

McCune-Albright 综合征 1 例报道并文献回顾

余培¹, 王金堂²

(1. 湖北医药学院 研究生院, 湖北 十堰 442000; 2. 十堰市人民医院 儿科学, 湖北 十堰 442000)

摘要: **目的** 探讨 McCune-Albright 综合征 (MAS) 典型临床表现及其诊断依据。**方法** 回顾性分析 1 例基因检测为阴性 McCune-Albright 综合征患者的典型临床表现, 并复习相关文献。**结果** 患儿男, 8 岁 1 个月, 存在典型的骨纤维异常增生和咖啡色皮肤斑点, 基因检测结果为阴性, 根据临床症状诊断为 McCune-Albright 综合征。**结论** McCune-Albright 综合征的患者通常基因检测结果阳性率较低, 当患者出现典型的骨纤维异常增生、咖啡色皮肤斑点和性早熟三联征中的两种时, 应高度警惕出现此类疾病的可能性, 并早期对症治疗。

关键词: McCune-Albright 综合征; 多发性骨纤维发育不良; 基因突变; 临床表现

中图分类号: R725.9

One case report of McCune-Albright syndrome and literature review

YU Pei¹, WANG Jintang²

(1. Graduate School, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China; 2. Department of Pediatrics, Shiyan People's Hospital, Shiyan, Hubei 442000, China)

Abstract: **[Objective]** To investigate the typical clinical manifestations and diagnostic basis of McCune-Albright syndrome (MAS). **[Methods]** The typical clinical manifestations of a patient with negative McCune-Albright syndrome were analyzed retrospectively, and the related literature was reviewed. **[Results]** The patient was a male, 8 years and 1 month old, with typical osteofibrous dysplasia and brown skin spots. The genetic test results were negative, and the patient was diagnosed as McCune-Albright syndrome according to the clinical symptoms. **[Conclusion]** Patients with McCune-Albright syndrome usually have a low positive rate of genetic test results. When patients develop two of the typical triad of osteofibroplasia, coffee skin spots and precocious puberty, the possibility of the occurrence of such diseases should be highly vigilant and early symptomatic treatment should be given.

Keywords: McCune-Albright syndrome; multiple osteofibrous dysplasia; genetic mutation; clinical picture

1 临床资料

患儿, 男, 8 岁 1 个月, 因无明显诱因发现头部包块伴上肢活动受限于 2022 年 2 月 10 日入院。患儿家长于 1 个月前无明显诱因发现头部包块, 位于头顶部, 无疼痛, 无破溃, 伴右上肢活动稍受限。出生 3 岁左右家长发现右手及左足关节肿大, 右上肢活动稍受限, 后于外院就诊, 未见报告, 未行正规治疗。查体: 身高 113 cm、头围 51 cm, 身材矮小, 头顶部可触及直径约 5 cm 肿大包块, 触之较硬, 不伴压痛, 无明显波动感, 双侧颞部、

颈部及后背部皮肤可见点片状牛奶咖啡斑, 突出皮面 (见图 1), 右手指关节及左足趾关节稍肿大。实验室检查: 超敏 C 反应蛋白 0.95 mg/L; 肝功能、肾功能、电解质未见异常。心肌酶谱提示肌酸激酶 348 IU/L, 羟丁酸脱氢酶 (HBDH) 211.0 IU/L, 肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 28 U/L, 乳酸脱氢酶 (LDH) 245.0 IU/L; 乳酸 2.20 mg/dl; 血氨 86.8 μ mol/L; 甲功三项提示: T3 2.280 nmol/L, 甲状腺素 (TH) 125.18 nmol/L, 促甲状腺激素 (TSH) 2.46400 μ IU/mL; 甲状旁腺激素 (PTH)

44.30 pg/mL; 红细胞沉降率 (ESR) 5 mm/h; 血常规: 白细胞计数 (WBC) $7.31 \times 10^9/L$, 中性粒细胞比例 (NEUT%) 50.5%, 淋巴细胞百分比 (LYMPH%) 39.9%, 单核细胞在白细胞中的百分比 (MONO%) 8.3%, 血小板计数 (PLT) $268 \times 10^9/L$, 红细胞 (RBC) $4.37 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白 123 g/L; 尿常规、大便常规未见明显异常; 性激素检查提示雌二醇 0.01 pg/mL, 孕酮 0.26 ng/mL, 血清泌乳素 7.23 ng/mL, 睾酮 (DHT) 0.001 ng/mL, 促黄体生成激素 (LH) 0.12 mIU/mL, 促卵泡生成素 (FSH) 1.35 mIU/mL。颅脑 MRI 提示左颞脑顶叶信号异常, 考虑缺血灶可能。双侧颞部蛛网膜下腔增宽, 颅骨骨质形态似欠规整, 信号欠均匀。肝脏、胆囊、脾及胰腺彩超未提示明显病变。颅脑 CT 提示: 双侧额顶骨、枕骨及左侧颞骨、双侧颧弓、筛窦、蝶骨、双侧乳突骨膨大, 密度增高, 骨质硬化部分呈磨玻璃样改变 (见图 2)。骨发育迟缓。颅骨、面骨及颈椎骨质改变, 综合考虑患儿 MAS 可能。垂体核磁检测提示: 垂体形态较正常稍小。阴囊部彩超提示: 双侧睾丸及附睾大小及形态未见明显异常。



图 1 颈部皮肤牛奶咖啡斑

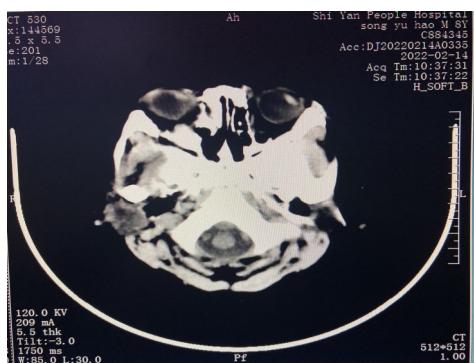


图 2 颅骨骨质硬化部分呈磨玻璃样改变

2 讨论

2.1 MAS 发病机制

McCune-Albright 综合征 (McCune-Albright syndrome, MAS) 最早是由 McCune^[1] 和 Albright 等^[2] 分别报道的一种罕见的复杂的疾病, 近年来许多研究结果表明 MAS 是一种罕见的基因疾病。它起源于 *GNAS* 中的体细胞功能获得突变, 导致镶嵌 *Gas* 激活和细胞内第二信使环磷腺苷 (cAMP) 的不当产生^[3]。是由于位于染色体 20q13.3 上的 *GNAS* 位点的错义突变引起^[4]。该位点具有高度复杂的印记表达模式, 具有多个替代启动子, 产生母系, 父系和双节表达转录本。与 MAS 相关的突变通常发生在外显子 8 处, 其中精氨酸 201 转化为组氨酸 (R201H) 或半胱氨酸 (R201C)。极少数情况下, 可能会发生其他替换, 或者其他密码子可能会受到影响。导致 G 蛋白复合物 α 亚单位的异常, 引起配体非依赖性传导和产生过量的细胞内 cAMP。cAMP 作为细胞内信息传导的第二信使, 过量则会时细胞内相关信号传导增强, 产生相应受体激素过量的临床表现。包括 FD, 皮肤色素沉着过度, 内分泌肿瘤, 过量激素分泌和其他非内分泌表现。这些表现都与携带突变等位基因的细胞中 cAMP 产生过多所有关^[5]。目前临床研究发现该病的患病率约为 1/ (10~100 万), 男性与女性患病率约为 1:2, 且较少出现恶变及死亡病例^[6]。

2.2 MAS 临床表现及特点

MAS 发病主要是由于体细胞功能获得突变所引起, 因此 MAS 的个体临床表现也取决于受影响细胞的特定分布^[7]。但其典型的临床表现还是以以下三点为主: ①内分泌系统疾病。最主要的表现为性早熟, 女性患儿多见, 多是在患儿 2~3 岁时发现其阴道出血而就诊, 临床上也将伴有此类症状的 MAS 女性患者的性早熟称为外周性性早熟, 通常是由雌激素自主分泌决定, 这是滤泡细胞自主过度激活的形态学表现, 导致局部雌激素分泌过多^[8]。并且出现与雌激素分泌过多相应的一系列临床症状, 例如过早的月经来潮、第二性征的过早发育、突发幼年患儿阴道出血和性征变化以及无排卵等。若此类症状没有引起足够重视, 长期高雌激素状态得不到治疗和控制, 长此以往患儿可由外周性性早熟发展成为真性性早熟。除了最常见的与雌激素有关的性早熟症状以外, 与其他激素分泌过多有关的疾病有甲状腺功能亢进、

巨人症、库欣综合征、高泌乳素血症以及肢端肥大症^[9]等。而导致这些内分泌疾病的原因是细胞内的 cAMP 含量增高,激活了相关的受体(如 LH、FSH、ACTH、TSH),从而使相应的靶细胞、靶器官功能增强所引起的^[10]。②皮肤色素沉着过度(咖啡牛奶样斑片)。MAS 患者的皮肤色素沉着过度是除性早熟^[11]外另一典型的临床特征,临床上大多数患儿可见较为明显的大片的边缘不规则的褐色斑片,可出现在患者成长过程中任意时期。这类症状主要是由于细胞中的 cAMP 水平和酪氨酸酶基因表达。受影响黑素细胞的 cAMP 水平高于正常黑素细胞。从而使 cAMP 介导的酪氨酸酶基因激活,酪氨酸酶基因的 mRNA 表达在受影响的黑素细胞中增加^[12]。本次报道的男性患儿该症状非常明显,其颈部(图 1)及背部均有咖啡牛奶样色素沉着。③骨组织损伤。除了上述两种最为常见的临床表现外,骨组织的损害也较为常见,可累计颅骨、椎骨、胸骨、四肢骨,盆骨等全身各个骨组织。外在表现机症状主要以畸形、骨骼疼痛、骨折为主,常涉及一块或几块骨骼^[13]。临床上下肢负重骨骼受累多见,也可见于上肢骨、颅骨,脊柱等部位。由于基因的突变导致骨组织中骨小梁的病变,临床上病理性骨折也是该病较为常见的症状。发育不良的骨病变一般在青春后期稳定下来,但其致残后果(疼痛,骨折等)可能会持续到成年期^[14]。本例报道男性患者均有咖啡牛奶斑块及多发性骨纤维发育不良。

2.3 MAS 的诊断及鉴别诊断

MAS 是一种由基因突变所引起的一系列的临床症状的疾病,所以他的诊断业主要集中在基因检测和临床表现两方面。①基因检测:目前常用的基因检测手段主要有等位基因特异性 PCR、低变性温度下共扩增和 dPCR 技术。根据研究结果显示他们的阳性检出率分别为 9.1%、18.1% 和 37.8%^[15]。通过基因检测结果就能明确诊断 MAS。但是基因检测也有其局限性,主要是其检测阳性率不是很高,会导致部分漏诊的情况发生。其次是其检测需要较长时间,不利于疾病的早期诊断。最后检测费用较高,部分家庭无法接受。相比于基因检测,从 MAS 相关临床表现来诊断则要直接简便得多。②临床表现:随着人们了解的 MAS 病例越来越多以及该疾病较为典型的临床表现,大多数的 MAS 患者都可早期得到诊断。MAS 典型的三联征也成为临床诊断 MAS 的主要依据。当然除典型的三联征之外涉及到肝脏、肾脏、血管系统

的病变也可作为诊断的支持依据^[16]。经过研究发现患者出现典型三联征的比率为 24%、两联征为 33%、一连征为 40%^[17]。若患者典型的三联征症状不明显,出现三联征中的两个典型临床表现亦可诊断为 MAS^[18]。报道患儿有明显的骨纤维结构不良和颈部牛奶咖啡样色素沉着故 MAS 诊断明确。若患者上述典型的三联征不明显则需与其他相关的内分泌疾病相鉴别,列如真性性早熟、甲状腺本身功能的亢进、甲状旁腺功能的亢进、自身卵巢病变以及神经皮肤综合征等。若与上述自身疾病鉴别困难,则可采用基因检测手段加以区分。

2.4 MAS 的治疗及预后

因 MAS 为基因疾病,结合目前国内外的基因技术,该疾病目前还没有较为系统的根治手段,主要的治疗方案也还是围绕 MAS 的并发症及提高患者的生活质量为主。对于 MAS 的外周性性早熟,应及早进行药物干预,避免其进展到真性性早熟。目前临床上针对外周性性早熟的药物主要为来曲唑。经过研究表明来曲唑对 MAS 相关周围性性早熟女孩的骨骼成熟,生长速度和预测身高均具有有益影响。并且来曲唑治疗耐受性良好,没有不良事件,经过来曲唑治疗后患者子宫或卵巢体积没有增加,且不会对子宫产生刺激作用。治疗或随访期间也没有额外的扭转病例。相比于其他的药物,来曲唑效果更好但是否存在对成人身高的影响还有待进一步研究^[19],其他药物包括他莫昔芬等,亦可减少阴道出血,显著改善生长速度和骨骼成熟率^[20]。而对于骨纤维异常增生的患儿目前可用药物为含氮的双膦酸盐,可使骨转换正常化,并且在此过程中能够减少患者的疼痛症状,阻止病变的继续扩张,并且能够预防畸形和骨折等衰弱并发症,特别是生长中的骨骼。除了药物治疗外手术也可以起到减少骨折,稳定即将发生的骨折并纠正畸形的作用^[21]。而皮肤咖啡牛奶样色素沉着一般不会对机体产生损害,可不予以治疗。若色素沉着累及毛发毛囊及口腔粘膜时,应给予对症支持治疗。MAS 虽为基因疾病,但其突变是位于体细胞,所以不存在遗传倾向。MAS 一般预后较好。除引起内分泌等疾病外,极少会发生恶性病变,也不会影响患者的生存时间。

综上所述,MAS 患者诊断的金标准为基因检测^[22],但在临床工作中,基因检测的局限性较大,主要体现在其检出阳性率较低,会导致相当一部分病例存在漏诊和误诊的情况发生,其次基因检

测需要花费大量的时间，不利于疾病早期的诊断和治疗，并且其检测费用较高，也会给一些家庭带来经济负担。相比较基因检测而言，McCune-Albright 综合征的临床症状又较为典型，故临床中 MAS 的经典定义是骨纤维异常增生、咖啡色皮肤斑点和性早熟的临床三联征^[23]，尤其是儿童患者出现典型的骨纤维异常增生、咖啡色皮肤斑点和性早熟三联征中的两种时，就应高度警惕出现此类疾病的可能性^[24]。因此当我们在临床中遇到典型的 MAS 三联征时，在没有基因检测结果的支持下也应高度怀疑此种疾病，并早期对症治疗，积极改善患者预后。

参 考 文 献

- [1] MCCUNE DJ. Osteitis fibrosa cystica: the case of a nine-year-old girl who also exhibits precocious puberty, multiple pigmentation of the skin and hyperthyroidism[J]. *Am J Dis Child*, 1936, 52: 743-744.
- [2] ALBRIGHT F, BUTLER AM, HAMPTON AO, et al. Syndrome Characterized by Osteitis Fibrosa Disseminata, Areas of Pigmentation and Endocrine Dysfunction, with Precocious Puberty in Females — Report of Five Cases[J]. *N Engl J Med*, 1937, 216(17): 727-746.
- [3] BOYCE AM, COLLINS MT. Fibrous dysplasia/McCune-albright syndrome: a rare, mosaic disease of G α s activation[J]. *Endocr Rev*, 2020, 41(2): 345-370.
- [4] WEINSTEIN LS, SHENKER A, GEJMAN PV, et al. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome[J]. *N Engl J Med*, 1991, 325(24): 1688-1695.
- [5] WEINSTEIN LS. G α s mutations in fibrous dysplasia and McCune - albright syndrome[J]. *J Bone Miner Res*, 2006, 21(S2): P120-P124.
- [6] DUMITRESCU CE, COLLINS MT. McCune-Albright syndrome [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2008, 3: 12.
- [7] VÖLKL TMK, DÖRR HG. McCune-albright syndrome: clinical picture and natural history in children and adolescents[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2006, 19 Suppl 2: 551-559.
- [8] CORICA D, AVERSA T, PEPE G, et al. Peculiarities of precocious puberty in boys and girls with McCune-albright syndrome[J]. *Front Endocrinol*, 2018, 9: 337.
- [9] VORTMEYER AO, GLÄSKER S, MEHTA GU, et al. Somatic GNAS mutation causes widespread and diffuse pituitary disease in acromegalic patients with McCune-Albright syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(7): 2404-2413.
- [10] FOSTER CM. Endocrine manifestations of McCune-albright syndrome[J]. *Endocrinol*, 1993, 3(5): 359-364.
- [11] 高慧慧, 严诗钰, 朱丽, 等. McCune-Albright综合征在妇产科领域中的研究进展[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(12): 1239-1241.
- [12] KIM IS, KIM ER, NAM HJ, et al. Activating mutation of GS α in McCune-albright syndrome causes skin pigmentation by tyrosinase gene activation on affected melanocytes[J]. *Horm Res Paediatr*, 1999, 52(5): 235-240.
- [13] CHAPURLAT RD, ORCEL P. Fibrous dysplasia of bone and McCune-Albright syndrome[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2008, 22(1): 55-69.
- [14] CHANSON P, SALENAVE S, ORCEL P. McCune-Albright syndrome in adulthood[J]. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2007, 4(Suppl 4): 453-462.
- [15] ELLI FM, DE SANCTIS L, BERGALLO M, et al. Improved molecular diagnosis of McCune-albright syndrome and bone fibrous dysplasia by digital PCR[J]. *Front Genet*, 2019, 10: 862.
- [16] 曾碧荷, 陶月红. McCune-Albright综合征诊治现状[J]. *医学综述*, 2016, 22(22): 4475-4479.
- [17] LUMBROSO S, PARIS F, SULTAN C, et al. Activating G α mutations: analysis of 113 patients with signs of McCune-Albright syndrome: a European Collaborative Study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(5): 2107-2113.
- [18] EUGSTER EA. Peripheral precocious puberty: causes and current management[J]. *Horm Res Paediatr*, 2009, 71(Suppl. 1): 64-67.
- [19] ESTRADA A, BOYCE AM, BRILLANTE BA, et al. Long-term outcomes of letrozole treatment for precocious puberty in girls with McCune - Albright syndrome[J]. *Eur J Endocrinol*, 2016, 175(5): 477-483.
- [20] EUGSTER EA, RUBIN SD, REITER EO, et al. Tamoxifen treatment for precocious puberty in McCune-Albright syndrome: a multicenter trial[J]. *J Pediatr*, 2003, 143(1): 60-66.
- [21] MAJOOR BC, APPELMAN-DIJKSTRA NM, FIOCCO M, et al. Outcome of long-term bisphosphonate therapy in McCune-albright syndrome and polyostotic fibrous dysplasia[J]. *J Bone Miner Res*, 2017, 32(2): 264-276.
- [22] GORGOLINI G, CATERINI A, NICOTRA L, et al. Surgical treatment of femoral deformities in polyostotic fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome: a literature review[J]. *World J Orthop*, 2022, 13(3): 329-338.
- [23] Zhang N, Pan H, Li N, et al. Clinical characteristics and management of growth hormone excess in patients with McCune-Albright syndrome[C]// 中华医学会, 中华医学会内分泌学分会. 中华医学会第十二次全国内分泌学学术会议论文汇编. Department of Endocrinology, Endocrine Key Laboratory of Ministry of Health, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Sciences; China Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Sciences; Department of Neurosurgery, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Sciences; Department of Radiology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Sciences, 2013: 2.
- [24] 陈烨. 儿童McCune-Albright综合征的临床特点[J]. *临床儿科杂志*, 2013, 31(12): 1188-1189.

(张咏 编辑)