

McCune-Albright syndrome

Zespół McCune'a-Albrighta

Juraj Payer¹, Jana Kollerová¹, L'udmila Košťálová², Tomáš Koller¹, Peter Jackuliak¹, Zdenko Killinger¹, Jozef Rovenský³

¹5th Department of Internal Medicine, Medical Faculty of Comenius University, University Hospital Bratislava, Słowacja

²2nd Department of Pediatrics, Medical Faculty of Comenius University, Children's University Hospital Bratislava, Słowacja

³National Institute of Rheumatic Diseases, Piestany, Słowacja

Słowa kluczowe: zespół McCune'a-Albrighta, białko G, postać polioistotyczna dysplazji włóknistej kości, autonomiczna nadczynność gruczołów wydzielania wewnętrznego, plamy typu café-au-lait.

Key words: McCune-Albright syndrome, G-protein, polyostotic fibrous dysplasia, autonomous endocrine hyperfunction, café-au-lait spots.

Summary

McCune-Albright syndrome (MAS) is a very rare disease characterized by the triad of bone defects, skin hyperpigmentation, and various types of endocrine and non-endocrine manifestations. It falls into the category of sporadic genetic disorders and its exact incidence is unknown. In its more severe forms, the disease manifests itself already in early childhood and can gradually affect more and more organs throughout life. The extent and degree of involvement of affected tissues are heterogeneous due to the mosaicism of the genetic mutation. The disease is the subject of extensive research and new pathogenetic mechanisms are being elucidated, leading to new diagnostic and therapeutic choices. In addition, the authors present a case report of an adult female patient with McCune-Albright syndrome. The clinical picture is dominated by bone involvement, thyroid hyperfunction and persistent hyperestrogenism. The case report underlines the fact that management of patients with McCune-Albright syndrome continues to be a challenge.

Introduction

McCune-Albright syndrome is a rare genetic disease. It 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

Streszczenie

Zespół McCune'a-Albrighta (*McCune-Albright syndrome* – MAS) jest bardzo rzadką chorobą charakteryzującą się triadą objawów: zmianami w obrębie kości, przebarwieniami skórnymi oraz różnymi objawami endokrynnymi i pozaendokrynnymi. Zalicza się do kategorii sporadycznych zaburzeń genetycznych, a dokładna częstość jego występowania nie jest znana. W cięższych przypadkach choroba ujawnia się już we wczesnym dzieciństwie i z wiekiem objawy mogą stopniowo obejmować coraz więcej narządów. Zakres i nasilenie zmian w tkankach objętych procesem chorobowym cechuje heterogeniczność wynikająca z mozaikowatości mutacji genetycznej. Schorzenie jest przedmiotem szeroko zakrojonych badań; poznawane są nowe mechanizmy patogenetyczne, co prowadzi do pojawiania się nowych opcji diagnostycznych i terapeutycznych. Autorzy przedstawiają opis przypadku dorosłej pacjentki z zespołem McCune'a-Albrighta. W obrazie klinicznym dominują zmiany kostne, nadczynność tarczycy oraz utrwalony hiperestrogenizm. Opis przypadku uwydatnia, że prowadzenie pacjentów z zespołem McCune'a-Albrighta wciąż pozostaje wyzwaniem dla lekarzy.

Wstęp

Zespół McCune'a-Albrighta (*McCune-Albright syndrome* – MAS) jest rzadką chorobą genetyczną. Powstaje w wyniku sporadycznych wczesnych postzygotycznych mutacji somatycznych genu *GNAS1* i charakteryzuje się triadą objawów w postaci dysplazji kości, przebarwień

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

degree of involvement of affected tissues are heterogeneous due to the mosaic nature of the genetic mutation and thus each patient has a unique phenotype [1]. 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 to adulthood; however, unfortunately, the burden of the disease continues to reduce their quality of life. When bone and endocrine involvement dominate, patients are managed primarily by endocrinologists. Skeletal deformities, fractures, foramina compression and hyperestrogenism as well as excess growth hormone production are some of the most frequent challenges in disease management. Clinical trials are very scarce, due to the small number of described cases and there is currently no clear consensus regarding the management of adult patients with this disease. We would like to present our own experiences in management of an adult female patient.

Case presentation

A 26-year-old female with McCune-Albright syndrome presents a phenotypically broad clinical picture, including fibrous bone dysplasia, slight skin alterations, thyroid dysfunction, hyperestrogenism, and cardiac and liver manifestations. Her birth weight was 2450 g and she measured 48 cm in length; there were no complications during pregnancy or labour. The disease manifested itself as peripheral precocious puberty with swelling of the breast glands at the age of 6 months, followed by vaginal bleeding at the age of 16 months. Congenital adrenal hyperplasia was excluded. At that time, plain skull radiography and brain CT scan did not show any abnormalities of the pituitary gland; an abdominal CT scan did not reveal any ovarian or adrenal abnormalities. The patient received medroxyprogesterone, with some success. Genital discharge disappeared temporarily but reappeared again intermittently at three years of age. At the age of 6 years, glandular breasts increased in size and pubic hair appeared. At the age of eleven, the patient was observed to have stage IV pubarche and abundant axillary hair. The patient continued to exhibit growth retardation. Medroxyprogesterone treatment was terminated at the age of eleven. One year after withdrawal, spontaneous irregular menstruation occurred. For this reason, the patient was subsequently put on hormonal contraceptive therapy (levonorgestrel and estradiol, followed by norethisterone and estradiol).

No bone lesions were detected on skull radiography performed at the age of 3 years. Cystic bone alterations were first detected at the age of 5 years. At the age of 6,

skórnych oraz różnych postaci nadczynności gruczołów wydzielania wewnętrznego. Zakres i nasilenie zmian w objętych procesem chorobowym tkankach cechuje heterogeniczność wynikająca z mozaikowości mutacji genetycznej, tworząc indywidualny fenotyp każdego pacjenta [1]. Schorzenie jest przedmiotem szeroko zakrojonych badań; poznawane są nowe mechanizmy patogenetyczne, co prowadzi do pojawiania się nowych opcji diagnostycznych i terapeutycznych. Osoby dotknięte MAS 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. Zniekształcenia układu kostnego, złamania, ucisk w obrębie otworów kostnych i hiperestrogenizm oraz nadmierna produkcja hormonu wzrostu należą do najczęściej występujących wyzwań dla lekarzy prowadzących takich pacjentów. Schorzeniu poświęcono bardzo nieliczne badania kliniczne z powodu niewielkiej liczby opisanych przypadków i obecnie brakuje jednoznaczności co do leczenia dorosłych pacjentów dotkniętych tą chorobą. W artykule przedstawiono własne doświadczenia związane z opieką nad dorosłą pacjentką.

Opis przypadku

U 26-letniej kobiety z MAS stwierdzono obraz kliniczny składający się z szerokiego spektrum cech fenotypowych, do których należały dysplazja włóknista kości, niewielkie zmiany skórne, zaburzenie czynności tarczycy, hiperestrogenizm oraz objawy ze strony serca i wątroby. Urodzeniowa masa ciała pacjentki wynosiła 2450 g, a długość ciała 48 cm; w przebiegu ciąży i porodu nie wystąpiły żadne powikłania. Choroba ujawniła się w postaci przedwczesnego dojrzewania pochodzenia obwodowego z obrzmieniem gruczołów sutkowych w wieku 6 miesięcy, następnie w wieku 16 miesięcy wystąpiło krwawienie z pochwy. Wykluczono wrodzony przerost nadnerczy. Wykonane wówczas przeglądowe badania radiologiczne i tomograficzne (*computed tomography* – CT) mózgu nie wykazały żadnych nieprawidłowości w obrębie przysadki; badanie CT jamy brzusznej nie wykazało nieprawidłowości w obrębie jajników lub nadnerczy. U chorej zastosowano medroksyprogesteron, z nieznacznym powodzeniem. Uzyskano przejściowe ustąpienie wydzieliny z dróg rodnych, która jednak pojawiała się okresowo w 3. roku życia. W wieku 6 lat u chorej powiększyły się gruczoły sutkowe i pojawiło się owłosienie łonowe. W wieku 11 lat u pacjentki stwierdzono owłosienie łonowe na poziomie fazy IV oraz obfite owłosienie pachowe. Stale występował niedobór wzrostu. Leczenie medroksyprogesteronem zakończono w wieku 11 lat. Rok po odstawieniu leku wystąpiły spon-

first signs of body asymmetry were observed, which progressed, primarily skull asymmetry. Progression of long bone lesions occurred later, with cyst growth and expanding bone alterations. Within a period of 4 years (age 11 to 14), the patient suffered five long bone fractures caused by non-traumatic stimuli. Calcitonin treatment was started at the age of 14, with the hope of preventing further fractures. At the age of 16, calcitonin treatment was replaced by bisphosphonates (alendronate and later, in 2005, risedronate) due to allergic skin reactions, and combined with calcium and vitamin D. This resulted in improvement of bone pain. Subsequent follow-up showed no further fractures up to the age of 23. At the age of 24, the patient suffered an infraction fracture of the left femur and in 2006 (at the age of 25), fracture of the right humerus. These fractures were again induced by slight non-traumatic stimuli. In 2008, another fracture of the left femur necessitated osteosynthesis with an intramedullary nail.

Hyperpigmentation was first documented at the age of 5 years. The identification of these lesions, along with the endocrine and bone changes already present, led to the diagnosis of McCune-Albright syndrome.

In addition to clinical signs of persistent sinus tachycardia, at the age of 13, the patient was diagnosed with hyperthyroidism with suppressed TSH levels. Carbimazole treatment was therefore initiated and this induced alternating periods of hyper- and euthyroidism (Table I). However, sinus tachycardia did not improve with thyroid function normalization. This was considered to be a cardiac manifestation of the disease. Long-term monitoring showed persistently slightly elevated liver aminotransferase levels, up to three times the upper limit of normal.

At present, the patient has short stature (149 cm, 43 kg), and is moderately active, experiencing some limitations on account of her disease, caused mainly by bone deformities. She complains of intermittent pain in the long bones as well as the ribs and spine, generally on the right side, which is the more affected side.

Bone deformities are easily identifiable in the skull region; as yet there are no signs of foramina compression and no impairment of sight or hearing. There is significant malformation of the right neurocranium, predominantly in the parietal region. A deformity of the orbit is the cause of protrusion of the right ocular bulb. The right side of the upper jaw and mandible are affected by bone cysts (Fig. 1). Due to cystic bone changes, fractures and microfractures, the patient's right leg is shorter, the right arm is deformed, the thorax and lower part of the thoracic spine are affected by kyphoscoliosis-like malformation (Fig. 2). CT (2005) and MRI (2007)

tanicznie nieregularne miesiączki. Z tego powodu u pacjentki zastosowano później antykoncepcję hormonalną (lewonorgestrel z estradiolem, a następnie noretysteron z estradiolem).

W badaniu radiologicznym czaszki, wykonanym w wieku 3 lat, nie stwierdzono zmian kostnych. Zmiany torbielowate wykryto po raz pierwszy w wieku 5 lat. W wieku 6 lat u chorej zaobserwowano pierwsze objawy asymetrii ciała, które z czasem postępowały, szczególnie w obrębie czaszki. Do progresji zmian w obrębie kości długich doszło w późniejszym okresie, pojawiały się zmiany torbielowate i rozrostowe. W ciągu 4 lat (od 11. do 14. roku życia) u pacjentki doszło pięciokrotnie do złamania kości długich w wyniku zadziałania nietraumatycznego bodźca. Terapię kalcytoniną wdrożono w wieku 14 lat w nadziei, że zapobiegnie to kolejnym złamaniom. Z uwagi na alergiczne reakcje skórne w wieku 16 lat leczenie kalcytoniną zastąpiono bisfosfonianami (alendronian, a następnie, w 2005 r., rizedronian), podawano również wapń i witaminę D. W wyniku takiego postępowania uzyskano złagodzenie dolegliwości kostnych. Kolejne badania kontrolne nie ujawniły nowych złamań do czasu ukończenia przez chorą 23 lat. W wieku 24 lat pacjentka doznała złamania niepełnego lewej kości udowej bez przemieszczenia, a w 2006 r., w wieku 25 lat, złamania prawej kości ramiennej. Podobnie jak poprzednie, również te złamania zostały wywołane nietraumatycznymi bodźcami o niewielkim nasileniu. W 2008 r., w wyniku kolejnego złamania lewej kości udowej, konieczne było wykonanie zespolenia kości gwoździem śródszpikowym.

Przebarwienia po raz pierwszy udokumentowano u chorej w wieku 5 lat. Na podstawie stwierdzenia tego typu zmian oraz zaobserwowanych wcześniej zmian endokrynnych i kostnych rozpoznano MAS.

Poza klinicznymi objawami utrwalonej tachykardii zatokowej, w wieku 13 lat u pacjentki stwierdzono nadczynność tarczycy z supresją TSH. Z tego powodu wdrożono leczenie karbimazolem, co doprowadziło do naprzemiennego występowania okresów nadczynności tarczycy i eutyreozy (tab. I). Wraz z normalizacją czynności tarczycy nie doszło do ustąpienia tachykardii zatokowej. Uznano to za kardiologiczny przejaw zespołu. Długotrwałe monitorowanie wykazało uporczywe, nieznaczne zwiększenie stężenia aminotransferaz wątrobowych, do 3 razy powyżej górnej granicy normy.

Obecnie pacjentka jest niskiego wzrostu (149 cm, przy masie ciała 43 kg), umiarkowanie aktywna, funkcjonuje z pewnymi ograniczeniami spowodowanymi chorobą, głównie z powodu zniekształceń kości. Skarży się na występujące okresowo bóle w obrębie kości długich, żeber i kręgosłupa, przeważnie po stronie prawej, gdzie zmiany chorobowe występują z większym nasileniem.

Table I. Selected laboratory parameters of follow-up in a 26-year-old female patient with McCune-Albright syndrome

	TSH	ft4	E2	PRL	Ca	P	OC	CTX	Cortisol	ALT	ALP	GGT	T-score	T-score
Normal values	0.35-5.5	12.0-22	18-1828	6.0-30	2.1-2.55	0.87-1.45	110-43	162-436	171-540	0.1-0.6	0.54-1.7	0.08-0.65	hip	spine
units	mIU/L	pmol/L	pmol/L	µg/L	mmol/L	mmol/L	µg/L	ng/L	nmol/L	µkat/L	µkat/L	µkat/L		
1994	0.07			4.94	2.38	0.9				1.4				
1997	1.1				2.48	0.86				1.14	8.74			
2001	0.04									1.67	10.44			
2004	0.009	26.7	575	24.8	2.32	0.95	269	1972	888	0.63	6.68	0.84	-2.5	-1.4
2005	0.013	16.92	138	13.8	2.22	0.86	159	991	846.3	0.58	6.89	1.07	-1.6	-0.5
2006-06	0.004	28.9	2567		2.17	0.92	281	1316		1.64	6.22	2.05		
2006-10	3.18	10.57	663	28.7	2.19	0.91	182	973		0.7	8.31	1.38		
2007-02	1.21	12.48	1129	27.3	2.23	0.97	207	1049		1.05	8.83	1.58	-0.3	0
2007-04	0.072	23.69	2895	20.9			201.7		640	1.03	6.77	1.56		
2007-10	0.014	14.28	2940	15.68	2.11			943	633	0.79	6.96	1.45		
2007-12	0.47	11.34			2.29	1.03	193.5	1213						
2008-02			2252	11.8						0.66	6.29	1.31		
2008-06	0.004	17.03	2252	18.72	2.3	0.95	216.3	1250	474.6	0.66	6.38	1.52		
2009-04	0.581	5.07		23.58	1.54	1.28			638.4				-0.5	0
2009-10	3.1	12.32			1.89	1.1	92.18	514.6		0.61	2.52	1.03		
2010-06	0.67	18.37	1352	14.87	2.13	1.12	129.4	721	506.5		2.91		-0.9	
2010-12	1.28	15.96	1461	12.35	2.01	1.11	138.2	762.6	520.3	0.58	3.41	0.98		

TSH – thyroid-stimulating hormone, ft4 – free T4 (thyroxine), E2 – estradiol, PRL – prolactin, Ca – calcium, P – phosphate, OC – osteocalcin, ALT – alanine-transaminase, ALP – alkaline phosphatase, GGT – γ-glutamyl-transferase, CTx – C-terminal telopeptide

Tabela I. Wybrane kontrolne parametry laboratoryjne 26-letniej pacjentki z zespołem McCune'a-Albrighta

	TSH	fT4	E2	PRL	Ca	P	OC	CTX	Kortyzol	ALT	ALP	GGT	T-score	T-score
Wartości prawidłowe	0,35–5,5	12,0–22	18–1828	6,0–30	2,1–2,55	0,87–1,45	11–43	162–436	171–540	0,1–0,6	0,54–1,7	0,08–0,65	biodro	kregostup
jednostki	mj.m./l	pmol/l	pmol/l	µg/l	mmol/l	mmol/l	µg/l	ng/l	nmol/l	µkat/l	µkat/l	µkat/l		
1994	0,07			4,94	2,38	0,9				1,4				
1997	1,1				2,48	0,86				1,14	8,74			
2001	0,04									1,67	10,44			
2004	0,009	26,7	575	24,8	2,32	0,95	269	1972	888	0,63	6,68	0,84	-2,5	-1,4
2005	0,013	16,92	138	13,8	2,22	0,86	159	991	846,3	0,58	6,89	1,07	-1,6	-0,5
2006–06	0,004	28,9	2567		2,17	0,92	281	1316		1,64	6,22	2,05		
2006–10	3,18	10,57	663	28,7	2,19	0,91	182	973		0,7	8,31	1,38		
2007–02	1,21	12,48	1129	27,3	2,23	0,97	207	1049		1,05	8,83	1,58	-0,3	0
2007–04	0,072	23,69	2895	20,9			201,7		640	1,03	6,77	1,56		
2007–10	0,014	14,28	2940	15,68	2,11			943	633	0,79	6,96	1,45		
2007–12	0,47	11,34			2,29	1,03	193,5	1213						
2008–02			2252	11,8						0,66	6,29	1,31		
2008–06	0,004	17,03	2252	18,72	2,3	0,95	216,3	1250	474,6	0,66	6,38	1,52		
2009–04	0,581	5,07		23,58	1,54	1,28			638,4				-0,5	0
2009–10	3,1	12,32			1,89	1,1	92,18	514,6		0,61	2,52	1,03		
2010–06	0,67	18,37	1352	14,87	2,13	1,12	129,4	721	506,5		2,91		-0,9	
2010–12	1,28	15,96	1461	12,35	2,01	1,11	138,2	762,6	520,3	0,58	3,41	0,98		

TSH – hormon stymulujący tarczycę, fT4 – wolna tyroksyna, E2 – estradiol, PRL – prolaktyna, Ca – wapń, P – fosforan, OC – osteokalcyne, ALT – aminotransferaza alaninowa, ALP – fosfataza zasadowa, GGT – γ -glutamylotransferaza, CTX – C-końcowy telopeptyd kolagenu typu I



Fig. 1. The malformation of the right neurocranium, predominantly in the parietal region, the deformed orbit with protrusion of the right ocular bulb. The right side of the upper jaw and the mandible are affected by bone cysts.

Ryc. 1. Zniekształcenie prawej strony części mózgowej czaszki, szczególnie w okolicy ciemieniowej, i zniekształcenie oczodołu z wytrzeszczeniem prawej gałki ocznej. W górnej szczęce i żuchwie po stronie prawej obecne są torbiele kostne.



Fig. 2. The deformities of the axial skeleton and long bones. The right leg is shorter; the right arm is deformed, as well as the thorax. The lower part of the thoracic spine is affected by a kyphoscoliosis-like malformation. Note that the right side is the more affected side.

Ryc. 2. Zniekształcenia kości osiowego i kości długich. Prawa kończyna dolna jest krótsza; prawa kończyna górna oraz klatka piersiowa są zdeformowane. W dalszym odcinku kręgosłupa piersiowego występuje zniekształcenie przypominające kifoskoliozę. Należy zwrócić uwagę na większe nasilenie zmian chorobowych po stronie prawej.

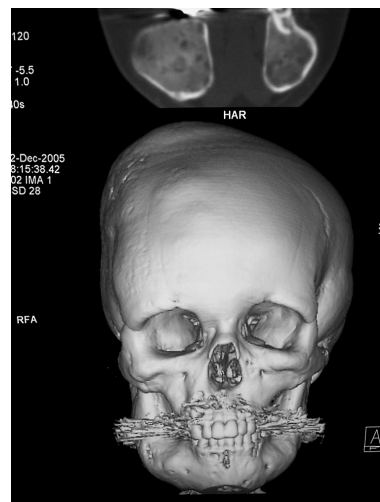


Fig. 3. CT scan of the neurocranium. Note significantly expanded skull bones with sclerotic appearance, irregular structure, and cystoid deposits.

Ryc. 3. Badanie CT części mózgowej czaszki. Należy zwrócić uwagę na zmienione sklerotycznie, znacznie rozrośnięte kości czaszki o nieregularnej strukturze, z obecnością złogów w obrębie torbieli.

scans indicate that the skull bones are significantly expanded, have a sclerotic appearance, irregular structure, and contain cystoid deposits (Fig. 3). Global assessment of bone involvement by gammagraphic imaging showed expanding and pathologically increasing bone restructuring combined with increased accumulation of the osteotropic agent (^{99m}Tc -HDP) virtually over the entire skeleton. Markers of bone turnover are elevated (osteocalcin up to seven times the upper limit of normal, C-terminal telopeptide up to four times the upper limit of normal). In order to relieve bone pain and exert an effect on bone turnover, oral risedronate treatment was substituted by pamidronate 1 mg/kg/3 days given par-

W obrębie czaszki zniekształcenia kostne są łatwo rozpoznawalne; dotychczas nie stwierdzono objawów ucisku w obrębie otworów kostnych ani upośledzenia wzroku lub słuchu. Prawa strona części mózgowej czaszki jest znacznie zniekształcona, szczególnie w okolicy ciemieniowej. Zniekształcenie oczodołu jest przyczyną wytrzeszczu prawej gałki ocznej. W obrębie górnej części szczęki i żuchwy po stronie prawej występują torbiele kostne (ryc. 1). Na skutek zmian torbielowatych w kościach, złamań oraz mikrozłamań, prawa kończyna dolna pacjentki jest krótsza, prawa kończyna górna zdeformowana, w obrębie klatki piersiowej i dalszego odcinka kręgosłupa piersiowego stwierdza się znie-

enterally. Three months after the first parenteral administration of pamidronate it was concluded that the treatment had not had any effect on bone pain or on bone resorption markers. Based on comparisons of bone mineral density (measured by DXA, Hologic Discovery Wi) of the spine and hip between the ages of 23 and 26, a slight improvement in the T-score could be observed (see Table I).

Skin hyperpigmentation is present on the inside of the upper and the lower lips and slight hyperpigmentation is visible on the right side of the lumbar region.

Hyperthyroidism had been treated with carbimazole (initiation doses of 60 mg per day followed by reduction to 15 mg per day) and constant fluctuations in thyroid function, between hyperthyroidism and euthyroidism, were observed over the last 12 months. A thyroid ultrasound showed nodules, cysts and minor calcifications in the gland. Scintigraphy detected alternating regions of hypo- and hyperactivity. Total thyroidectomy was performed in 2009; in addition, parathyroid adenoma was detected during the procedure and removed. The post-operative period was marked by severe hypocalcaemia due to hypoparathyroidism. Currently, the patient is euthyroid on treatment with L-thyroxin 125 µg per day and normocalcemic on calcium and vitamin D substitution.

The patient complained of irregular menstruation with intervals of amenorrhea of up to 3 months. From the age of 24, we detected increased serum estradiol levels that persist to date (Table I); pituitary sex hormone activity is severely suppressed. Ovarian ultrasound scan shows a large follicular cyst of the right ovary.

In addition to a palpable nodule in the right breast, ultrasound imaging identified several small cysts. In view of persistent hyperestrogenism, there was a possibility that these findings were associated with the disease and therefore isolated progesterone therapy was initiated by administering dydrogesterone of 20 mg daily (from day 16 to day 25 of the menstrual cycle). This treatment resulted in regular menstruation. Ultrasound imaging did not reveal any changes in the cysts present in the ovaries or the breast. Regular assessment of other hormone levels (and dexamethasone testing) indicated no signs of peripheral hypercortisolism, neither pituitary growth hormone nor prolactin excess (Table I). MRI of the brain and abdomen (2007) did not show any enlargement of the adrenal or pituitary glands.

The patient has persistent sinus tachycardia, treated with a non-selective β -blocker (Trimepranol, 20 mg per day (10 mg twice daily)). This was considered to be a manifestation of the disease, with abnormally

kształcenie przypominające kifoskoliozę (ryc. 2). Wyniki badań CT (2005 r.) i MRI (2007 r.) wskazują, że kości czaszki uległy istotnemu rozrostowi, są zmienione sklerotycznie, mają nieregularną strukturę, a w obrębie torbieli obecne są złogi (ryc. 3).

Całościowe oszacowanie zmian kostnych przeprowadzone gammakamerą wykazało obecność patologicznie nasilającej się przebudowy kości, z tendencją rozrostową, w połączeniu ze zwiększonym wychwytem znacznika osteotropowego ($^{99m}\text{Tc-HDP}$) praktycznie w obrębie całego kośćca. Wartości markerów obrotu kostnego są podwyższone (osteokalcyny – do 7 razy powyżej górnej granicy normy, C-końcowego telopeptydu – do 4 razy powyżej górnej granicy normy). W celu zmniejszenia bólu kostnego i wyregulowania obrotu kostnego, doustną terapię rizedronianem zastąpiono pamidronianem podawanym pozajelitowo w dawce 1 mg/kg m.c./3 dni. Trzy miesiące po podaniu pierwszej dawki pamidronianu pozajelitowo stwierdzono, że leczenie nie wpłynęło na występowanie bólu kostnego lub wskaźnik resorpcji kości. Porównanie wartości gęstości mineralnej kości (oznaczone metodą DXA, Hologic Discovery Wi) kręgosłupa i stawu biodrowego pomiędzy 23. a 26. rokiem życia wykazało nieznaczną poprawę wskaźnika T-score (patrz tab. I).

Przebarwienia skórne występują po wewnętrznej stronie górnej i dolnej wargi; przebarwienia o nieznacznym nasileniu są również obecne w prawej okolicy łędźwiowej.

Nadczynność tarczycy leczono karbimazolem (w dawce początkowej 60 mg/dobę, którą następnie zmniejszono do 15 mg/dobę). W ciągu ostatnich 12 miesięcy obserwowano nieustanne wahania czynności tarczycy, między nadczynnością a eutyreozą. Badanie ultrasonograficzne tarczycy wykazało obecność guzków, torbieli i drobnych zwapnień w gruczole. Scyntygrafia wykazała występujące naprzemiennie obszary niedoczynności i nadczynności. W 2009 r. przeprowadzono zabieg całkowitego wycięcia tarczycy, ponadto śródoperacyjnie zidentyfikowano i wycięto gruczolaka przytarczyc. Okres pooperacyjny był powikłany ciężką hipokalcemią wywołaną niedoczynnością przytarczyc. Obecnie pacjentka pozostaje w eutyreozie, przyjmuje L-tyroksynę w dawce 125 µg/dobę, stosuje leczenie substytucyjne wapnem i witaminą D, dzięki czemu utrzymuje się prawidłowe stężenie wapnia we krwi.

Pacjentka skarżyła się na nieregularne miesiączkowanie z okresami braku miesiączki trwającymi do 3 miesięcy. W wieku 24 lat u pacjentki stwierdzono zwiększone stężenie estradiolu w surowicy, które utrzymuje się do chwili obecnej (tab. I); występuje silne zahamowanie aktywności przysadkowych hormonów płciowych. Badanie ultrasonograficzne jajników wykazuje obecność dużej pęcherzykowej torbieli prawego jajnika.

increased sympathetic tone affecting the sinus node and confirmed by 24-hour ECG monitoring that revealed abnormally decreased heart rate variability. A prolonged QTc interval (0.46 s, normal range 0.34-0.42 s) was found. Echocardiography showed normal cardiac function with an ejection fraction of 65% and no pericardial effusion.

ALT and GGT values were always in excess of twice the upper normal limit; AST values were in excess of 1.5 times the upper normal limit (Table I). There was no sign of any progressive impairment of liver function and diagnostic imaging (ultrasound and MRI) revealed normal appearance of the liver and biliary tract.

Genetic testing (PCR) was performed on genomic DNA derived from peripheral blood. Amplification and sequencing of exon 8 of the GNAS gene that contains codon 201 did not reveal any evidence of typical mutation. Other exons of the GNAS gene were also analyzed with the same result. Genetic testing of the affected tissue was not done.

Discussion

We describe an adult female patient with a typical clinical picture of McCune-Albright syndrome. The very first manifestation of the disease was the appearance of peripheral precocious puberty in very early childhood. This fact is consistent with subsequent, more severe phenotypic manifestations. Upon diagnosis, the patient received standard treatment (medroxyprogesterone). Centrally driven puberty was observed following treatment withdrawal.

Polyostotic bone dysplasia was also one of the first manifestations of the disease which later, between the ages of 11 and 14, led to numerous long bone fractures, predominantly on the right side. At present, it remains a therapeutic challenge. After calcitonin treatment failed to prevent further fractures, oral alendronate and, later, risedronate therapy was initiated and prevented new fractures up to the age of 23 years. Although bone mineral density improved over the last three years by 6% to 10% in the hip and spine regions, respectively, fresh fractures appeared later (at age 24 and 25). Remarkably, the patient continued bisphosphonate treatment for more than 10 years and this was well tolerated. The beneficial effects of newer bisphosphonate preparations were also observed in some studies. Chan et al. published a study of 9 patients with polyostotic fibrous dysplasia who received intravenous pamidronate every six months for 2 years. All subjects reported marked reduction in bone pain and sustained increased mobility; in most patients, the fracture rate

Poza wyczuwalnym palpacyjnie guzkiem w prawym gruczole piersiowym w obrazie ultrasonograficznym zidentyfikowano kilka małych torbieli. Ze względu na utrzymujący się hiperestrogenizm istniało prawdopodobieństwo, że zmiany te mają związek ze schorzeniem zasadniczym, wdrożono zatem leczenie samym progesteronem, podając dydrogesteron w dawce 20 mg/dobę (od 16. do 25. dnia cyklu). W wyniku leczenia przywrócono regularne miesiączki. W obrazie ultrasonograficznym nie stwierdzono zmian w wyglądzie torbieli obecnych w jajnikach i gruczole piersiowym. Regularne oznaczenia innych hormonów (i testy z podaniem deksametazonu) nie wskazywały na występowanie obwodowego nadmiernego wydzielania hormonów kory nadnercza lub nadmiaru przysadkowego hormonu wzrostu bądź prolaktyny (tab. I). Badanie MRI mózgu i jamy brzusznej (2007 r.) nie wykazało powiększenia gruczołów nadnerczy lub przysadki.

Pacjentka ma utrwaloną tachykardię zatokową, leczoną nieselektywnym β -blokerem (Trimepranol, 20 mg/dobę po 10 mg dwa razy dziennie), co uznano za przejaw choroby. Nadmierna, nieprawidłowa aktywność współczulna wpływa na węzeł zatokowy, co potwierdzono 24-godzinnym monitorowaniem EKG, którego zapis wykazał nieprawidłowo ograniczone wahania rytmu serca. Stwierdzono wydłużenie odstępu QTc (0,46 s, prawidłowy zakres 0,34–0,42 s). Echokardiografia wykazała prawidłową czynność serca z 65% frakcją wyrzutową i brak wysięku w osierdziu.

Wartości ALT i GGT były niezmiennie ponad 2 razy wyższe od górnej granicy normy; wartości AST przekraczały 1,5 raza górną granicę normy (tab. I). Nie stwierdzono żadnych oznak postępującego upośledzenia czynności wątroby, a wygląd wątroby i dróg żółciowych w diagnostycznych badaniach obrazowych (USG i MRI) był prawidłowy.

Badania genetyczne (PCR) przeprowadzono na genomowym DNA wyizolowanym z krwi obwodowej. Amplifikacja i analiza sekwencyjna eksonu 8 genu *GNAS* zawierającego kodon 201 nie ujawniły obecności typowych mutacji. Analizie poddano również inne eksony genu *GNAS*, z identycznym rezultatem. Nie przeprowadzono badań genetycznych tkanek objętych procesem chorobowym.

Omówienie

Autorzy opisali przypadek dorosłej pacjentki, u której występuje typowy obraz kliniczny MAS. Pierwszym przejawem choroby było pojawienie się przedwczesnego dojrzewania pochodzenia obwodowego w bardzo wczesnym dzieciństwie. Ten fakt koreluje z późniejszymi, poważniejszymi objawami fenotypowymi. Po ustaleniu rozpoznania pacjentka otrzymała standardowe

decreased [2]. In a recent study, Lala *et al.* evaluated the long-term efficacy and safety of pamidronate treatment of fibrous bone dysplasia in patients with McCune-Albright syndrome. The study included 14 patients and therapy resulted in the reduced fracture rate, bone pain and radiological evidence of long bone lesion healing [3].

Our patient complained of persistent bone pain, which is in most cases caused by high bone turnover, numerous microfractures, and bone deformities. Therefore, we replaced risedronate treatment with parenteral pamidronate administration. Three months after the first administration of pamidronate we concluded there was no improvement in bone pain or in bone turnover parameters. This was obviously due to short follow-up and administration of a single dose of parenteral pamidronate, but also due to prior long-term bisphosphonate therapy [4].

Currently, the predominant endocrine manifestations are hyperthyroidism and autonomous oestrogen production. The nodular structure of the thyroid did not lead to biopsy mainly because of the small size and character of the lesions. Regular thyroid ultrasound screening will be obligatory due to the increased risk of thyroid cancer [5]. Pharmacological treatment of hyperthyroidism in MAS alone may not be completely successful in view of the molecular pathogenesis of thyroxin overproduction. Therefore, we felt thyroidectomy was the preferred treatment option, however the patient has not, as yet, consented to the procedure.

Hyperestrogenism in McCune-Albright syndrome is caused by autonomous oestrogen production by a spontaneously appearing follicular ovarian cyst. The molecular mechanism is again common to all cellular hyperfunctions in McCune-Albright syndrome. Our patient has had a detectable right ovarian cyst since 2006. A state of unopposed oestrogen hyperstimulation during the last two years has led to irregular menstruation and cyst formation in the right breast. The patient has no other subjective complaints.

Matarazzo *et al.* published a study of 10 adolescent and young adult females in which episodes of peripheral hyperestrogenism with recurrent ovarian cysts were confirmed in 7 of them. No clinical or sonographic signs of breast disease were detected [6]. Hyperestrogenism could be a risk factor for breast cancer, which has already been described in one patient with McCune-Albright syndrome [7]. It also causes anovulatory cycles resulting in infertility [8]. The only effective treatment for this condition is selective ovarian cystectomy and this has been reported to have led to successful pregnancy in a patient with MAS [9].

Our patient does not currently desire pregnancy and her breast involvement is asymptomatic. Progesterone

leczenie (medroksyprogesteron). Po odstawieniu leczenia zaobserwowano wystąpienie pokwitania pochodzenia ośrodkowego.

Jednym z pierwszych przejawów choroby była postać polioistotyczna dysplazji kości, w wyniku której doszło do licznych złamań kości długich między 11. a 14. rokiem życia, z przewagą występowania po stronie prawej. Obecnie wciąż stanowi to wyzwanie terapeutyczne. Po niepowodzeniu leczenia kalcytoniną, które nie zapobiegło kolejnym złamaniom, wdrożono terapię doustnym alendronianem, a następnie rizedronianem, zapobiegając wystąpieniu nowych złamań do czasu osiągnięcia przez pacjentkę wieku 23 lat. Pomimo poprawy gęstości mineralnej kości w ciągu ostatnich trzech lat, odpowiednio o 6 do 10% w obrębie stawu biodrowego i kręgosłupa, doszło później do kolejnych złamań (w wieku 24 i 25 lat). Godny uwagi jest fakt, że u pacjentki stosowano bisfosfoniany przez ponad 10 lat i leczenie było dobrze tolerowane. W niektórych badaniach również zaobserwowano korzystne oddziaływanie nowszych preparatów z grupy bisfosfonianów. Chan i wsp. opublikowali wyniki badania obejmującego 9 pacjentów z postacią polioistotyczną dysplazji włóknistej kości, którym podawano pamidronian dożylnie, co 6 miesięcy przez 2 lata. Wszyscy pacjenci zgłosili wyraźną poprawę odczuwanego bólu kostnego i utrzymujące się zwiększenie mobilności; u większości pacjentów zmniejszyła się częstość złamań [2]. W przeprowadzonym niedawno badaniu Lala i wsp. oszacowali długoterminową efektywność i bezpieczeństwo leczenia dysplazji włóknistej kości u pacjentów z MAS pamidronianem. W badaniu uczestniczyło 14 pacjentów i terapia doprowadziła do zmniejszenia częstości złamań i bólu kostnego, stwierdzono ponadto radiologiczne dowody gojenia się zmian w obrębie kości długich [3].

Opisana pacjentka skarżyła się na utrzymujący się ból kostny, który w większości przypadków jest wynikiem przyspieszonego obrotu kostnego, licznych mikrozłamań i zniekształceń kości. Z tego powodu zastąpiono leczenie rizedronianem pozajelitową terapią pamidronianem. Trzy miesiące po podaniu pierwszej dawki pamidronianu stwierdzono, że leczenie nie doprowadziło do zmniejszenia bólu kostnego ani poprawy parametrów obrotu kostnego. Wynikało to oczywiście z krótkiego okresu obserwacji i zastosowania pojedynczej dawki pozajelitowej pamidronianu, jak również z wcześniejszej długotrwałej terapii bisfosfonianami [4].

Obecnie wśród objawów endokrynych dominuje nadczynność tarczycy i autonomiczna produkcja estrogenów. Guzkowata struktura tarczycy nie stanowiła podstawy do wykonania biopsji z uwagi na niewielkie wymiary oraz charakter zmian. Z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia raka tarczycy konieczne będą regularne kon-

treatment (dydrogesterone) was started and resulted in regular menstruation. There is also evidence from one case report of an adult female with McCune-Albright syndrome that oestrogen receptors are present in osteogenic cells of bone lesions. Rapid progression of these lesions over the course of the patient's pregnancy may be indirect evidence that hyperestrogenism might also exacerbate bone disease [10]. Regular screening continues for other possible endocrine involvement (hypercorticism, growth hormone excess, and prolactin hypersecretion).

Sinus tachycardia and reduced heart rate variability are probably manifestations of the disease. They are probably caused by accelerated spontaneous depolarization of the sinus node. Another interesting finding is the prolonged QTc interval. This is known to be associated with so-called "torsades de pointes" ventricular tachycardia. The patient does not take any medication known to cause prolonged QTc interval. To our knowledge, a prolonged QTc interval has never been reported in a patient with MAS.

Liver involvement has been previously described in patients with McCune-Albright syndrome and, when performed, histological examination rarely showed significant liver damage in terms of advanced fibrosis or hepatitis. The liver was generally described as normal with mild cholestasis or fatty. In our patient, liver disease was entirely asymptomatic and we did not observe any liver function impairment; therefore we did not proceed to liver biopsy.

The fact that genetic mutation was not present in our patient is consistent with the results of the European collaborative study, in which mutations were detected in the peripheral blood of only about 21% of the 131 patients studied. However, when all three components of McCune-Albright syndrome were present, mutation was detected in 11 out of 24 patients [11].

Conclusion

McCune-Albright syndrome is a rare disease which, depending on its clinical picture, can significantly affect patients' quality of life. Due to the sporadic incidence of the underlying genetic mutation, and despite the current level of understanding of the disease, it is not possible to predict the degree, range, or number of cells and organs that will be affected. Although considerable progress has been made in MAS pathophysiology and diagnostics in recent years, causal treatment for this disorder is not yet available. Patients are monitored closely and partial treatment is provided depending on the particular organs and systems that are involved. The aim of comprehensive care is to prevent a decrease in bone

trolne badania ultrasonograficzne tarczycy [5]. Samo leczenie farmakologiczne nadczynności tarczycy w MAS może nie zakończyć się pełnym sukcesem ze względu na patogenezę nadmiernej produkcji tyroksyny na poziomie molekularnym. Uznano zatem, że leczeniem z wyboru będzie tyroidektomia, jednak pacjentka nie wyraziła jeszcze zgody na przeprowadzenie zabiegu.

Przyczyną hiperestrogenizmu w MAS jest autonomiczna produkcja estrogenów przez pojawiające się spontanicznie pęcherzykowe torbiele jajników. Wszystkie nadczynności komórek w MAS cechuje wspólny mechanizm molekularny. W 2006 r. u pacjentki stwierdzono torbiel prawego jajnika, która utrzymuje się do chwili obecnej. W czasie ostatnich dwóch lat stan niekontrolowanej, nadmiernej stymulacji estrogenami doprowadził do nieregularnego miesiączkowania i utworzenia się torbieli w prawej piersi. Pacjentka nie odczuwa innych subiektywnych dolegliwości.

Matarazzo i wsp. opublikowali badanie z udziałem 10 nastolatek i młodych kobiet – występowanie epizodów hiperestrogenizmu pochodzenia obwodowego z nawracającymi torbielami jajników potwierdzono u 7 z nich. U kobiet nie stwierdzono klinicznych lub sonograficznych objawów choroby piersi [6]. Hiperestrogenizm może stanowić czynnik ryzyka rozwoju raka piersi, co opisano w przypadku jednej pacjentki z zespołem McCune'a-Albrighta [7]. Ponadto jest przyczyną występowania cykli bezowulacyjnych, co powoduje niepłodność [8]. Jedynym skutecznym leczeniem tego stanu jest selektywne wycięcie torbieli jajnika; opisano przypadek donoszonej ciąży u pacjentki z MAS poddanej temu zabiegowi [9].

Opisana w artykule pacjentka nie planuje jeszcze ciąży, a zmiany w piersi są bezobjawowe. Rozpoczęto leczenie progesteronem (dydrogesteron), co doprowadziło do wystąpienia regularnych miesiączek. Istnieją również dowody, pochodzące z jednego opisu przypadku dorosłej kobiety z MAS, na obecność receptorów estrogenowych w komórkach osteogennych obecnych w zmianach kostnych. Szybka progresja zmian u pacjentki w okresie ciąży może być pośrednim dowodem na to, że hiperestrogenizm może wywołać zaostrenie choroby kości [10]. W celu wykrycia innych możliwych zaburzeń układu wydzielania wewnętrznego przeprowadzane są regularne badania przesiewowe (w kierunku nadmiernego wydzielania hormonów kory nadnerczy, hormonu wzrostu i prolaktyny).

Tachykardię zatokową i ograniczone wahania rytmu serca można prawdopodobnie zaliczyć do objawów schorzenia. Prawdopodobnie są one wynikiem przyspieszonej spontanicznej depolaryzacji węzła zatokowego. Kolejnym ciekawym stanem nieprawidłowym jest wydłużenie odstępu QTc. Wiadomo, że ma ono związek z tzw. często-

density and to reduce the incidence of pathological fractures, to ensure normal functioning of endocrine glands, and to offer patients the highest possible quality of life. Future perspectives lie in selective treatment at the level of affected cells and at the Gs protein level.

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. Chan B, Zacharin M. Maternal and infant outcome after pamidronate treatment of polyostotic fibrous dysplasia and osteogenesis imperfecta before conception: a report of four cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2017-2020.
3. 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.
4. Kollerová J, Košťálová Ľ, Koller T, et al. McCune-Albrightov syndróm – 11-ročné skúsenosti s liečbou bisfosfonátmi [McCune-Albright syndrome – 11-years of experience with bisphosphonate treatment]. *Osteologický Bulletin* 2008; 13: 130.
5. 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 2000-2009.
6. 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.
7. Houston TL, Simmons RM. Ductal carcinoma in situ in a 27-year-old woman with McCune-Albright syndrome. *Breast J* 2004; 10: 440-442.
8. 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.
9. 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.
10. Kaplan FS, Fallon MD, Boden SD, et al. Estrogen receptors in bone in a patient with polyostotic fibrous dysplasia (McCune-Albright syndrome). *New Eng J Med* 1988; 319: 421-425.
11. Lumbroso S, Paris F, Sultan Ch. Activating Gs alpha mutations: Analysis of 113 patients with signs of McCune-Albright syndrome – A European collaborative study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2107-2113.

skurczem komorowym typu *torsades de pointes*. Pacjentka nie przyjmuje żadnych leków o znanym działaniu wydłużającym odstęp QTc. Według posiadanej przez nas wiedzy nie istnieją żadne doniesienia opisujące występowanie wydłużonego odstępu QTc u pacjentów z MAS.

W przeszłości opisywano występowanie zmian chorobowych w obrębie wątroby u pacjentów z MAS i w przypadkach gdy wykonano badanie histopatologiczne rzadko stwierdzano istotne uszkodzenie w postaci zawaśnianego zwłóknienia lub zapalenia wątroby. Zazwyczaj stan wątroby opisywano jako prawidłowy, z niewielkiego stopnia cholestazą lub stłuszczeniem. W przypadku opisywanej pacjentki choroba wątroby przebiega całkowicie bezobjawowo i nie stwierdzono żadnego upośledzenia czynności wątroby, dlatego też zrezygnowano z wykonania biopsji wątroby.

Fakt, że u przedstawionej pacjentki nie występuje mutacja genetyczna, pozostaje w zgodzie z wynikami europejskiego badania porównawczego, w którym mutacje wykryto we krwi obwodowej zaledwie u ok. 21% ze 131 badanych pacjentów. Niemniej jednak, w przypadkach gdy współwystępowały wszystkie trzy komponenty MAS, mutacje wykryto u 11 z 24 pacjentów [11].

Wnioski

Zespół McCune'a-Albrighta jest rzadką chorobą, która w zależności od obrazu klinicznego może wywierać istotny wpływ na jakość życia pacjentów. Z uwagi na sporadyczne występowanie mutacji genetycznej, będącej podłożem zespołu, oraz pomimo posiadanej obecnie wiedzy na temat tego schorzenia nie ma możliwości przewidywania stopnia i zakresu czy liczby komórek oraz narządów, które zostaną dotknięte zmianami chorobowymi. Chociaż w ostatnich latach osiągnięto znaczący postęp w poznawaniu patofizjologii MAS i jego diagnostyce, wciąż brakuje leczenia przyczynowego tego schorzenia. Pacjenci są dokładnie monitorowani i otrzymują częściowe leczenie w zależności od tego, które narządy i układy są objęte procesem chorobowym. Celem kompleksowej opieki jest zapobieganie obniżeniu gęstości kości i zmniejszenie częstości patologicznych złamań, zapewnienie prawidłowej czynności gruczołów wydzielania wewnętrznego oraz zaoferowanie pacjentom najwyższej możliwej jakości życia. W perspektywie jest selektywne leczenie na poziomie komórek objętych zmianami chorobowymi oraz na poziomie białka Gs.