

Zespół McCune-Albrighta u 8-letniej dziewczynki

McCune-Albright Syndrome in 8-year-old Girl

Jolanta Bieniasz, Beata Wikiera, Anna Noczyńska

Klinika Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego AM we Wrocławiu
 Department of Endocrinology and Diabetology for Children and Adolescents, Wrocław Medical University

Adres do korespondencji: dr n.med. Jolanta Bieniasz, Klinika Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego, ul.Hoene-Wrońskiego 13c,
 50-376 Wrocław

Słowa kluczowe: zespół McCune-Albrighta, dysplazja włóknista kości, pamidronian
 Key words: McCune-Albright Syndrome, bone fibrous dysplasia, pamidronate

STRESZCZENIE/ABSTRACT

W skład zespołu McCune-Albrighta wchodzi triada objawów: dysplazja włóknista kości, barwnikowe zmiany skórne typu café au lait i autonomiczna nadczynność gruczołów endokrynnych, najczęściej jajników, objawiająca się przedwczesnym pokwitaniem. Przedstawiamy 8-letnią dziewczynkę, u której w wieku 3 lat wystąpiło powiększenie gruczołów piersiowych oraz torbiele jajników. W 5 roku życia stwierdzono zmianę kostną, deformującą twarz w okolicy skroniowo-czołowej prawej. Dziewczynka zgłaszała bóle głowy. W badaniach dodatkowych stwierdzono: podwyższone poziomy AspAT, AlAT, GGTP, fosfatazy alkalicznej oraz hipofosfatemię i brak hamowania GH w teście z glukozą. W badaniach obrazowych kości stwierdzono liczne, wielogniskowe zmiany o typie dysplazji włóknistej. Zastosowano leczenie pamidronianem sodu. W trakcie leczenia obserwowano gorączkę, rozlane bóle kostne o niewielkim nasileniu oraz przejściową bezobjawową hipokalcemię. Stosowano suplementację wapniem z vit. D3.

McCune-Albright Syndrome includes bone fibrous dysplasia, "café-au-lait" spots on the skin and autonomous hyperfunction of endocrine glands, most frequently ovaries, manifesting in precocious puberty. The authors present an 8-year-old girl with precocious thelarche and ovarian cysts at the age of three. The bone deformation in the right temporal-frontal region at the age of five was found. The girl complained about headaches. In laboratory examinations, the increased levels of AspAT, AlAT, GGTP, alkaline phosphatase, hypophosphatemia and the lack of glucose inhibition of GH were found. In image examinations, numerous multifocal changes of bone fibrous dysplasia type were stated. The therapy with pamidronate was applied. Fever, generalized bone pain and transient hypocalcemia during therapy were observed. The supplementation with calcium and vitamin D3 was applied. *Pediatr. Endocrinol.*, 6/2007;3(20):77-85

Wstęp

Zespół McCuneAlbrighta jest rzadką chorobą, którą po raz pierwszy opisali niezależnie w 1937 r. Donovan J. McCune i Hilde Bruch oraz Fuller Albright [1,2]. W postaci klasycznej manifestuje się on triadą objawów: zmianami pigmentacyjnymi skóry o typie plam cafe au lait, dysplazją włóknistą kości i zaburzeniami endokrynnymi, najczęściej w postaci przedwczesnego dojrzewania płciowego. W postaci nieklasycznej mogą wystąpić tylko dwa z wymienionych objawów [3]. W skład zespołu mogą wchodzić także inne zaburzenia wydzielania gruczołów endokrynnych oraz objawy pozaendokrynologiczne, takie jak krzywica hipofosfatemiczna, schorzenia dróg żółciowych i wątroby oraz choroby układu krążenia [4].

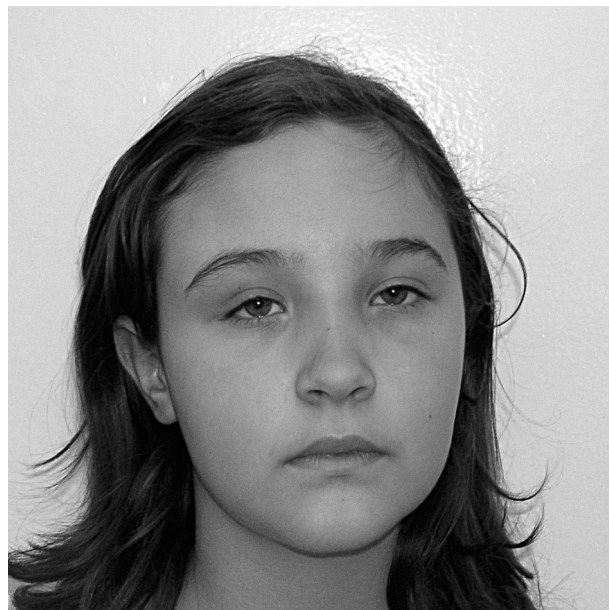
U podłoża tego zespołu leży mutacja aktywująca genu *GNAS1*, który zlokalizowany jest na ramieniu długim chromosomu 20. Jest to jeden z nielicznych genów z dobrze poznanymi mutacjami zarówno o charakterze aktywującym, jak i inaktywującym. Znaczenie kliniczne mają głównie mutacje aktywujące (mutacje *gsp*) [5]. *GNAS1* koduje podjednostkę alfa białka G, wchodzącego w skład receptorów przekazujących sygnały przez błony komórkowe przy udziale układu cykazy adenylowej i fosfolipazy C [6]. Mutacje aktywujące genu *GNAS1* polegają najczęściej na substytucji argininy w pozycji 201 lub glicyny w pozycji 227. W ich wyniku dochodzi do pobudzenia przekazywania sygnału przez receptory z wyłączeniem mechanizmu zwrotnego hamowania, czyli do stałej aktywacji.

W zespole McCune-Albrighta skutki mutacji genu *GNAS1* to: niekontrolowana proliferacja preosteoblastów w tkance kostnej, manifestująca się klinicznie jako dysplazja włóknista kości; zaburzenia funkcji melanocytów, keratynocytów i fibroblastów w skórze, objawiające się hiperpigmentacją oraz autonomiczna nadczynność gruczołów endokrynnych [7,8]. Mutacje rzadziej dotyczą innych narządów, ale wykrywano je także w tkankach wątroby, nerek i serca oraz opisywano przypadki, w których klasycznej triadzie objawów towarzyszyły schorzenia wątroby, dróg żółciowych, nerek i serca [3,9,10]. Mutacje genu *GNAS1* są mutacjami somatycznymi, powstającymi we wczesnym okresie życia prenatalnego i jak wspomniano, mogą dotyczyć różnych tkanek i narządów. W związku z tym ich manifestacja kliniczna wyraża się szerokim spektrum objawów z różnym nasileniem: od przypadków subklinicznych do ciężkich, zagrażających życiu chorób [3,11].

Opis pacjentki

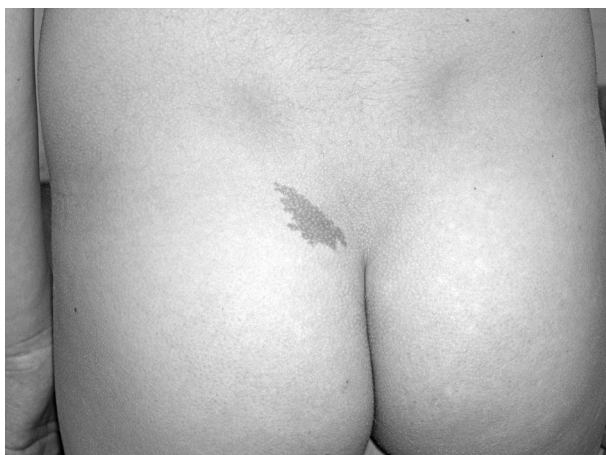
Ośmioletnia dziewczynka została skierowana do kliniki z podejrzeniem zespołu McCune-Albrighta. Dane z wywiadu: cIII, p. o czasie, m.ur. 3250g, dł.ur. 53 cm, 9 pktów Apgar, rozwój psychomotoryczny prawidłowy. W wieku 3,5 lat hospitalizowana w naszej klinice z powodu przedwczesnego dojrzewania w postaci powiększenia gruczołów piersiowych (ThIIst), wtedy w wywiadzie laparoskopowe usunięcie torbieli jajników w wieku 3 lat. Nie ukończono wówczas diagnostyki (pacjentka nie zgłaszała się na badania, następnie pozostawała pod opieką innego ośrodka). W wieku 5 lat zauważono zmianę kostną w postaci niewielkiego uwypuklenia w okolicy skroniowo-czołowej prawej, pacjentka pozostawała pod obserwacją onkologiczną. Dziewczynka była w tym czasie także kilkakrotnie hospitalizowana z powodu podwyższonych wartości prób wątrobowych i pozostawała pod kontrolą Kliniki Chorób Zakaźnych, skąd została skierowana ponownie do naszej kliniki w czerwcu 2006 z podejrzeniem zespołu McCune-Albrighta.

Przy przyjęciu stan ogólny dobry. Wzrost i masa ciała powyżej 90c, asymetria czaszki w okolicy oczodołu prawego, nieznaczna asymetria szpar powiekowych (ryc.1), plama typu cafe au lait na pośladku (ryc. 2); cechy dojrzewania: Th II/III, PbII st. według Tannera. Dziewczynka zgłaszała bolesność opisywanej zmiany kostnej oraz skarżyła się na okresowe bóle głowy i kończyn dolnych.



Ryc. 1. 8-letnia dziewczynka z Zespołem KcCune-Albrighta

Fig. 1. 8-year old girl with KcCune-Albright Syndrome



Ryc. 2. Plama typu cafe au lait na pośladku
Fig. 2. Cafe-au-lait spot

W wynikach badań laboratoryjnych stwierdzono podwyższone poziomy AspAT, AIAT, GGTP i

fosfatazy alkalicznej oraz hipofosfatemię. W wynikach badań hormonalnych: prawidłowe poziomy gonadotropin zarówno spoczynkowe, jaki i w teście z analogiem LHRH oraz prawidłowy poziom estradiolu. Funkcja tarczycy i nadnerczy – prawidłowe. Natomiast stwierdzono brak hamowania GH w teście z glukozą. Poziomy IGF1 i IGFBP3 były podwyższone. Wyniki badań dodatkowych przedstawiono w tabelach I – III. Wiek kostny – 10 lat.

W związku z podejrzeniem zmian kostnych o typie dysplazji włóknistej kości wykonano badanie TK głowy, a następnie scyntyografię kośćca.

W badaniu TK stwierdzono: W obrębie kości czaszki i twarzoczaszki widoczna przebudowa struktury kostnej z ogniskami dysplazji włóknistej – od szczytu czaszki do żuchwy. Zmiany obustronne, po prawej stronie bardziej nasilone. Zatoka czołowa lewa – bezpowietrzna, w jej miejscu widocz-

Tabela I. Wyniki badań biochemicznych pacjentki z Zespołem McCune-Albright'a

Table I. Results of biochemical examinations in patient with McCune-Albright Syndrome

Badanie Parameter	Wynik Result	Jednostki Units	Zakres normy Normal ranges
AspAT	83	U/l	0-30
AIAT	169	U/l	0-40
GGTP	126	U/l	0-38
Falk	837	U/l	108-360
Ca	10,15	mg/dl	8,8-10,8
P	3,47	mg/dl	4,5-5,52

Tabela II. Wyniki badań hormonalnych pacjentki z Zespołem McCune-Albright'a

Table II. Results of hormonal examinations in patient with McCune-Albright Syndrome

Badanie Parameter	Wynik Result	Jednostki Units	Zakres normy Normal ranges
TSH	1,12	μIU/ml	0,4-4,0
ft4	1,22	ng/dl	0,65-2,3
PTH	44,7	pg/ml	11-67
ACTH	godz.07:00 16,3 godz.23:00 7,81	pg/ml	0-46
Kortyzol	godz.07:00 9,40 godz.23:00 2,96	μg/dl	5-25 w godz porannych
LH	0,137	mIU/ml	0-1,3
FSH	1,58	mIU/ml	0,11-1,6
PRL	23,0	ng/ml	0-25
E2	<20,0	pg/ml	<20,0

Tabela III. Wyniki testu hamowania GH glukozą oraz wartości IGF1 i IGFBP3 u pacjentki z Zespołem McCune-Albright'a**Table III.** Results of glucose inhibition of GH and IGF1 and IGFBP3 levels in patient with McCune-Albright Syndrome

Badanie Parameter	Wynik Result		Jednostki Units	Zakres normy Normal ranges
GH w teście hamowania glukozą GH after glucose inhibition	0'	6,76	ng/ml	< 1,0
	30'	5,77		
	60'	5,60		
	90'	16,1		
	120'	16,4		
	180'	6,11		
	240'	23,3		
IGF1	569		ng/ml	64-345
IGFBP3	6,60		µg/ml	1,6-6,5

ne ognisko dysplazji włóknistej. Zmiana o tym samym charakterze częściowo wypełnia lewą zatokę szczękową. Prawa zatoka – rozwinięta połączona szerokim otworem z komórkami sitowymi. Prawa zatoka szczękowa powietrzna. Oba oczodoły nieco zniekształcone, bardziej prawy. Nie wykazano zmian patologicznych wewnątrzoczodołowo. Piramidy i wyrostki sutkowate obu kości skroniowych silnie upowietrznione – nadmierna pneumatyzacja. Ognisko dysplazji włóknistej widoczne w szczycie piramidy prawej. Siodło tureckie wielkości i konfiguracji odpowiedniej. Ognisko dysplazji włóknistej w kącie zuchwy po stronie lewej nieco przemieszcza ząb VIII lewy (ryc. 3,4).

W scyntygrafii kości stwierdzono: Obszary wybitnie wzmoczonego metabolizmu kostnego w kościach pokrywy i podstawy czaszki, lewej kości szczękowej, zuchwie po lewej stronie, trzonie prawej kości ramiennej. Obszary wzmoczonego wychwytu radioznacznika o nieco mniejszym nasileniu w miednicy, trzonach obu kości udowych, żebrze X w lewej linii łopatkowej, żebrze IX w prawej linii łopatkowej oraz w kręgu L5.

Ze względu na nieprawidłowy wynik testu hamowania GH po glukozie wykonano **MR przysadki, w którym stwierdzono:** Patologiczna masa kostna rozrasta się od strony stołu do zatoki klinowej. Wypełnia niemal w całości jej światło i uciska od tyłu i dołu przysadkę. Przysadka asymetryczna, ze względu na ucisk wykazuje mniejszy wymiar czołowy po stronie prawej (4mm) niż po lewej (6mm). Lejek przysadki lekko zbacza na stro-

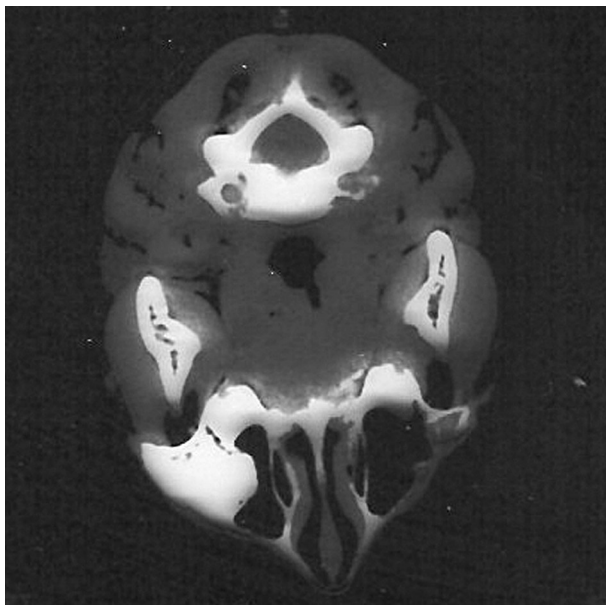
nę lewą. Skrzyżowanie wzrokowe bez cech ucisku i przemieszczenia.

Dziewczynka była konsultowana przez neurologa i okulistę, którzy nie znaleźli odchyień od normy. Ponadto u pacjentki wykonano badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej i miednicy małej, którego wynik był prawidłowy oraz usg serca, którego obraz także był prawidłowy. Natomiast w usg tarczycy stwierdzono niejednorodną strukturę gruczołu bez wyraźnych zmian ogniskowych; wymiary tarczycy mieściły się w normie. Wykonano także badanie gęstości kości, którego wynik był prawidłowy.

Ze względu na bardzo liczne i rozległe zmiany dysplastyczne kości, ich duże nagromadzenie w kościach czaszki oraz zgłaszane dolegliwości bólowe zdecydowano się na włączenie leczenia pamidronianem sodu we wlewach i.v. Lek zastosowano w dawce 1mg/kg m.c./dobę przez 3 kolejne dni (dotychczas dziewczynka odbyła pierwszy cykl terapii). W trakcie leczenia monitorowano parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej i stosowano suplementację wapniem i vit.D3. Jako efekty uboczne obserwowano w pierwszych dwóch dniach gorączkę do 39^o, ustępującą po typowych lekach przeciwgorączkowych, rozlane bóle kostne o miernym nasileniu oraz przejściową hipokalcemię bez manifestacji klinicznej. Stwierdzono także przejściowy wzrost poziomu PTH jako wyraz wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu leczenia pamidronianem.

Pięć dni po zakończeniu leczenia pamidronianem dziewczynka zgłosiła bóle brzucha o niewielkim nasileniu, bez innych dolegliwości, przy do-

brym stanie ogólnym. W wykonanych badaniach dodatkowych stwierdzono wzrost poziomów amylazy w surowicy (2-krotny w stosunku do normy) i w moczu (27-krotny w stosunku do normy). Pacjentka była hospitalizowana w Klinice Gastroenterologii Dziecięcej z rozpoznaniem ostrego zapalenia trzustki i wodniaka pęcherzyka żółciowego. Na podobne dolegliwości bólowe w obrębie jamy brzusznej, występujące okresowo, dziewczynka skarżyła się od 2 lat; jednak wcześniej poza miernym podwyższeniem poziomów transaminaz AspAT, AlAT oraz GGTP nie znajdowano odchyleń od normy. Stan dziewczynki dość szybko uległ poprawie, bóle brzucha ustąpiły, poziom amylazy w surowicy znormalizował się, w moczu nieznacznie przekracza normę. Pacjentka otrzymuje Kreon, kwas dezoksyrycholowy oraz przestrzega diety lekkostrawnej.



Ryc. 3. Obraz TK kości czaszki – strop oczodołu
Fig. 3. CT scan of the skull – upper part of the orbit



Ryc. 4. Obraz TK kości czaszki
Fig. 4. CT scan of the skull

Omówienie

Po pierwszych opisach zespołu McCune-Albrighta w latach 40-tych ubiegłego stulecia był on początkowo uważany za schorzenie o raczej łagodnym przebiegu i dobrym rokowaniu. Sądzono, że choroba ma niewielkie spektrum kliniczne, dotyczące głównie objawów ze strony kości, skóry i gruczołów wydzielania wewnętrznego, przede wszystkim w postaci przedwczesnego pokwitania [1,2]. Jednak następne opisy i obserwacje pacjentów zmieniły ten pogląd.

Bareille zaprezentował 2 przypadki zespołu McCune-Albrighta o wczesnym początku i ciężkim przebiegu: 5-miesięczną dziewczynkę z objawami przedwczesnego pokwitania, zmianami kostnymi, hiperkortyzolemią, upośledzeniem funkcji wątroby, nadciśnieniem tętniczym i obustronną kamicią nerkową oraz prawie 2-miesięczną dziewczynkę z poważnymi zaburzeniami odżywiania, zmianami pigmentacyjnymi skóry, hiperkortyzolemią, przedwczesnym pokwitaniem i hepatomegalią [11]. Dawies opisał przypadek 10-tygodniowego chłopca z plamami typu café au lait, nadczynnością tarczycy, hiperkortyzolemią i kardiomegalią [9]. Istnieją też doniesienia o zwiększonym ryzyku nagłej śmierci z powodu chorób układu krążenia u niektórych pacjentów w przebiegu zespołu McCune-Albrighta [4].

Pierwszymi objawami tej choroby są zwykle zmiany pigmentacyjne na skórze i przedwczesne pokwitanie. Ujawniają się one najczęściej w pierwszych miesiącach lub latach życia [3]. Przedwczesne pokwitanie u dziewczynek występuje jako powiększenie gruczołów piersiowych z wysokim poziomem estrogenów wydzielanych autonomicznie przez torbiele jajnika, przy prepubertalnych poziomach gonadotropin [12]. Może wystąpić krwawienie z dróg rodnych, poprzedzające nawet powięk-

szanie piersi. Rzadziej spotyka się przedwczesny rozwój owłosienia płciowego [13]. U chłopców z zespołem McCune-Albrighta przedwczesne pokwitanie występuje rzadziej (15%) i manifestuje się najczęściej izolowanym powiększeniem jąder, rzadziej rozwojem owłosienia płciowego [3,4]. U naszej pacjentki pierwszymi objawami były: zmiana pigmentacyjna na pośladkach i przedwczesne dojrzewanie płciowe w postaci powiększenia gruczołów piersiowych w wieku 3 lat. U dziewczynki stwierdzono wtedy torbiele jajników. Postęp przedwczesnego dojrzewania w zespole McCune-Albrighta jest zwykle nierównomierny z okresami przyspieszenia i stagnacji, której towarzyszy zmniejszenie wytwarzania estrogenów i regresja torbieli jajników. Problemem jest leczenie takich zaburzeń. Opisywano przypadki nawrotów torbieli po ich chirurgicznym usunięciu i ponownego przyspieszenia dojrzewania. W ostatnich latach z powodzeniem stosuje się leczenie farmakologiczne w postaci inhibitorów aromatazy (testolakton w dawce 40mg/kg m.c./dobę) [14]. U naszej pacjentki torbiele jajników zostały usunięte laparoskopowo w wieku 3 lat i nie obserwowano potem ich wznowy. Obecnie obraz ultrasonograficzny narządów miednicy małej jest prawidłowy.

Następnym co do częstości objawem jest dysplazja włóknista kości. Częstość jej występowania w zespole McCune-Albrighta jest oceniana różnie – od 40 do 98% Volkl T.M.K., Dorr H.G.: McCune-Albright Syndrome: clinical picture and natural history in children and adolescents. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2006;19, 551-559.. Prawdopodobieństwo ujawnienia się zmian kostnych do 8 r.ż. wynosi ok. 50% De Sanctis C., Lala R., Matarazo P. et al.: McCune-Albright Syndrome: a longitudinal clinical study of 32 patients. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 1999;12, 817-826.. U naszej pacjentki pierwsze zmiany kostne zauważono około 5 r.ż. Było to uwypuklenie w okolicy skroniowo-oczodołowej prawej, początkowo niebolesne, a potem dające niewielkie dolegliwości bólowe. Zmiana powoli powiększała się, powodując nieznaczną asymetrię szpar powiekowych. Dysplazja włóknista kości może występować również jako samodzielna jednostka chorobowa. Może dotyczyć jednej kości (postać monoostotyczna) lub wielu kości (postać polioostotyczna). W zespole McCune-Albrighta mamy częściej do czynienia z tą drugą formą. Przebieg dysplazji włóknistej w zespole McCune-Albrighta zwykle jest cięższy i charakteryzuje się większą liczbą złamań [15]. Zmiany najczęściej zloka-

lizowane są w kości udowej, następnie w twarzoczaszce i kręgosłupie, gdzie często są przyczyną skoliozy[16]; rzadziej dotyczą innych części szkieletu. Objawami mogą być: ból, deformacje kostne i złamania[3,17,18,19].

Nasza pacjentka zgłaszała dolegliwości bólowe początkowo tylko w okolicy opisywanej zmiany kości twarzoczaszki, jednak później skarżyła się także na pobolewanie kończyn dolnych. W wykonanych badaniach obrazowych – TK głowy i scyntygrafii kośćca – uwidoczniło się liczne i rozległe zmiany o typie dysplazji włóknistej. Dotyczyły one większości kości czaszki, powodując zaburzenia powietrzności zatok, ucisk na przysadkę i przesunięcie zęba VIII po stronie lewej. Zmiany zlokalizowane były także w kręgosłupie, żebrach, miednicy, kościach kończyn górnych i dolnych.

Postępowanie w przypadkach dysplazji włóknistej u dzieci nie jest do końca ustalone. Część autorów przyjmuje postawę wyczekującą, obserwując tylko pacjentów. Jest to uzasadnione zwłaszcza po okresie dojrzewania, kiedy rzadziej obserwuje się postęp choroby [19]. Inni preferują postępowanie chirurgiczne, ale ma ono zastosowanie raczej w postaciach monoostotycznych lub w przypadkach zagrożenia utratą wzroku czy słuchu [17,20,21]. Alternatywę stanowi leczenie bisfosfonianami. Mogą być one stosowane w tej chorobie drogą doustną lub pozajelitową [22]. Początkowo większość doniesień na temat takiej terapii dotyczyła dorosłych pacjentów [22,23], ale w ostatnich latach ukazuje się coraz więcej prac przedstawiających korzystne aspekty leczenia bisfosfonianami u dzieci. W 2000 r. Zacharin i wsp. przedstawili efekty leczenia pamidronianem sodu u pięciorga dzieci i czworga młodych dorosłych z dysplazją włóknistą kości w przebiegu zespołu McCune-Albrighta. U wszystkich zmniejszyły się dolegliwości bólowe i poprawiła się sprawność ruchowa. Autorzy obserwowali także spadek częstości złamań i wzrost gęstości kości w badaniach densytometrycznych [24]. W tym samym roku Lala i wsp. donosili o korzystnych efektach leczenia pamidronianem dziewięciorga dzieci z zespołem McCune-Albrighta. Najmłodsze leczone dziecko w tej grupie miało niespełna 6 lat. Autorzy obserwowali zatrzymanie progresji choroby, nie notowali natomiast cofania się zmian kostnych [25]. Ten sam zespół autorów w 2002 r. przedstawił kilkuletnią obserwację większej liczby młodych pacjentów leczonych pamidronianem. Tu również stwierdzono zmniejszenie dolegliwości bólowych i częstości złamań, a ponadto u trzech pacjentów

poprawę radiologiczną, głównie w postaci zmniejszenia pogrubiałej warstwy korowej zajętych kości [26]. Także inni autorzy przedstawiają korzystne efekty leczenia dysplazji włóknistej pamidronianem sodu u dzieci i młodzieży [27,28].

Ze względu na rozległość i umiejscowienie zmian oraz skargi na dolegliwości bólowe zdecydowaliśmy o zastosowaniu terapii bisfosfonianami u naszej pacjentki. Według danych z piśmiennictwa dawki stosowane u dzieci wahają się od 0,5 do 1,5 mg/kg m.c./dobę. Lek podawany jest w postaci wlewów i.v. przez 3 kolejne dni w cyklach co 3–12 miesięcy [25,26,27]. U naszej pacjentki stosowaliśmy pamidronian sodu i.v. w dawce 1mg/kg m.c./dobę przez 3 kolejne dni. Opisywane w literaturze efekty uboczne są zwykle łagodne i przemijające. Do najczęstszych należą: gorączka, bóle kostne i przejściowa hipokalcemia; rzadko notowano zapalenia stawów i zmiany radiologiczne w nasadach kości [25,26]. U opisywanej dziewczynki w ciągu dwóch pierwszych dni leczenia wystąpiła gorączka do 39^o, ustępująca po klasycznych lekach przeciwgorączkowych oraz rozlane bóle kostne o średnim nasileniu. Obserwowaliśmy również przejściową, bezobjawową hipokalcemię; pacjentka otrzymywała substytucję wapnia i vit.D3. Stan ogólny dziewczynki był dobry. W piśmiennictwie nie znaleźliśmy opisu zapalenia trzustki jako powikłania leczenia pamidronianem. Być może obserwowane 5 dni po zakończeniu leczenia zapalenie trzustki miało związek ze stwierdzoną już wcześniej dysfunkcją dróg żółciowych u pacjentki. Podsumowując: stosowanie pamidronianu sodu w leczeniu dysplazji włóknistej kości u dzieci powinno być brane pod uwagę jako jedna z metod terapii. Spodziewane efekty takiego leczenia to ustąpienie lub zmniejszenie bólu, mniejsza częstość złamań, poprawa sprawności ruchowej i zahamowanie progresji choroby; natomiast możliwość cofania się zmian kostnych pozostaje wątpliwa, chociaż donoszono o pojedynczych przypadkach poprawy radiologicznej.

U opisywanej dziewczynki stwierdziliśmy także brak hamowania GH w teście z glukozą oraz podwyższone poziomy IGF1 i IGFBP3. Wykonane badanie MR przysadki nie wykazało zmian organicznych w tym gruczole. Częstość nadmiernego wydzielania hormonu wzrostu wśród pacjentów z zespołem McCune-Albrighta oceniana jest na 4,4-37,7% [4]. Akintoye i wsp. opisali 12 pacjentów z nadmierną sekrecją GH w tym zespole, spośród których u 4 stwierdzono mikrogruczolaki przy-

sadki. U większości z nich nadmiernej sekrecji GH towarzyszyły podwyższone poziomy IGF1, ale u 2 pacjentów były one prawidłowe [29]. U opisywanej dziewczynki stwierdziliśmy podwyższone wartości IGF1 i IGFBP3. Ci sami autorzy zauważyli, że chorzy z zespołem McCune-Albrighta przebiegającym z przedwczesnym pokwitaniem i nadmiernym wydzielaniem GH często osiągają prawidłowy wzrost, co prawdopodobnie jest wynikiem antagonistycznego efektu wczesnej ekspozycji na steroidy płciowe i działania hormonu wzrostu. Wzrost naszej pacjentki mieścił się między 90 a 97 centylem. Inni autorzy obserwowali hiperprolaktynemię u pacjentów z zespołem McCune-Albrighta, przebiegającym ze wzmożonym wydzielaniem GH [30,31]. Poziom prolaktyny u opisywanej dziewczynki był prawidłowy.

Zaburzenia funkcji wątroby i dróg żółciowych u naszej pacjentki prawdopodobnie również mają związek z chorobą podstawową. Silva i wsp. opisują przypadki dwojga dzieci z zespołem McCune-Albrighta i cholestazą, u których stwierdzono mutację GNAS1 w tkankach wątrobowych [10]. Przypadki zaburzeń wątroby i dróg żółciowych u dzieci z zespołem McCune-Albrighta podają również inni autorzy [32].

Hipofosfatemia u naszej pacjentki jest także prawdopodobnie związana z chorobą podstawową. W piśmiennictwie znaleźliśmy prace mówiące o hipofosfatemii, niekiedy ze zmianami krzywiczymi kości, u pacjentów z zespołem McCune-Albrighta. Jej częstość jest oceniana nawet na 50% pacjentów z dysplazją włóknistą kości [33,34,35]. Nie jest natomiast do końca jasne, czy jest ona także wynikiem mutacji somatycznej genu GNAS1, czy też wyrazem zaburzeń metabolizmu kostnego i pozaszkieletową manifestacją dysplazji włóknistej, jak postulują niektórzy autorzy [36].

Podsumowując, chorzy z zespołem McCune-Albrighta mogą prezentować szerokie spektrum objawów klinicznych o różnym nasileniu – od postaci niemal asymptomatycznych do przypadków przebiegających z zagrożeniem życia. Chcielibyśmy przedstawić naszą pacjentkę z tym rzadkim zespołem ze względu na liczne objawy i rozległą manifestację zwłaszcza w zakresie układu kostnego.

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] McCune D.J., Bruch H.: Osteodystrophia fibrosa: report of a case in which the condition was combined with precocious puberty, pathologic pigmentation of the skin and hyperthyroidism, with a review of the literature. *Am. J. Dis. Child.*, 1937;54, 806-848.
- [2] Albright F., Butler M.B., Aubrey O.H. et al.: Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation and endocrine dysfunction, with precocious puberty in females. *N. Eng. J. Med.*, 1937;216, 727-746.
- [3] De Sanctis C., Lala R., Matarazo P. et al.: McCune-Albright Syndrome: a longitudinal clinical study of 32 patients. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 1999;12, 817-826.
- [4] Volkl T.M.K., Dorr H.G.: McCune-Albright Syndrome: clinical picture and natural history in children and adolescents. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2006;19, 551-559.
- [5] Aldred M.A., Trembath R.C.: Activating and inactivating mutations in the human GNAS1 gene. *Hum. Mutat.*, 2000;16, 183-189.
- [6] Weinstein L.S., Liu J., Sakamoto A. et al.: Minireview: GNAS: normal and abnormal functions. *Endocrinology*, 2004;145, 5459-5464.
- [7] 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, 2107-2113.
- [8] Marie P.J., de Pollak C., Chanson P. et al.: Increased proliferation of osteoblastic cells expressing the activating Gsa mutation in monostotic and polyostotic fibrous dysplasia. *Am. J. Pathol.*, 1997;150, 1059-1069.
- [9] Davies J.H., Barton J.S., Gregory J.W. et al.: Infantile McCune-Albright Syndrome. *Pediatr. Dermatol.*, 2001;18, 504-506.
- [10] Silva E.S., Lumbroso S., Medina M. et al.: Demonstration of McCune-Albright mutations in the liver of children with high γ GT progressive cholestasis. *J. Hepatol.*, 2000;32, 154-158.
- [11] Bareille P., Azcona C., Stanhope R.: Multiple neonatal endocrinopathies in McCune-Albright Syndrome. *J. Pediatr. Child Health*, 1999;35, 315-318.
- [12] Strickland J.L.: Ovarian cysts in neonates, children and adolescents. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 2002;14, 459-465.
- [13] Rodriguez-Macias K.A., Thibaud E., Houang M.: Follow up of pseudopuberty associated with isolated ovarian follicular cysts. *Arch. Dis. Child.*, 1999;81, 53-56.
- [14] Feuillan P., Merke D., Leschek E.W. et al.: Use of aromatase inhibitors in precocious puberty. *Endocr. Relat. Cancer*, 1999;6, 303-306.
- [15] Ippolito E., Bray E.W., Corsi A. et al.: Natural history and treatment of fibrous dysplasia of bone: a multicenter clinicopathologic study promoted by the European Pediatric Orthopaedic Society. *J. Pediatr. Ortop. B.*, 2003;12, 155-177.
- [16] Leet A.I., Magur E., Lee J.S. et al.: Fibrous dysplasia in the spine: prevalence of lesions and association with scoliosis. *J. Bone Joint Surg. AM.*, 2004;86, 531-537.
- [17] Maher C.O., Friedman J.A., Meyer F.B. et al.: Surgical treatment fibrous dysplasia of the skull in children. *Pediatr. Neurosurg.*, 2002;37, 87-92.
- [18] Riminucci M., Fisher L.W., Shenker A. et al.: Fibrous dysplasia of bone in the McCune-Albright Syndrome. Abnormalities in bone formation. *Am. J. Pathol.*, 1997;151, 1587-1600.
- [19] Plewińska H., Grodecka J., Kobos J. et al.: Dysplazja włóknista kości – problem kliniczny. *Czas. Stomat.*, 2000;10, 638-646.
- [20] Dumont A.S., Boulos P.T., Jane J.A. et al.: Cranioorbital fibrous dysplasia: emphasis on visual impairment and current surgical management. *Neurosurg. Focus*, 2001;10, E6.
- [21] Ippolito E., Caterini R., Farsetti P. et al.: Surgical treatment of fibrous dysplasia of bone in McCune-Albright Syndrome. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2002;15, 939-944.
- [22] Lane J.M., Khan S.N., O'Connor W.J. et al.: Biphosphonate therapy in fibrous dysplasia. *Clin. Ortop.*, 2001;382, 6-12.
- [23] Parisi M.S., Oliveri B., Mautalen C.A.: Effect of intravenous pamidronate on bone markers and local bone mineral density in fibrous dysplasia. *Bone*, 2003;33, 582-588.
- [24] Zacharin M., O'Sullivan M.: Intravenous pamidronate treatment of polyostotic fibrous dysplasia associated with the McCune-Albright Syndrome. *J. Pediatr.*, 2000;137, 403-409.
- [25] Lala R., Matarazzo P., Bertelloni S. et al.: Pamidronate treatment of bone fibrous dysplasia in nine children with McCune-Albright Syndrome. *Acta Paediatr.*, 2000; 89,188-193.
- [26] Matarazzo P., Lala R., Masi G. et al.: Pamidronate treatment in bone fibrous dysplasia in children and adolescents with McCune-Albright Syndrome. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2002;15, 929-937.
- [27] Isaia G.C., Lala R., Defilippi C. et al.: Bone turnover in children and adolescents with McCune-Albright Syndrome treated with pamidronate for bone fibrous dysplasia. *Calcif. Tissue Int.*, 2002;71, 121-128.
- [28] Chapurlat R.D., Huguency P., Delmas P.D. et al.: Treatment of fibrous dysplasia of bone with intravenous pamidronate: long-term effectiveness and evaluation of predictors of response to treatment. *Bone*, 2004;35, 235-242.

- [29] Akintoye S.O., Chebli C., Booher S. et al.: Characterization of gsp-mediated growth hormone excess in the context of McCune-Albright Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002:87, 5104-5112.
- [30] Bhansali A., Sharma B.S., Sreenivasulu P. et al.: Acromegaly with fibrous dysplasia: McCune-Albright Syndrome. *Endocr. J.*, 2003:50, 793-799.
- [31] Cremonini N., Graziano E., Chiarini V. et al.: Atypical McCune-Albright associated with growth hormone-prolactin pituitary adenoma: natural history, long-term follow-up, and SMS 201-995-bromocriptine combined treatment results. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1992:75, 1166-1169.
- [32] El-Rifai N., Lumbroso S., Cartigny M. et al.: Infant cholestasis in McCune-Albright Syndrome. *Acta Paediatr.*, 2004:93, 141.
- [33] Yamamoto T., Miyamoto K.I., Ozono K. et al.: Hypophosphatemic rickets accompanying McCune-Albright Syndrome: evidence that a humoral factor causes Hypophosphatemia. *J. Bone Miner. Metab.*, 2001:19, 287-295.
- [34] Riminucci M., Collins M.T., Fedarko N.S. et al.: FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting. *J. Clin. Invest.*, 2003:112, 683-692.
- [35] Yamamoto T., Ozono K., Shima M. et al.: Alendronate and pharmacological doses of 1 α OHD3 therapy in a patient with McCune-Albright Syndrome and accompanying hypophosphatemia. *J. Bone Miner. Metab.*, 2002:20, 170-173.
- [36] Collins M.T., Chebli C., Jones J. et al.: Renal phosphate wasting in fibrous dysplasia of bone is part of a generalized renal tubular dysfunction similar to that seen in tumor-induced osteomalacia. *J. Bone Miner. Res.*, 2001:16, 806-813.