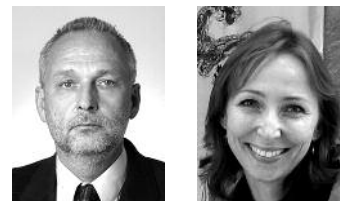


McCune-Albright syndrome

Zespół McCune'a-Albrighta



Juraj Payer, Jana Kollerová

5th Department of Internal Medicine, Medical Faculty of Comenius University, University Hospital Bratislava, Slovakia
5. Klinika Chorób Wewnętrznych, Wydział Lekarski Uniwersytetu Comenius, Szpital Kliniczny, Bratislava, Słowacja

Key words: McCune-Albright syndrome, GNAS1 gene mutation, endocrine hyperfunctions.

Słowa kluczowe: zespół McCune'a-Albrighta, mutacja genu GNAS1, nadczynność gruczołów wydzielania wewnętrznego.

Summary

McCune-Albright syndrome belongs to rare genetic diseases. Albright initially described the syndrome in 1937 as the triad and McCune extended it to include manifestations of hyperthyroidism. Other signs were attributed to the clinical picture later on and more signs continue to be revealed at present.

The syndrome is a result of sporadic early-onset postzygotic somatic mutation of the GNAS1 gene and is characterized by the triad of bone dysplasia, skin hyperpigmentation and various endocrine hyperfunctions. The extent and degree of involvement of affected tissues are heterogeneous due to mosaicism for the genetic mutation and thus every patient has a particular phenotype. The disease is the subject of extensive research and new pathogenetic mechanisms are being elucidated leading to new diagnostic and therapeutic choices. Patients with McCune-Albright syndrome ultimately grow-up but burden of the disease unfortunately continues to reduce their quality of life. For dominating bone and endocrine involvement they are managed primarily by endocrinologists, however rheumatologists are increasingly interested in recognising the McCune-Albright syndrome. Skeletal deformities, fractures and hyperestrogenism as well as growth hormone hyperproduction are some of the most frequent challenges in management.

Streszczenie

Zespół McCune'a-Albrighta należy do rzadkich chorób genetycznych. Albright pierwotnie opisał zespół w 1937 r. jako triadę objawów, a McCune rozszerzył jego definicję, by uwzględnić objawy nadczynności tarczycy. Później obraz kliniczny uzupełniano o dodatkowe objawy, obecnie zaś ujawniane są kolejne.

Zespół powstaje w wyniku sporadycznych wczesnych postzygotycznych mutacji somatycznych genu GNAS1 i charakteryzuje się triadą objawów w postaci: dysplazji kości, przebarwień skórnych oraz różnych postaci nadczynności gruczołów wydzielania wewnętrznego. Zakres i nasilenie zmian w objętych procesem chorobowym tkankach cechuje heterogeniczność wynikająca z mozaikowości mutacji genetycznej, co tworzy indywidualny fenotyp każdego pacjenta. Schorzenie jest przedmiotem szeroko zakrojonych badań; poznawane są nowe mechanizmy patogenetyczne, co prowadzi do pojawiania się nowych opcji diagnostycznych i terapeutycznych. Osoby z zespołem McCune'a-Albrighta ostatecznie dorastają, jednak choroba nie przestaje wpływać negatywnie na jakość życia pacjentów. W przypadku przewagi zmian w obrębie kośćca i gruczołów wydzielania wewnętrznego leczenie prowadzą endokrynolodzy, obserwuje się jednak narastające zainteresowanie zespołem McCune'a-Albrighta wśród reumatologów. Zniekształcenia układu kostnego, złamania i hiperestrogenizm oraz nadmierna produkcja hormonu wzrostu należą do najczęściej występujących wyzwań terapeutycznych.

Address for correspondence:

Prof. Juraj Payer, M.D, PhD, 5th Department of Internal Medicine, Medical Faculty of Comenius University in Bratislava, University Hospital Bratislava – Ruzinov, Ruzinovska 6, 826 06 Bratislava 2, Slovakia, phone: 00421 2 48 234 108, fax: 00421 2 48 234 110, e-mail: payer@ru.unb.sk

Submitted: 15.03.2011

McCune-Albright syndrome belongs to rare genetic diseases. Albright initially described the syndrome in 1937 as the triad and McCune extended it to include manifestations of hyperthyroidism [1]. Other signs were attributed to the clinical picture later on and more signs continue to be revealed at present. For dominating bone and endocrine involvement patients are managed primarily by endocrinologists, however rheumatologists are increasingly interested in recognising the McCune-Albright syndrome.

Pathophysiology

According to the latest research, manifestations of McCune-Albright syndrome are a result of a sporadic early-onset postzygotic somatic mutation in the GNAS1 gene coding for the α subunit of the stimulatory G protein ($G\alpha$), which causes substitution of 201 aminoacids (for arginine-cysteine or histidine). This mutation results in mosaicism with asymmetrical expression. G proteins are membrane proteins that transmit receptor signals from the cell surface into the cell. They are activated by a hormone or a ligand binding to the receptor, which causes dissociation of the $G\alpha$ subunit, its subsequent binding to adenylate-cyclase and an increase of cyclic adenosine monophosphate (cAMP) in the cell. This induces physiological inactivation of the $G\alpha$ and its reverse binding to the receptor. However, in the case of mutation associated with McCune-Albright syndrome, the $G\alpha$ subunit remains activated for a long period of time even in the absence of stimulation and increased levels of cAMP mediate cell mitogenesis as well as cell hyperfunction [2, 3]. This mechanism causes melanocyte hyperpigmentation, endocrine gland hyperfunction, and stimulation of preosteoblasts, which mature into abnormal osteoblasts with dysplastic bone formation. Mutations occurring at an early stage of embryogenesis cause more extensive defects, whereas mutations taking place at its later stages are characterized by only two or three classic phenotypic manifestations of the syndrome. Such a mutation would be lethal in an embryonic cell. The specific phenotype depends on the type and number of cells affected by the mutation.

Mortality and morbidity

Although studies have not shown an increased risk of precocious death, some authors describe sudden death – most likely cardiac death caused by undetected arrhythmia [4] – particularly in patients suffering from extensive defects. Women have a higher risk of developing breast cancer [5], probably due to a prolonged

Zespół McCune'a-Albrighta (ZMA) należy do rzadkich chorób genetycznych. Albright pierwotnie opisał zespół w 1937 r. jako triadę objawów, a McCune rozszerzył opis, by uwzględnić objawy nadczynności tarczycy [1]. Następnie obraz kliniczny uzupełniano o dodatkowe objawy, a obecnie ujawniane są kolejne. W przypadku przewagi zmian w obrębie kośćca i gruczołów wydzielania wewnętrznego leczenie prowadzą endokrynolodzy, obserwuje się jednak narastające zainteresowanie ZMA wśród reumatologów.

Patofizjologia

Według najnowszych badań, objawy ZMA są wynikiem sporadycznych wczesnych postzygotycznych mutacji somatycznych genu GNAS1 kodującego podjednostkę α stymulatorowego białka G ($G\alpha$), powodując substytucję 201 aminokwasów (na argininę-cysteinę lub histydinę). Mutacja prowadzi do mozaikowatości z asymetryczną ekspresją. Białka G są białkami błonowymi przekazującymi sygnały z receptorów na powierzchni komórek do ich wnętrza. Ulegają aktywacji w wyniku związania się hormonu lub ligandu z receptorem, co powoduje oddzielenie podjednostki $G\alpha$, a w następstwie związanie podjednostki z cyklazą adenylanową i wzrost zawartości cyklicznego adenylozynomonofosforanu (cAMP) w komórce. Dochodzi do fizjologicznej inaktywacji i odwróconego związania $G\alpha$ z receptorem. Jednak, w przypadku mutacji związanej z ZMA, podjednostka $G\alpha$ pozostaje aktywna przez długie okresy, nawet przy braku stymulacji, i podwyższone poziomy cAMP promują proces mitogenezy oraz nadczynności komórek [2, 3]. Mechanizm ten jest odpowiedzialny za hiperpigmentację melanocytów, nadczynność gruczołów wydzielania wewnętrznego, stymulację preosteoblastów i powstawanie nieprawidłowych osteoblastów, czemu towarzyszy wytwarzanie zmian kostnych o charakterze dysplazji włóknistej. Mutacje zachodzące we wczesnym okresie embriogenezy wywołują rozleglejsze zmiany, a występujące w późniejszych etapach charakteryzują się zaledwie 2 lub 3 klasycznymi fenotypowymi cechami zespołu. Taka mutacja byłaby letalna dla komórki embrionalnej. Konkretny fenotyp zależy od typu i liczby komórek dotkniętych mutacją.

Zachorowalność i śmiertelność

Badania nie wykazały zwiększonego ryzyka przedwczesnej śmierci, jednak niektórzy autorzy opisują przypadki nagłej śmierci – najprawdopodobniej zgonu sercowe wywołane niewykrytą arytmia [4] – szczególnie u pacjentów z rozległymi zmianami. U kobiet występuje zwiększone ryzyko rozwoju raka piersi [5], prawdopodobnie w wyniku długotrwałej ekspozycji na zwiększone stężenia estrogenów. Występuje również podwyższone ryzyko rozwoju złośliwych zmian w obrębie tarczycy [6]

exposure to increased oestrogen levels. There is a higher risk of thyroid [6] and bone malignancy [7]. Other factors contributing to increased morbidity include multiple endocrine, cardiac, gastrointestinal, haematological, and hepatic lesions as well as long bone fractures.

Clinical picture

In order to diagnose MA syndrome, evidence of at least two phenotypic manifestations of the disease is required. Most commonly it is the fibrous bone dysplasia combined with an endocrine malfunction, defects in the skin or other tissues and organ damage.

Bone dysplasia. A mutation associated with *fibrous bone dysplasia* triggers formation of abnormal islands of fibrous cartilage. This cartilage grows and expands over the years and constitutes a weakened area of the bone prone to frequent microfractures, and fractures of long bones, leg-length discrepancies, shepherd's crook-like deformities of the femur, scoliosis. As a result of precocious puberty combined with recurrent fractures and hypophosphatemic rickets, most patients have a short stature in adulthood. When craniofacial bones are affected, facial disfigurement can occur, and in rare cases, impingement on cranial nerves may be observed, causing sight and hearing defects as well as vertigo. Whereas axial fibrous dysplasia and fibrous dysplasia in legs and arms attenuate with age, craniofacial damage has a tendency to progress. Bone damage often dominates unilaterally.

Skin alterations. "Café-au-lait" type *skin alterations* associated with MA syndrome manifest themselves as pigmented macules with irregular margins. Their colour can range from light brown to dark brown. They often predominate on one side of the body, tend to be few in number but are larger than similar spots caused by neurofibromatosis. They are often located on the nape of the neck, in the labionasal crease, and in the lumbosacral or gluteal region.

Precocious puberty. The most common endocrine symptom and often the first detected manifestation of the disease is *precocious puberty* (98% of patients). Being triggered by autonomous ovarian or testicular hyperfunction, which is gonadotropin-independent, it would be better described as "pseudo-precocious puberty". MAS-related precocious puberty is much more frequent in girls than in boys. In girls, the syndrome

i kości [7]. Innymi czynnikami przyczyniającymi się do wyższej śmiertelności są liczne zmiany w obrębie gruczołów wydzielania wewnętrznego, serca, żołądka i jelit, krwi, wątroby i złamania kości długich.

Obraz kliniczny

Warunkiem rozpoznania ZMA jest udokumentowanie co najmniej 2 cech fenotypowych choroby. Najczęściej jest to dysplazja włóknista kości w połączeniu z zaburzeniami endokrynnymi, zmianami skórnymi lub w obrębie innych tkanek oraz uszkodzeniami narządów.

Dysplazja kości. Mutacje związane z występowaniem dysplazji włóknistej kości wywołują tworzenie się wysepek nieprawidłowej chrząstki włóknistej. W miarę upływu lat tkanka chrzęstna rozrasta się, tworząc strefę ostabionej kości podatnej na częste mikrozłamania i złamania kości długich, różnice między długością kończyn dolnych, zniekształcenia kości udowej typu kija pastuszego (*shepherd's crook-like deformities*), skoliozy. Niski wzrost u większości dorosłych chorych jest spowodowany przedwczesnym pokwitaniem, powtarzającymi się złamaniami i krzywicą hipofosfatemiczną. Zmiany w obrębie kości części twarzowej czaszki mogą prowadzić do zniekształceń twarzy, sporadycznie można zaobserwować uszkodzenia nerwów czaszkowych, będące przyczyną ubytków wzroku i słuchu, oraz zawrotów głowy. Aktywność dysplazji włóknistej kośćca osiowego oraz dysplazji włóknistej w obrębie kończyn górnych i dolnych wygasa z wiekiem, zmiany zlokalizowane w obrębie części twarzowej czaszki mają zaś tendencję postępującą. Deformacje kości często dominują po jednej stronie ciała.

Zmiany skórne o wyglądzie kawy z mlekiem (*café-au-lait*) w przebiegu ZMA objawiają się w postaci plam barwnikowych o nieregularnych zarysach. Mogą mieć różne zabarwienie, od jasnego do ciemnego brązu. Często przebiegają po jednej stronie ciała, są zazwyczaj nieliczne, ale o wymiarach większych niż podobne znamiona występujące w przebiegu nerwiakowłókniakowości. Często lokalizują się w okolicy karku, bruzdy wargowo-nosowej oraz w okolicy lędźwiowo-krzyżowej lub pośladkowej.

Przedwczesne pokwitanie. Najczęstszym objawem endokrynnym, i często pierwszym rozpoznawanym przejawem choroby, jest *przedwczesne pokwitanie* (występujące u 98% pacjentów). Bardziej trafne byłoby określenie tego zjawiska, aktywowanego autonomiczną, gonadotropiniezależną nadczynnością jajników lub jąder, jako „pseudopredwczesne pokwitanie”. Przedwczesne pokwitanie w przebiegu ZMA występuje o wiele częściej u dziewcząt niż u chłopców. U dziewcząt zespół powodu-

induces formation of a dominant estradiol-secreting ovarian cyst. Precocious puberty manifests itself as pubarche, menarche and thelarche, often as early as the age of four months. It is correlated with accelerated growth and precocious bone maturation. In boys, precocious puberty is associated with bilateral enlargement of testicles [8].

Hyperestrogenism. In some adult female patients, hyperestrogenism caused by persistence of follicular ovarian cyst can be detected. Hypothalamic-pituitary control is affected by the ovarian autonomy. The clinical picture of hyperestrogenism consists of menstruation irregularity with anovulatory cycles [9]. The long-term risk comprises infertility and risk of breast malignity [6].

Other endocrine defects. MAS-related endocrine defects include *hyperthyroidism* (30–40% of patients) triggered by one or more autonomous hyperfunctional thyroid nodules. In addition to general symptoms of hyperthyroidism, it manifests itself in children as failure to thrive. However, it tends to be associated with the other symptoms of the syndrome at an older age and is usually detected through diagnostic screening. Pituitary lesions are manifested through formation of adenomas, which produce *growth hormone* (21% of patients) and *prolactin* [10]. In children, they cause linear growth acceleration and sometimes gigantism. In adults, they are manifested as acromegaly. In MAS patients, incidence of isolated hyperprolactinemia without acromegaly has not yet been described. ACTH-independent *Cushing syndrome* results from hypertrophic micronodular changes in adrenal glands. Its manifestation in relation to the syndrome is relatively rare. It is most often demonstrated in childhood through growth defects and hypertension, accompanied by phenotypic manifestations of hypercorticism. Cases with spontaneous regression of adrenal hyperfunction have also been described. The mutation-triggered pituitary lesions resulting in Cushing's disease have not yet been observed. In rare cases, endocrine lesions may be accompanied by *primary hyperparathyroidism*, but hyperparathyroidism is most often due to vitamin D deficiency. Other possible endocrine manifestations have also been noted, e.g. metabolic acidosis or abnormal electrolyte, insulin, and glucose levels [11].

Organ damage. In multiphenotypic MAS expressions, mutation affects kidneys, liver, heart, and gastrointestinal tract. Hypophosphatemia is usually caused

je powstanie torbieli jajnika wydzielającej estrogeny w sposób dominujący. Przedwczesne pokwitanie przejawia się pojawieniem owłosienia łonowego, rozpoczęciem miesiączkowania oraz rozwojem gruczołów sutkowych, często w wieku zaledwie 4 miesięcy. Towarzyszy temu przyspieszenie wzrostu oraz przedwczesne dojrzewanie kośćca. U chłopców przedwczesne pokwitanie wiąże się z obustronnym powiększeniem się jąder [8].

Hiperestrogenizm. U niektórych dorosłych pacjentek można stwierdzić hiperestrogenizm wywołany przetrwartą pęcherzykową torbielą jajnika. Autonomia jajnika wpływa na funkcje kontrolne osi podwzgórze–przysadka. Na obraz kliniczny hiperestrogenizmu składają się: nieregularność miesiączkowania i cykle bezowulacyjne [9]. Ryzyko długoterminowe obejmuje bezpłodność oraz możliwość wystąpienia zmian nowotworowych piersi [6].

Inne endokrynopatie. Do endokrynopatii związanych z ZMA zalicza się nadczynność tarczycy (u 30–40% pacjentów) wywołaną przez jeden guzek lub kilka nadczynnych guzków autonomicznych tarczycy. Poza ogólnymi objawami nadczynności tarczycy, przejawem tego zaburzenia u dzieci jest brak prawidłowego wzrostu i rozwoju. Istnieje jednak tendencja do współwystępowania innych objawów ZMA obecnych u starszych pacjentów i zaburzenie jest zazwyczaj wykrywane podczas badań przesiewowych w kierunku tej choroby. Zmiany w przysadce mózgowej objawiają się w postaci gruczolaków produkujących hormon wzrostu (21% pacjentów) i prolaktynę [10]. U dzieci powodują przyspieszenie wydłużania się kości i niekiedy gigantyzm. U dorosłych przejawiają się akromegalią. Dotąd wśród pacjentów z ZMA nie opisano przypadku izolowanej hiperprolaktynemii przy braku akromegalii. Niezależny od ACTH zespół Cushinga jest wynikiem obecności hipertroficznyc zmian drobnoguzkowych w nadnerczach, rzadko stanowi element zespołu. Najczęściej występuje w dzieciństwie w postaci zaburzeń wzrostu i nadciśnienia, czemu towarzyszą fenotypowe przejawy nadmiernego wydzielania hormonów kory nadnerczy. Opisywano przypadki samoistnego ustępowania nadczynności nadnerczy. Dotychczas nie zaobserwowano zmian w przysadce rozwijających się na podłożu mutacji, które doprowadziłyby do choroby Cushinga. W rzadkich przypadkach zmianom w układzie wewnątrzwydzielniczym towarzyszy pierwotna nadczynność przytarczyc, jednak przyczyną nadczynności przytarczyc jest najczęściej niedobór witaminy D. Obserwowano również inne objawy endokrynologiczne, np. kwasicę metaboliczną lub nieprawidłowe stężenia elektrolitów, insuliny i glukozy [11].

Uszkodzenia narządów. Wieloraka ekspresja fenotypowa ZMA wyraża się występowaniem mutacji w obrębie

by decreased reabsorption of phosphates in the affected renal tubular cells, and when undetected, this can cause rickets and growth defects. Liver involvement is often asymptomatic and can usually be detected only through laboratory testing as mild chronic cholestasis or mild hepatomegaly on imaging. Its clinical significance is unknown. Gastrointestinal polyposis was also reported. Patients suffering from McCune-Albright syndrome may display persistent tachycardia, which is probably induced by mutation-affected cardiomyocytes. Sometimes mild or moderate cardiomegaly can be observed [12].

Diagnosis and follow-up

The diagnosis is suggested by clinical examination and supported by bone imaging and laboratory data. At present the diagnosis could be confirmed by high-sensitivity PCR analysis, which could bring the evidence of an activating mutation on the GNAS1 gene in peripheral leukocytes and/or affected tissue cells [13, 14].

Fibrous bones dysplasia. Serum and urine analyses show signs of excessive bone turnover as well as increased bone formation and resorption markers. Serum calcium levels can be normal or slightly decreased, depending on the extent of osteomalacia. It is necessary to examine serum and urinary phosphorus levels. Asymptomatic lesions in bones can be detected by a bone scan (scintigraphy with Tc-99m) even though scintigraphy is mostly used to monitor the progression of bone disease [15]. Plain radiography and CT scan show osteolytic lesions, which are characterized by their opaque interior and sclerotic margins. As increased radiation exposure increases the risk of sarcomatoid degeneration of the affected bone, magnetic resonance constitutes a more suitable procedure for long-term monitoring. Bone density can be measured regularly through densitometric analysis. It is recommended to perform sight and hearing screening tests once a year.

Endocrine organs. *Precocious puberty* associated with McCune-Albright syndrome is gonadotropin-independent. The diagnosis is confirmed by simultaneous detection of elevated estradiol and suppressed gonadotropin levels. As oestrogen secretion triggered by the syndrome is often episodic, it is necessary to conduct serial examinations. LH-RH stimulation test (luteinizing hormone releasing hormone) can aid in differentiating the diagnosis from centrally induced precocious puberty. Suppressed or undetectable luteinizing and follicle-

nerek, wątroby, serca oraz układu żołądkowo-jelitowego. Hipofosfatemie zazwyczaj wywołuje zmniejszone wchłanianie zwrotne fosforanów w zmienionych komórkach kanalików nerkowych, które w przypadku niewykrycia może powodować krzywicę i zaburzenia wzrostu. Zmiany w wątrobie zazwyczaj nie wywołują objawów, a ich wykrycie jest najczęściej możliwe jedynie na podstawie wyników badań laboratoryjnych (łagodna przewlekła cholestaza) lub stwierdzenia nieznacznego powiększenia wątroby w badaniach obrazowych. Znaczenie kliniczne tych zmian jest nieznane. Istnieją również doniesienia o przypadkach polipowatości żołądka i jelit. U chorych może występować utrwalona tachykardia, wywołana prawdopodobnie zmienionymi w wyniku mutacji kardiomiocytami. Niekiedy można zaobserwować łagodną lub umiarkowaną kardiomegalię [12].

Rozpoznanie i badania kontrolne

Rozpoznanie ustala się na podstawie badania klinicznego popartego badaniami obrazowymi kości i danymi laboratoryjnymi. Obecnie można potwierdzić diagnozę za pomocą analizy metodą PCR o wysokiej czułości, która może dostarczyć dowodów na obecność mutacji aktywującej genu GNAS1 w leukocytach obwodowych i/lub w komórkach tkanek objętych procesem chorobowym [13, 14].

Dysplazja włóknista kości. Analizy surowicy i moczu wskazują na wzmożony obrót kostny, a także zwiększenie stężenia markerów kościotworzenia i resorpcji kości. Stężenie wapnia w surowicy może być prawidłowe lub nieznacznie zmniejszone, w zależności od nasilenia osteomalacji. Należy oznaczyć stężenie fosforu w surowicy i w moczu. Asymptomatyczne zmiany kostne można wykryć za pomocą skyntygrafii kości (scyntygrafia z Tc-99m), chociaż te badania wykorzystuje się głównie do monitorowania progresji procesu chorobowego w obrębie kości [15]. Klasyczne badania radiologiczne i tomografia komputerowa mogą uwidocznic zmiany osteolityczne z charakterystycznym nieprzejrzystym wnętrzem otoczonym rąbkami sklerotycznym. Zwiększona ekspozycja na promieniowanie RTG wiąże się ze wzrostem ryzyka mięsakowatej degeneracji zajętych kości, rezonans magnetyczny jest zatem odpowiedniejszą metodą prowadzenia obserwacji długoterminowych. Gęstość kości można oceniać regularnie za pomocą analizy densytometrycznej. Zaleca się wykonywanie badań przesiewowych wzroku i słuchu raz do roku.

Narządy wydzielania wewnętrznego. Przedwczesne pokwitanie w przebiegu ZMA jest gonadotropinoniezależne. Rozpoznanie potwierdzają wyniki badań stwierdzające zwiększenie stężenia estradiolu przy równoczesnej supresji wydzielania gonadotropin. Ponieważ wydzielanie estrogenów w przebiegu tego zespołu jest często zjawiskiem

stimulating hormone levels after administering the LH-RH support the diagnosis. Ovarian cysts detected by ultrasound tend to be larger unilaterally, which is not the case in central precocious puberty. Elevated oestrogen levels can be temporary, but can persist for longer time, with anovulatory cycles, infertility, with the higher risk of breast malignity because of persistent oestrogen hyperstimulation. Regular breast ultrasound is therefore recommended. Affected men show increased levels of free and total testosterone.

Increased free T4 and free T3 levels associated with TSH suppression indicate *hyperthyroidism*, in which thyreostimulating antibodies are undetectable, unlike in Graves-Basedow's disease. Ultrasound thyroid examination usually shows multinodular hyperplasia. Manifestations of *growth hormone excess* associated with MAS may be difficult to detect clinically, but they can greatly aggravate fibrous dysplasia related craniofacial defects. Recommended screening includes an oral glucose tolerance test (non-suppressible growth hormone and increased IGF-1) and/or measuring serum growth hormone and IGF-1 levels. Imaging and histological diagnoses are focused on pituitary adenomas or diffuse pituitary hyperplasia. Although they are not malignant, they may display invasive local growth into the surrounding bone and vasculature.

Laboratory evidence of *adrenal hyperplasia* includes elevated serum and urine cortisol levels as well as suppressed ACTH. Diagnosing ACTH-independent Cushing syndrome (with unsuppressed cortisol levels even after high doses of dexamethasone) supports the existence of adrenal gland lesions in McCune-Albright syndrome. CT scan might show the evidence of adrenal hyperplasia. As only some individual cells are concerned by the mutation, affected micronodules in the adrenal gland cortex are surrounded by normal tissue.

Non endocrine organ lesions. Rare cases of MAS with progressive liver disease were described and therefore some authors recommend regular liver aminotransferase monitoring. Upper and lower gastrointestinal studies could show the evidence of multiple polyps. Other recommended tests include screening serum electrolytes, insulin, glucose, and arterial acid-base balance in case of suspected acidosis and amylase levels in the case of suspected pancreatitis.

Treatment of McCune-Albright syndrome

Currently there is no consensus on the treatment of *fibrous dysplasia* as it is not yet possible to cure this dis-

epizodycznym, zachodzi konieczność przeprowadzania badań seryjnych. Test stymulacji LH-RH (z gonadoliberyną – hormonem uwalniającym hormon luteinizujący) może być przydatny podczas różnicowania z przedwczesnym pokwitaniem uwarunkowanym ośrodkowo. Supresja lub niewykrywalne stężenia hormonu luteinizującego i folikulotropowego po podaniu LH-RH przemawiają za rozpoznaniem. Torbiele jajnika wykryte w badaniu USG cechuje tendencja do występowania jednostronnego, czego nie obserwuje się w przedwczesnym pokwitaniu pochodzenia ośrodkowego. Zwiększenie stężenia estrogenów może być zjawiskiem przejściowym, ale też utrzymywać się przez dłuższy czas, z występowaniem cykli bezowulacyjnych, niepłodnością oraz większym ryzykiem rozwoju nowotworu złośliwego z uwagi na przewlekłą hiperstymulację estrogenami. Zaleca się zatem prowadzenie regularnych badań USG. U chorych mężczyzn występują zwiększone stężenia wolnego i całkowitego TSH.

Zwiększone stężenia wolnego T4 i wolnego T3, w skojarzeniu z supresją TSH, wskazują na nadczynność tarczycy przebiegającą, w przeciwieństwie do choroby Gravesa-Basedowa, z brakiem wykrywalnych przeciwciał pobudzających tarczycę. Badanie USG tarczycy zazwyczaj wykazuje rozrost wieloguzkowy. Przejawy nadmiaru hormonu wzrostu występujące w przebiegu ZMA mogą być trudne do rozpoznania badaniem klinicznym, mogą jednak doprowadzić do znacznego nasilenia zmian w obrębie części twarzowej czaszki wywołanych dysplazją włóknistą. Zalecane badanie przesiewowe obejmuje doustny test tolerancji glukozy (brak hamowania wydzielania hormonu wzrostu oraz podwyższony poziom IGF-1 i/lub oznaczenie stężenia hormonu wzrostu oraz IGF-1 w surowicy. Badania obrazowe i diagnostyka histologiczna koncentrują się na wykryciu gruczolaka przysadki lub rozlanego przerostu gruczołu przysadki. Mimo że nie mają one nowotworowego charakteru, mogą charakteryzować się złośliwością miejscową, naciekając okoliczną tkankę kostną i układ naczyniowy.

Dowody laboratoryjne przerostu nadnerczy obejmują zwiększone stężenie kortyzolu w surowicy i w moczu, jak również supresję wydzielania ACTH. Rozpoznanie niezależnego od ACTH zespołu Cushinga (z towarzyszącym brakiem hamowania wydzielania kortyzolu, nawet po wysokich dawkach deksametazonu) przemawia za obecnością zmian w obrębie nadnercza w przebiegu ZMA. Badanie tomograficzne może ujawnić obecność przerostu nadnerczy. Ponieważ mutacja dotyczy jedynie niektórych, pojedynczych komórek, zmienione mikroguzki obecne w korze nadnerczy otacza tkanka o prawidłowej budowie.

Zmiany w narządach nienależących do układu wydzielania wewnętrznego. Istnieją doniesienia o rzadkich przypadkach ZMA z postępującym uszkodzeniem wątroby, niektórzy autorzy zalecają zatem regularne

order effectively. Therapy is focusing more on treatment of complications than on prevention. However, ongoing studies concerning bisphosphonate treatment are promising. The study of Lala *et al.* reported that long-term administration of bisphosphonates had a positive effect on McCune-Albright syndrome patients' bone condition, with a decrease in the number of fractures and reduction of bone pain, as well as alleviation of pathological changes in long bones detected through radiography [16]. Conversely, Chan *et al.* in another study claimed that administration of bisphosphonates did not stop the progression of bone lesions [17]. Administering oral bisphosphonates to our patient during 10 years led to improvement of bone density, decrease of bone fractures without significant side effects of treatment. Surgery could be the treatment of choice in the case of fractures. Polyostotic dysplastic lesions combined with numerous minor fractures may sometimes require a surgical solution as well but a conservative procedure is preferable in this case as lesions may recur in the same region repeatedly.

Drug therapy is used in treating *precocious puberty* but, owing to the rare character of this disease, there are no clear recommendations available. The therapy is based on administration of aromatase inhibitors and/or antiestrogens that are designed to block the effect of estrogens in girls. They may also reduce growth and bone maturation in children. An alternative treatment is the administration of medroxyprogesterone acetate, but there are no studies, which would show its effect on McCune-Albright syndrome. Hyperestrogenism may be stopped through laparoscopic excision of hyperactive ovarian tissue even in small girls but this treatment may be prone to relapse [18]. Persisting hyperestrogenism in adults could be a risk factor for breast cancer that was already described in one patient with McCune-Albright syndrome [5]. It also causes anovulatory cycles resulting in infertility [19]. The only effective treatment of this condition is selective ovarian cystectomy and was described to lead to successful pregnancy in a patient with MAS [20]. *Hyperthyroidism* associated with MAS is usually treated similarly to other types of hyperthyroidism, namely with thionamides and methimazole. The preferred definitive treatment of hyperthyroidism within this syndrome is surgery. Radiotherapy is less suitable in early childhood and puberty and increased incidence of thyroid carcinoma in patients of MAS must be considered. *Cushing syndrome* associated with MAS requires surgical treatment as well, namely bilateral adrenalectomy followed by glucocorticoid and mineralocorticoid replacement therapy. *Growth hormone overproduction* is corrected through drug treatment with somatostatin analogue therapy. They can also be com-

monitorowanie stężeń aminotransferaz wątrobowych. Badania górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego mogą wykazać obecność mnogich polipów. Inne zalecane badania obejmują oznaczanie stężenia elektrolitów w surowicy, stężeń insuliny, glukozy i monitorowanie równowagi kwasowo-zasadowej we krwi tętniczej w przypadku podejrzenia kwasicy oraz stężenia amylazy w przypadku podejrzenia zapalenia trzustki.

Leczenie zespołu McCune'a-Albrighta

Obecnie, z powodu braku możliwości wyleczenia choroby, brakuje jednomyślności co do leczenia dysplazji włóknistej kości. Postępowanie terapeutyczne koncentruje się w większym stopniu na leczeniu powikłań niż na zapobieganiu. Niemniej jednak prowadzone obecnie badania nad zastosowaniem leczenia bisfosfonianami wydają się obiecujące. Lala i wsp. zaobserwowali korzystny wpływ długotrwałego podawania bisfosfonianów na stan kości pacjentów z ZMA, z redukcją liczby złamań i odczuwanego bólu kostnego, a także ustąpienie patologicznych zmian w obrębie kości długich wykrytych za pomocą badań radiologicznych [16]. Chan i wsp. stwierdzili zaś, że podawanie bisfosfonianów nie hamowało progresji zmian kostnych [17]. W ciągu 10 lat podawanie naszym pacjentom doustnych bisfosfonianów doprowadziło do poprawy gęstości kości i zmniejszenia liczby złamań, bez występowania istotnych niepożądanych działań leczenia. Zabieg chirurgiczny jest leczeniem z wyboru w przypadku złamań. Również zmiany dysplastyczne obecne w wielu kościach (postać polioistotyczna) z towarzyszącymi licznymi drobnymi złamaniami mogą niekiedy wymagać leczenia chirurgicznego, chociaż w tych przypadkach preferuje się leczenie zachowawcze, ponieważ zmiany mogą nawracać wielokrotnie w tej samej okolicy.

W leczeniu przedwczesnego pokwitania stosuje się terapię farmakologiczną, jednak z uwagi na rzadkie występowanie zespołu nie ma wyraźnych zaleceń co do postępowania terapeutycznego. Podaje się inhibitory aromatazy i/lub antyestrogeny, które blokują działanie estrogenów u dziewcząt. Mogą one również hamować wzrost oraz dojrzewanie kości u dzieci. Alternatywne leczenie polega na podawaniu octanu medroksyprogesteronu, brak jednak badań, które dokumentowałyby rezultaty podawania leku w ZMA. Istnieje możliwość zlikwidowania hiperestrogenizmu poprzez laparoskopowe wycięcie nadczynnych tkanek jajnika, nawet u dziewczynek, jednak może to powodować skłonność do nawrotów [18]. Utrzymujący się u dorosłych hiperestrogenizm może stanowić czynnik ryzyka rozwoju raka piersi, co opisano w jednym przypadku ZMA [5], ponadto jest przyczyną występowania cykli bezowulacyjnych, co prowadzi do niepłodności [19]. Jedyna skuteczna metoda leczenia tego stanu to selektywne wycięcie torbieli jajnika; opisano przypadek

bined with administration of dopamine agonists such as bromocriptine and cabergoline in cases of *hyperprolactinemia*. Another option is administration of GH receptor antagonist pegvisomant. Surgical treatment is problematic due to difficult access caused by thickened skull bones and should be resorted only when there is sight impairment risk or when drug treatment failed.

Patients diagnosed with hypophosphatemia undergo substitution treatment in which they receive phosphorus combined with 1-25-dihydroxy-vitamin D. This prevents secondary hyperparathyroidism, increases absorption of phosphorus in the gut, improves bone healing when taken in high doses, and improves maximum renal tubular phosphate reabsorption.

The disease does not require any special diet. Patients' physical activity is limited but sports improving muscle mass maintenance such as swimming and cycling are recommended. Contact sports and sports putting excessive strain on bones largely affected by cystic alterations are not suitable.

Conclusion

McCune-Albright syndrome is a rare disease which, depending on its scale, can significantly affect patients' quality of life. Due to sporadic incidence of its underlying genetic mutation and given the current understanding of the disease, it is not possible to predict the degree, range, and number of cells, and organs which will be affected. The aim of comprehensive care is to prevent a decrease in bone density and to lower the incidence of pathological fractures, to assure normal functioning of endocrine glands, and to offer patients the highest possible quality of life.

References

Piśmiennictwo

1. Albright F, Butler AM, Hampton AO, Smith P. Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation and endocrine dysfunction, with precocious puberty in females: report of five cases. *New Eng J Med* 1937; 216: 727-746
2. Weinstein LS, Liu J, Sakamoto A, Xie T, Chen M. Minireview: GNAS: normal and abnormal functions. *Endocrinology* 2004; 145: 5459-5464.
3. de Sanctis L, Delmastro L, Russo MC, et al. Genetics of McCune-Albright syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19 Suppl 2: 577-582.

donoszonej ciąży u pacjentki z ZMA poddanej takiej terapii [20]. Postępowanie lecznicze w nadczynności tarczycy związanej z ZMA jest zwykle podobne do leczenia stosowanego w innych rodzajach nadczynności tarczycy (tionamidami i metimazolem). Preferowanym leczeniem ostaczym nadczynności tarczycy w przebiegu ZMA jest leczenie chirurgiczne. We wczesnym dzieciństwie i w okresie dojrzewania radioterapia jest metodą mniej odpowiednią, należy również uwzględnić większą częstość występowania raka tarczycy u pacjentów z ZMA. Zespół Cushinga występujący w przebiegu ZMA również wymaga leczenia operacyjnego, tj. obustronnej adrenalectomii, z następczą substytucją gliko- i mineralokortykosteroidami. Nadmierną produkcję hormonu wzrostu reguluje się farmakologicznie, stosując analogi somatostatyny. W hiperprolaktynemii metody te można stosować w skojarzeniu z podawaniem agonistów dopaminy (bromokryptyny i kabergoliny). Kolejną opcję stanowi podawanie preparatu Pegvisomant – antagonisty receptora GH. W tych przypadkach leczenie chirurgiczne jest problematyczne z uwagi na trudny dostęp z powodu pogrubiałych kości pokrywających czaszkę i decyzję o zastosowaniu tej metody należy podejmować wyłącznie z powodu ryzyka upośledzenia wzroku lub niepowodzenia leczenia farmakologicznego.

U pacjentów z hipofosfatemią stosuje się leczenie substytucyjne, polegające na podawaniu fosforu w skojarzeniu z 1-25-dihydroksy-witaminą D. Zapobiega się w ten sposób wtórnej nadczynności przytarczyc, zwiększa się wchłanianie fosforu w jelitach, w dużych dawkach leczenie wpływa korzystnie na procesy naprawcze kości, oraz zwiększa maksymalną zdolność wchłaniania zwrotnego fosforanów w kanalikach nerkowych.

Choroba nie wymaga stosowania specjalnej diety. Aktywność fizyczna pacjentów jest ograniczona, zaleca się jednak uprawianie sportów poprawiających kondycję mięśni, takich jak pływanie czy jazda na rowerze. Sporty kontaktowe i nadmiernie obciążające kości (w których występują zmiany torbielowate) są nieodpowiednie.

Wnioski

Zespół MA jest rzadką chorobą, która – w zależności od rozległości – może istotnie wpływać na jakość życia pacjentów. Sporadyczne występowanie mutacji genetycznej, będącej podłożem zespołu, oraz stan obecnej wiedzy na temat tego schorzenia to przyczyny braku możliwości przewidywania stopnia i zakresu czy liczby komórek i narządów, w których wystąpią zmiany chorobowe. Celem kompleksowej opieki jest zapobieganie obniżeniu gęstości kości i zmniejszenie częstości występowania patologicznych złamań, zapewnienie prawidłowej czynności gruczołów wydzielania wewnętrznego oraz pomoc w osiągnięciu przez pacjentów możliwie najlepszej jakości życia.

4. Volkl TM, Dorr HG. McCune-Albright syndrome: Clinical picture and natural history in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19 Suppl 2: 551-559.
5. Huston TL, Simmons RM. Ductal carcinoma in situ in a 27-year-old woman with McCune-Albright syndrome. *Breast J* 2004; 10: 440-442.
6. Bonat S, Shenker A, Monroe J. Papillary thyroid carcinoma (PTC) in a child with McCune-Albright syndrome (MAS): More than a random association? Abstract Book 2000; Proc 82nd Ann Mtg Endo Soc; Toronto, Canada, June 2000: P-2099.
7. Sarlis IU. McCune-Albright syndrome 2006. <http://www.emedicine.com>
8. Wasniewska M, Matarazzo P, Weber G, et al. Clinical presentation of McCune-Albright syndrome in males. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; Suppl 2: 619-622.
9. Matarazzo P, Lala R, Andreo M, et al. McCune-Albright syndrome: persistence of autonomous ovarian hyperfunction during adolescence and early adult age. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19: 607-617.
10. Christoforidis A, Maniadaki I, Stanhope R. McCune-Albright syndrome: growth hormone and prolactin hypersecretion. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19 Suppl 2: 623-625.
11. Scheinfeld, Whittaker Jr. Albright syndrome. 2007. <http://www.emedicine.com>
12. Boston, Drury Brown: McCune-Albright Syndrome. 2006. <http://www.emedicine.com>
13. Lietman SA, Ding C, Levine MA. A highly sensitive polymerase chain reaction method detects activating mutations of the GNAS gene in peripheral blood cells in McCune-Albright syndrome or isolated fibrous dysplasia. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87: 2489-2494.
14. Lumbroso S, Paris F, Sultan C; European Collaborative Study. Activating Gsalpha mutations: analysis of 113 patients with signs of McCune-Albright syndrome – a European Collaborative Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2107-2113.
15. Defilippi C, Chiappetta D, Marzari D, et al. Image diagnosis in McCune-Albright syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19 Suppl 2: 561-570.
16. Lala R, Matarazzo P, Andreo M, et al. Bisphosphonate treatment of bone fibrous dysplasia in McCune-Albright syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19 Suppl 2: 583-593.
17. Chan B, Zacharin M. Maternal and infant outcome after pamidronate treatment of polyostotic fibrous dysplasia and osteogenesis imperfecta before conception: a report of four treatments of bone fibrous dysplasia in McCune-Albright syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19 Suppl 2: 583-593.
18. Gesmundo R, Guanr R, Valfre L, et al. Laparoscopic management of ovarian cysts in peripheral precocious puberty of McCune-Albright syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; Suppl 2: 571-575.
19. Lala R, Andreo M, Pucci A, Matarazzo P. Persistent hyperestrogenism after precocious puberty in young females with McCune-Albright syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev* 2007; 4: 423-428.
20. Laven JS, Lumbroso S, Sultan C, Fauser BC. Management of infertility in a patient presenting with ovarian dysfunction and McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1076-1078.