso 4

M.C.T., sexo femenino, edad actual 5 años y 7 meses. Presentó telarca a los 4 años de edad y sangrado genital tres meses después. En el examen físico: mancha café con leche en hemitórax y región cervical izquierda. Tanner M3P1. Exámenes de laboratorio: FSH < 0.5 mUI/ml;

LH < 0.1 mUI/ml; estradiol 54.8 pg/ml. Ecografía pelviana con ovario izquierdo con quiste simple de 4.3 x 3.5 cm y volumen uterino de 12.5 cm<sup>3</sup>. EO con avance superior a 5 desviaciones estándar. Centellograma óseo presenta anomalía en el cráneo (hemicara izquierda, en la proyección maxilar y periorbital) y en el húmero izquierdo. Se indicó tamoxifeno 10 mg por día, con suspensión del sangrado vaginal y regresión del estadio de Tanner a M1P1. Se optó por no indicar tratamiento con agente bisfosfonato por ausencia de deformidades o dolor óseo. Actualmente es asintomática.



**Figura 4.** A) Ecografía pelviana con ovario izquierdo con quiste simple de 4.3 x 3.5 cm. B) Centellograma óseo presenta anomalía en el cráneo. C y D) Manchas café con leche en hemitórax y región cervical izquierdas.

#### DISCUSIÓN

Aunque algunos agentes farmacológicos hayan sido parcialmente efectivos, no hay consenso acerca del mejor tratamiento farmacológico para la PPP y la DFP hasta el momento. El SMA presenta un enfoque clínico, pero en algunos casos es necesario un enfoque quirúrgico, tanto en el tratamiento de la PPP como de la DFP.

#### Enfoque clínico de la PPP

##### Análogos de la GnRH

El análogo de la GnRH no está indicado porque se trata de una pubertad precoz independiente de la activación del eje gonadotrófico.

### **Antiestrogénicos**

Actualmente, el tratamiento consiste en el uso de dos clases de fármacos con acción antiestrogénica: los inhibidores de aromataasa y los bloqueadores de la acción del estrógeno.

#### ***Inhibidores de la aromataasa***

El letrozol es un potente inhibidor de la aromataasa de larga duración, utilizado para el tratamiento de neoplasias dependientes del estrógeno, como el cáncer de mama. El letrozol suprime los niveles de estrógeno cuando se administra en una dosis de 2.5 mg (aproximadamente 1.5 mg/m<sup>2</sup>) por día. El tratamiento con letrozol es una de las herramientas terapéuticas más adecuadas para niñas con SMA, pero la limitante es su costo elevado.

Un estudio piloto con 9 niñas con SMA tratadas con letrozol en una dosis diaria de 1.5 mg/m<sup>2</sup> durante un período de 12 a 36 meses, mostró reducción de los episodios de sangrado vaginal y del avance de la EO. Sin embargo, no hubo reducción significativa del volumen ovárico en los primeros seis meses de seguimiento.<sup>12</sup>

#### ***Bloqueador de la acción del estrógeno***

El tamoxifeno es un modulador selectivo de los receptores de estrógeno ampliamente utilizado en el tratamiento contra el cáncer de mama. Su mecanismo de acción es la unión a los receptores de estrógeno, con efecto agonista y antagonista según el lugar de acción. Sus ventajas son: ser comercializado en Brasil, tener un costo accesible y estar disponible en el Sistema Único de Salud (SUS).

El tratamiento con tamoxifeno (20 mg/día) demostró una reducción significativa en los episodios de sangrado vaginal y la desaceleración del avance de la EO en un estudio prospectivo multicéntrico, sin cegamiento, que acompañó a 25 niñas con SMA y evidencia de pubertad precoz progresiva durante un año. No hubo diferencias significativas en relación con los niveles séricos de estradiol y gonadotrofinas. Sin embargo, se observó un aumento en los volúmenes ováricos y uterinos, lo que generó dudas acerca de su seguridad a largo plazo.<sup>13</sup>

Un estudio retrospectivo con 8 niñas con SMA y PPP tratadas con tamoxifeno (10-20 mg/día) durante un período promedio de 8.30 años, mostró una estabilización de la maduración ósea con me-

jora en la predicción de la estatura final durante el tratamiento.<sup>14</sup>

Actualmente no hay información disponible sobre la eficacia del tamoxifeno después de 12 meses de terapia. El aumento en el volumen uterino durante el tratamiento genera preocupaciones en relación con los efectos adversos y con la acción del tamoxifeno en el estroma endometrial. Es prudente realizar una ecografía pelviana periódica para evaluar las dimensiones ovárica y uterina en las niñas en tratamiento con tamoxifeno.

El fulvestrant es un antagonista puro de los receptores de estrógeno también utilizado en la terapia contra el cáncer de mama. Es inyectable (IM) y muy costoso. Debido sus propiedades exclusivamente antagonistas, sería posible evitar la acción agonista estrogénica parcial del tamoxifeno. Esta teoría se halla avalada por la ausencia de aumento de las dimensiones ovárica y uterina observadas en un estudio prospectivo multicéntrico, sin enmascaramiento, que evaluó la seguridad y la eficacia del fulvestrant en una dosis de 4 mg/kg/mes en 29 niñas con PPP asociada con SMA, durante 12 meses. Los resultados demuestran reducción y cese total del sangrado genital y disminución de las tasas de evolución de la EO. No hubo diferencias significativas con relación a los volúmenes uterino y ovárico, los niveles hormonales (excepto la LH) y el estadio Tanner durante el estudio.<sup>15</sup>

### **Enfoque quirúrgico de la PPP**

Los tratamientos farmacológicos son la primera terapia elegida para el elemento PPP presente en el SMA. Cuando la respuesta terapéutica falla, se puede considerar el enfoque quirúrgico solo en pacientes seleccionadas (dolor abdominal agudo o riesgo de torsión ovárica, por ejemplo) o después del fracaso de distintos tipos de tratamientos farmacológicos para quistes persistentes.<sup>16</sup>

### **Enfoque clínico de la DFP**

Para el abordaje de la DFP es fundamental evaluar la extensión y los sitios de las lesiones óseas. Hasta ahora, la terapia antirresortiva ósea con agentes bisfosfonatos ha sido la más utilizada (zoledronato y pamidronato intravenosos), con diferentes protocolos para el tratamiento del dolor relacionado con la DFP. Su mecanismo de acción es la inhibición de los osteoclastos. El zoledronato es el agente más potente y está relacionado con



mayor deterioro de la actividad renal. Inversamente, el pamidronato presenta menor potencia y menos daño renal. Ambos pueden causar osteonecrosis de la mandíbula y fracturas atípicas.<sup>17</sup>

### Enfoque quirúrgico de la DFP

El tratamiento ortopédico y la rehabilitación funcional pueden ser necesarios, dependiendo del impacto de las lesiones y las deformidades óseas.<sup>17</sup>

### CONCLUSIÓN

La tríada clásica del SMA es rara y combina la hiperfunción glandular, la DFP y las manchas café con leche. La PPP es el trastorno endocrinológico más común y acostumbra manifestarse por medio del sangrado vaginal precoz. Los hallazgos de laboratorio y de imágenes incluyen LH y FSH suprimidas, estradiol elevado, quiste ovárico aneicoico, EO avanzada, radiografía o centellograma que pone de manifiesto DFP. También es importante rastrear otras endocrinopatías solicitando

exámenes de laboratorio adicionales, tales como TSH, hormona adrenocortitrópica (ACTH), prolactina, hormona de crecimiento, glucosa en sangre, cortisol y hormona paratiroidea.

El tratamiento aún no está bien definido. El tamoxifeno, en una dosis diaria de 10 a 20 mg, suele ser el tratamiento inicial por su bajo costo y fácil posología. El letrozol y el fulvestrant son comercializados en Brasil, pero aunque posiblemente sean más efectivos, tienen un alto costo.

La cirugía ovárica se reserva para casos raros de quistes persistentes y resistentes al tratamiento farmacológico. En presencia de otras glandulopatías, debe aplicarse un tratamiento específico.

Las lesiones óseas se tratan con prevención de traumatismos, fracturas o compresión de estructuras importantes. El pamidronato intravenoso está indicado en casos de dolor óseo. Sin embargo, ningún tratamiento farmacológico para la DFP modifica el curso de la enfermedad, sino que apenas mejora la funcionalidad esquelética y minimiza la morbilidad.

### Referencias

- Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 12.
- Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV y col. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med* 1991; 25: 1688-1695.
- Lumbroso S, Paris F, Sultan C. Activating Gsa mutations: analysis of 113 patients with signs of McCune-Albright syndrome-a European collaborative study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(5): 2107-2113.
- Wagoner HA, Steinmetz R, Bethin KE y col. GNAS mutation is related to disease severity in girls with McCune-Albright syndrome and precocious puberty. *Pediatr Endocrinol Rev* 2000; 4(Supl. 4): 395-400.
- Matarazzo P, Lala R, Andreo M y col. McCune-Albright syndrome: persistence of autonomous ovarian hyperfunction during adolescence and early adult age. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016; 19: 607-617.
- Collins MT, Singer FR, Eugster E. McCune-Albright syndrome and extraskeletal manifestations of fibrous dysplasia. *J Rare Dis* 2012; 7(Supl. 1): S4.
- Kim I, Kim ER, Nam HJ y col. Activating mutation of G<sub>Sα</sub> in McCune-Albright syndrome causes skin pigmentation by tyrosinase gene activation on affected melanocytes. *Horm Res* 1999; 52: 235-240.
- Sallum ACR, Leonhardt FD, Cervantes O y col. Hipertireoidismo relacionado a síndrome de McCune-Albright: relato de dois casos e revisão da literatura. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008; 52.
- Frisch LS, Copeland KC, Boepple PA. Recurrent ovarian cysts in childhood: diagnosis of McCune-Albright syndrome by bone scan. *Pediatrics* 1992; 90: 102-104.
- Eugster EA. Peripheral precocious puberty: causes and current management. *Horm Res* 2009; 71(Supl. 1): 64-67.
- Farhat HL, Da Silva MRD, Castro ML y col. Evolução da displasia fibrosa óssea na síndrome de McCune-Albright. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1999; 43: 35.
- Feuillan P, Calis K, Hill S y col. Letrozole treatment of precocious puberty in girls with the McCune-Albright syndrome: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(6): 2100-2106.
- Eugster EA, Rubin SD, Reiter EO y col. Tamoxifen treatment for precocious puberty in McCune-Albright syndrome: A multicenter trial. *J Pediatr* 2003; 143: 60-66.
- De G, Buff Passone C, Kuperman H y col. Tamoxifen improves final height prediction in girls with McCune-Albright syndrome: A long follow-up. *Horm Res Paediatr* 2015; 84: 184-189.
- Sims KE, Garnett S, Guzman F y col. Fulvestrant treatment of precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome. *J Pediatr Endocrinol* 2012; 26.
- Corica D, Aversa T, Pepe G y col. Peculiarities of precocious puberty in boys and girls with McCune-Albright syndrome. *Front Endocrinol* 2018; 8(337).
- Boyce AM, Turner A, Watts L y col. Improving patient outcomes in fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: an international multidisciplinary workshop to inform an international partnership. *Arch Osteoporos* 2017; 12: 21.