

# Σύνδρομο McCune-Albright

## Περιγραφή μιας περίπτωσης

Ε. Βαργιάμη<sup>1</sup>, Δ. Ζαφειρίου<sup>1</sup>, Γ. Κατζός<sup>1</sup>, Μ. Μπαντουράκη<sup>2</sup>,  
Ε. Χαρταμπίλας<sup>2</sup>, Ν. Κοζέης<sup>3</sup>, Ε. Δολιανάκη<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Α' Π/Δ Κλινική Α.Π.Θ.

<sup>2</sup> Ακτινολογικό Εργαστήριο «Ιπποκράτειο» ΓΝΘ

<sup>3</sup> Οφθαλμολογική Κλινική «Ιπποκράτειο» ΓΝΘ, Θεσσαλονίκη

**Περίληψη.** Το σύνδρομο McCune-Albright αντιπροσωπεύει μία ειδική κατηγορία πολυοστικής ινώδους δυσπλασίας σε συνδυασμό με υπέρχρωση δέρματος και ενδοκρινικές διαταραχές. Είναι σπάνια διαταραχή που αφορά συχνότερα κορίτσια. Περιγράφονται 2 περιπτώσεις αγοριών, 12 και 6 χρόνων, αντίστοιχα, με σύνδρομο McCune-Albright. Η πρώτη περίπτωση αφορά συνοδό επιφυσιακή συμμετοχή και ανισομελία, ενώ η δεύτερη περίπτωση επιπρόσθετα δερμοειδείς κύστες και στους δύο οφθαλμούς.

**Λέξεις-κλειδιά:** σύνδρομο McCune-Albright, πολυοστική ινώδης δυσπλασία, υπέρχρωση δέρματος.

**Vargiami E, Zafeiriou D, Katzos G, Badouraki M, Hartabilas E, Kozeis N, Dolianaki H. McCune-Albright syndrome.** 1<sup>st</sup> Pediatric Clinic Aristotle University of Thessaloniki, Radiology Dept. and Ophthalmology Dept. "Hippocratio" General Hospital, Thessaloniki, Greece. *Paediatr N Gr* 2003, 15: 288 - 293.

*The McCune-Albright syndrome represents a special category of polyostotic fibrous dysplasia associated with skin pigmentation and endocrine disturbances. This is a rare disorder seen more commonly in females. We describe two cases, - of a 12 year and a 6 year old boy respectively - with McCune-Albright syndrome. The first case is characterized by additional epiphyseal involvement and marked length difference, while the second one by dermoide cysts of both eyes.*

**Key words:** McCune-Albright syndrome, polyostotic fibrous dysplasia, skin pigmentation.

## Εισαγωγή

Το σύνδρομο McCune-Albright χαρακτηρίζεται από πολυοστική ινώδη δυσπλασία, υπέρχρωση δέρματος και ενδοκρινικές διαταραχές, ενώ για τη διάγνωση του συνδρόμου είναι απαραίτητα τα δύο από τα τρία χαρακτηριστικά του<sup>1-3</sup>. Η νόσος αφορά περίπου 3% των περιπτώσεων ινώδους δυσπλασίας<sup>2,3</sup>. Πάνω από 100 περιπτώσεις έχουν περιγραφεί και η σχέση κοριτσιών-αγοριών είναι 3:2<sup>4</sup>. Το κυριότερο πρόβλημα του συνδρόμου αποτελεί η

προσβολή σχεδόν όλων των οστών του σώματος<sup>5,6</sup>. Χαρακτηριστικά προσβάλλονται το μηριαίο οστό και η πύελος. Τα μακρά οστά λεπταίνουν παίρνοντας τη μορφή «ράβδων του χόκει» (hockey stick) επηρεάζοντας το μήκος τους<sup>4,6</sup>.

Η υπέρχρωση δέρματος έχει τη μορφή των café-au-lait κηλίδων και μεγάλων υπέρχρωων περιοχών με ανώμαλα όρια σε σχήμα «ακτής του Maine». Παρουσιάζεται στη βρεφική ηλικία, ενώ με την πάροδο των ετών μπορεί να γίνει πιο σκού-

ρα. Υποστηρίζεται ότι μπορεί να υπάρχει σχέση μεταξύ του μεγέθους των δερματικών βλαβών, του βαθμού της σκελετικής συμμετοχής και των ενδοκρινικών διαταραχών<sup>2,3</sup>. Οι τελευταίες παρουσιάζονται κυρίως ως πρόωμη ήβη και αφορούν πιο συχνά κορίτσια<sup>4-6</sup>.

Παρουσιάζονται 2 περιπτώσεις αγοριών με σύνδρομο McCune-Albright και επιπρόσθετη επιφυσιακή συμμετοχή της κερκίδας και ανισομελία (πρώτη περίπτωση), καθώς και συνοδές δερμοειδείς κύστες οφθαλμών άμφω (δεύτερη περίπτωση).

### Περιγραφή περιπτώσεων

1<sup>η</sup> περίπτωση: Πρόκειται για αγόρι ηλικίας 12 χρόνων φαινοτυπικά υγιών γονέων με φυσιολογική εμβρυϊκή, περιγεννητική, βρεφική και νηπιακή ανάπτυξη. Από την ηλικία των 5 ετών παρατηρήθηκε ανισομελία μεταξύ δεξιού και αριστερού άνω άκρου (περιγράφεται ότι το αριστερό άνω άκρο ήταν μακρύτερο του δεξιού άνω άκρου). Σε ηλικία 12 χρόνων παρουσίασε αυτόματο κάταγμα δεξιού μηριαίου οστού, το οποίο αντιμετωπίστηκε με εσωτερική σταθεροποίηση, σε ορθοπαιδική κλινική. Ο εκεί ακτινολογικός έλεγχος έδειξε ευρήματα συμβατά με ινώδη δυσπλασία οπότε και ει-

σήχθη στην κλινική μας για περαιτέρω έλεγχο.

Η φυσική εξέταση αποκάλυψε δύο café-au-lait κηλίδες (σε σχήμα «ακτής του Maine») στο δεξιό πλάγιο κοιλιακό τοίχωμα και στην περιοχή κάτω από την αριστερή ωμοπλάτη καθώς επίσης και ανισομελία των άνω άκρων (απόσταση ακρωμίου-μέσου δακτύλου: δεξιά 63,5 cm-αριστερά 74 cm). Ο εργαστηριακός έλεγχος που έγινε στην κλινική μας περιλάμβανε: βυθοσκόπηση, έλεγχο οπτικής οξύτητας, ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, ηλεκτροκαρδιογράφημα και υπερηχογράφημα κοιλίας, καθώς επίσης και βιοχημικό έλεγχο και έλεγχο ενδοκρινικής λειτουργίας (κορτιζόλη, προλακτίνη, τεστοστερόνη, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, TSH, παραθορμόνη, βιταμίνη D, GH, FSH, LH). Όλες οι παραπάνω εξετάσεις έδωσαν φυσιολογικές τιμές. Από τον ακτινολογικό έλεγχο διαπιστώθηκε σημαντικού βαθμού κυστική εκφύλιση του 2<sup>ου</sup>-3<sup>ου</sup> μετακαρπίου και των εγγύς φαλάγγων II, III και IV του αριστερού άνω άκρου (Εικ. 1). Το δεξιό άνω άκρο παρουσίασε επίσης παρόμοια κυστική εκφύλιση του 1<sup>ου</sup> μετακαρπίου, της ακραίας επίφυσης της κερκίδας και της 1<sup>ης</sup> φάλαγγας (Εικ. 2). Η ακτινολογική απεικόνιση του δεξιού μηριαίου οστού αποκάλυψε ένα παθολογικό κάταγμα με οστεοσύνθεση τύπου πλάκας, καθώς και ένα έλλειμμα στη μεσότητα του μηριαίου



**Εικ. 1.** Σημαντικού βαθμού κυστική εκφύλιση του 2ου-3ου μετακαρπίου και των εγγύς φαλάγγων II, III και IV του αριστερού άνω άκρου.



**Εικ. 2.** Κυστική εκφύλιση του 1ου μετακαρπίου, της ακραίας επίφυσης της κερκίδας και της 1ης φάλαγγας του δεξιού άνω άκρου.



**Εικ. 3.** Ακτινογραφία δεξιάς κνήμης και περόνης (τύπου «κολιέ μαργαριταριών») με μεγέθυνση του μυελού των οστών, ιδίως στην περιοχή της περόνης.

οστού, με ανομοιογενή εκφυλιστική εμφάνιση του μυελού των οστών. Η ακτινογραφία της δεξιάς κνήμης και περόνης ήταν χαρακτηριστική (τύπου «κολιέ μαργαριταριών») με αύξηση του μυελού των οστών, ιδίως στην περιοχή της περόνης (Εικ. 3). Το σπινθηρογράφημα των οστών στο οποίο υποβλήθηκε ο ασθενής, απεκάλυψε πολλαπλές, κλινικά σιωπηλές εστίες στα μακρά οστά, στη λεκάνη και στα οστά του προσώπου, με ιδιαίτερη εντόπιση στο δεξιό ημιμόριο του σώματος, αλλοιώσεις συμβατές με πολυοστική ινώδη δυσπλασία. Η διάγνωση επιβεβαιώθηκε με βιοψία του οστού από το δεξιό μηριαίο.

2<sup>η</sup> περίπτωση: Πρόκειται για αγόρι ηλικίας 6 χρόνων το οποίο προσήλθε στα εξωτερικά ιατρεία, του Παιδονευρολογικού Τμήματος της Κλινικής μας για έλεγχο ινώδους οστικής δυσπλασίας-υπερχρωσης δέρματος. Το οικογενειακό ιστορικό ήταν ελεύθερο ενώ η εμβρυϊκή, η περιγεννητική, βρεφική και νηπιακή ανάπτυξη αναφέρονται φυσιολογικές. Από το ιστορικό αναφέρεται ότι σε ηλικία 3 χρόνων εμφάνισε δερμοειδείς κύστες στα άνω βλέφαρα και των δύο οφθαλμών (για τις οποίες χειρουργήθηκε) (Εικ. 4). Σε ηλικία 5 χρόνων παρουσίασε αυτόματο κάταγμα αριστερού βραχιονίου, το οποίο αντιμετωπίστηκε συντηρητικά.



**Εικ. 4.** Δερμοειδείς κύστες στους οφθαλμούς άμφω (χειρουργηθείσες).

Λίγους μήνες αργότερα παρουσίασε δεύτερο αυτόματο κάταγμα δεξιού βραχιονίου, από τον ακτινολογικό έλεγχο του οποίου φάνηκε οστεολυτική περιοχή. Παρόμοιες βλάβες απεικονίστηκαν στις μεταφύσεις όλων των μακρών οστών (κνήμης, μηριαίου, βραχιονίου, κερκίδας άμφω) (Εικ. 5-8), ενώ η ακτινογραφία της σπονδυλικής στήλης του ασθενούς ήταν φυσιολογική. Το σπινθηρογράφημα



**Εικ. 5.** Οστεολυτικές περιοχές στην μετάφυση του βραχιονίου οστού δεξιά.

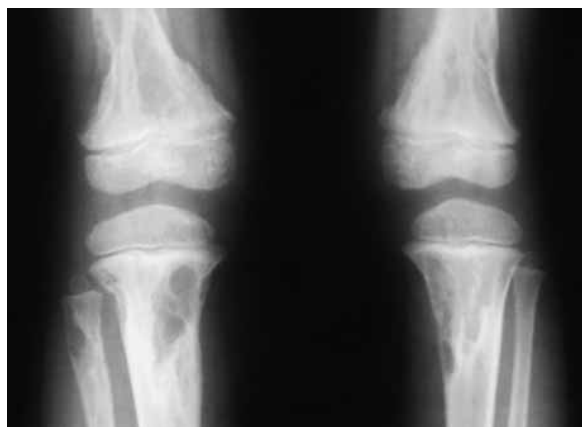


**Εικ. 6.** Οστεολυτικές περιοχές στην μετάφυση του βραχιονίου οστού αριστερά.



**Εικ. 7.** Οστεολυτικές περιοχές κερκίδας αριστερά.

των οστών έδειξε υποηχωϊκές περιοχές στα πιο πάνω αναφερόμενα οστά αντιστοιχούσες σε περιοχές ινώδους δυσπλασίας. Επίσης έγιναν αξονική και μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου



**Εικ. 8.** Οστεολυτικές περιοχές μηριαίου, κνήμης και περόνης άμφω.

που αμφότερες έδειξαν αραχνοειδή κύστη στο μετωπιαίο λοβό χωρίς άλλα παθολογικά ευρήματα. Η παθολογοανατομική εξέταση παρασκευάσματος από τις οστικές αλλοιώσεις ήταν συμβατή με τη διάγνωση ινώδους δυσπλασίας. Λόγω των προαναφερθέντων ευρημάτων, ο ασθενής παραπέμφθηκε στο Ειδικό Εξωτερικό Ιατρείο για περαιτέρω έλεγχο και διάγνωση.

Από την φυσική εξέταση φάνηκαν café-au-lait κηλίδες και μεγάλες υπέρχρωες περιοχές (σε σχήμα «ακτής του Maine») στην κοιλιακή χώρα, πλάτη και άνω άκρα. (Εικ. 9, 10). Ο όρος μεγάλες υπέρχρωες περιοχές σε σχήμα «ακτής του Maine», χρησιμοποιείται στην διεθνή βιβλιογραφία για να περιγράψει μεγάλες υπέρχρωες περιοχές με ανώμαλα όρια σε σχήμα «ακτών του Maine», σε αντιδιαστολή με τις café-au-lait κηλίδες που παρατηρούνται στην νευροϊνωμάτωση τύπου 1 και χαρακτηρίζονται ως υπέρχρωες στρογγυλές περιοχές με ομαλά όρια σε «σχήμα ακτών της California» Η



**Εικ. 9.** Café-au-lait κηλίδες (σε σχήμα «ακτής του Maine») στην πλάτη.



**Εικ. 10.** Café-au-lait κηλίδες (σε σχήμα «ακτής του Maine») στα άνω άκρα.

λοιπή κλινική εξέταση ήταν εντός φυσιολογικών ορίων. Ο εργαστηριακός έλεγχος περιελάμβανε: βιοχημικό έλεγχο και έλεγχο ενδοκρινικής λειτουργίας ( $T_3$ ,  $T_4$ , TSH, GH) όλα εντός φυσιολογικών ορίων. Η διάγνωση τέθηκε από την ύπαρξη των café-au-lait κηλίδων και της πολυοστικής ινώδους δυσπλασίας.

## Συζήτηση

Το σύνδρομο McCune-Albright πρωτοπεριγράφηκε το 1937 από τους Fuller Albright και Davenport McCune και χαρακτηρίζεται από τριάδα συμπτωμάτων: ινώδη πολυοστική δυσπλασία, μελάγχρωση δέρματος (café-au-lait κηλίδες) και πολλαπλές ενδοκρινικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένων πρώιμης ήβης, αύξηση των επιπέδων της αυξητικής ορμόνης (GH) και υπερέκκριση προλακτίνης<sup>3</sup>. Είναι σπάνια διαταραχή που εμφανίζεται κυρίως στα κορίτσια<sup>4</sup>.

Είναι σποραδική διαταραχή που οφείλεται σε μετάλλαξη της α αλυσού της Gs πρωτεΐνης. Η ενεργοποίηση μίας σωματικής μετάλλαξης της α υποομάδας της Gs πρωτεΐνης καταδείχθηκε στους περισσότερους προσβεβλημένους ιστούς σε ασθενείς με σύνδρομο McCune-Albright<sup>7-9</sup>.

Η προσβολή της υπόφυσης προκαλεί υπερέκκριση αυξητικής ορμόνης (GH) με ακρομεγαλία και προλακτίνης. Πρώιμη ήβη, η οποία είναι γοναδοτροπινεξααρτώμενη, είναι η πιο κοινή διαταραχή των κύστεων ωοθηκών, αποτέλεσμα έκκρισης οιστρογόνων από αυτές. Αύξηση του μεγέθους του στήθους και υπέρχρωση των θηλών συμβαίνει καθώς αυξάνεται το μέγεθος των κύστεων και επομένως και τα επίπεδα των ωοθηκικών οιστρογόνων στον ορό<sup>4-6</sup>.

Η προσβολή των επινεφριδίων περιλαμβάνει υπερχορτιζολαιμία, και σύνδρομο Cushing<sup>10</sup>. Ο θυρεοειδής προσβάλλεται προκαλώντας υπερθυρεοειδισμό, βρογχοκήλη και αδένωμα ενώ ανωμαλίες των παραθυρεοειδών περιλαμβάνουν αδένωμα και υπερπαραθυρεοειδισμό<sup>11</sup>. Ακόμη αναφέρονται καρδιακές αρρυθμίες, ηπατική προσβολή (νεογνικός ίκτερος), διαταραχές στην λειτουργία των πνευμόνων και σωληναριακή νεφρική δυσλειτουργία.

Η ινώδης πολυοστική δυσπλασία ή και μονοοστική, συμβαίνει κυρίως στην πύελο, τα οστά του προσώπου, το μηριαίο και τυπικά προσβάλλει τον μυελό παρά τον φλοιό του οστού<sup>5,6</sup>. Η ινώδης δυσπλασία προκαλεί χρόνια πόνο, ασυμμετρία άκρων, παραμορφώσεις και συχνά κατάγματα<sup>4-6</sup>. Λόγω της προσβολής του μετωπιαίου, των σφηνοειδών και ηθμοειδών οστών επηρεάζεται η κρανιοπροσωπική κατασκευή στο 20-30% των ασθενών. Μπορεί να προκληθούν οπτικές διαταραχές (τύφλωση), πρόπτωση, ρινική απόφραξη, παραρινοκολπίτιδα, ασυμμετρία προσώπου, παρέσεις κρανιακών νεύρων και ελάττωση της ακοής. Αν και η κακοήθης εξαλλαγή είναι σπάνια, είναι πιο κοινή στους ασθενείς με σύνδρομο McCune-Albright (4%)<sup>4-6</sup>. Υψηλότερα ποσοστά σαρκωμάτων έχουν περιγραφεί στις περιοχές των οστικών δυσπλασιών μετά από ακτινοθεραπεία. Café-au-lait κηλίδες και μεγάλες υπέρχρωες περιοχές με ανώμαλα όρια σε σχήμα «ακτής του Maine», περιλαμβάνονται στην τριάδα των χαρακτηριστικών της νόσου. Μπορεί να παρατηρηθούν στο ένα ήμισυ του σώματος και ακολουθούν συνήθως τις γραμμές του Blaschko (δερματικές γραμμές της εμβρυογένεσης). Θεωρείται ότι αντιπροσωπεύουν αύξηση του πολλαπλασιασμού των μελανοκυττάρων.

Η θεραπεία του συνδρόμου περιλαμβάνει φαρμακευτική και χειρουργική αντιμετώπιση. Η αγωγή εξαρτάται από το όργανο που έχει προσβληθεί. Για τα κορίτσια με πρώιμη ήβη, η τεστολακτόνη έχει χρησιμοποιηθεί καθώς ελαττώνει τα επίπεδα της οιστραδιόλης και οιστρονής σαν αναστολέας της αρωματάσης<sup>12</sup>. Κετοκοναζόλη και σπιρινολακτόνη σαν αντι-ανδρογόνα είναι αποτελεσματικά στην θεραπεία της πρώιμης ήβης στα αγόρια<sup>5,7</sup>. Τελευταία χρησιμοποιείται η ταμοξιφένη στην γοναδοτροπινεξααρτώμενη πρώιμη ήβη στα κορίτσια με καλά αποτελέσματα<sup>12</sup>. Εστιασμένη ακτινοθεραπεία (PTV), μεθιμαζόλη και ραδιενεργό ιώδιο είναι χρήσιμα στον υπερθυρεοειδισμό ενώ η οκτρεοτίδη μειώνει την έκκριση της GH και

επομένως μειώνει και την ακρομεγαλία<sup>10</sup>.

Η χειρουργική θεραπεία είναι χρήσιμη στην εκρίζωση της πηγής υπερέκκρισης ορμονών. Ωοθηκεκτομή ή εκτομή των κύστεων ωοθήκης, θυρεοειδεκτομή, παραθυρεοειδεκτομή και επινεφριδεκτομή είναι χρήσιμες σε περιπτώσεις ανθεκτικές στην φαρμακευτική θεραπεία.

Η ινώδης δυσπλασία αποτελεί δίλημμα όσον αναφορά την θεραπεία καθώς δεν υπάρχει ειδική φαρμακευτική αγωγή. Η μόνη αληθινή θεραπεία είναι η χειρουργική εκτομή η οποία είναι όμως δύσκολη στο κρανίο και πρόσωπο. Αν η δυσπλασία εντοπίζεται στην βάση του κρανίου ο κίνδυνος από την ολική εκτομή πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη καθώς η ανωμαλία είναι συνήθως καλοήθης<sup>35</sup>. Αν πρόκειται για ασυπωματική ινώδη δυσπλασία συνιστάται η παρακολούθηση με CT στους 3, 6 μήνες και στον 1 χρόνο. Η εκτομή αποφασίζεται ανάλογα με το μέγεθος της αύξησης<sup>4-6</sup>.

Οι παραπάνω περιπτώσεις αφορούσαν αγόρια, στα οποία όπως επισημάνθηκε είναι σπανιότερη η εμφάνιση συνδρόμου McCune-Albright. Παρόλα αυτά, η παρουσία café-au-lait κηλίδων και ινώδους πολυοστικής δυσπλασίας έθεσε την διάγνωση σε αυτά τα παιδιά. Η ενδοκρινολογική λειτουργία ήταν φυσιολογική και στους δύο ασθενείς. Παραταύτα, βρίσκονται σε τακτική παρακολούθηση για την πιθανή εμφάνιση διαταραχών της νόσου.

## Βιβλιογραφία

1. *Mauras N, Blizzard RM.* The McCune-Albright syndrome. *Acta Endocrinol* 1986, 279: 207-17.
2. *Feuillan PP.* McCune-Albright syndrome. *Curr Ther Endocrinol Metab* 1994, 5: 205-9.
3. *Albright T F, Butler AM, Hampton AO, Smith P.* Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation and endocrine dysfunction, with precocious puberty in females. *N Engl J Med* 1937, 216: 727-46.
4. *Jones KL.* Smith's recognizable patterns of human malformations. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders 1988: 454-5.
5. *De Sanctis C, Lala R, Matarazzo A, et al.* McCune-Albright syndrome: a longitudinal clinical study of 32 patients. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999, 12: 817-26.
6. *Feuillan PP.* McCune-Albright syndrome. *Curr Ther Endocrinol Metab* 1997, 6: 235-9.
7. *Shenker A, Weinstein LS, Moran A, et al.* Severe endocrine and nonendocrine manifestations of the McCune-Albright syndrome associated with activating mutations of stimulatory G protein Gs. *J Pediatr* 1993, 123: 509-18.
8. *Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, et al.* Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med* 1991, 325: 1688-95.
9. *Kim I, Kim ER, Nam HJ, et al.* Activating mutation of Gsa in McCune-Albright syndrome causes skin pigmentation by tyrosinase gene activation on affected melanocytes. *Horm Res* 1999, 52: 235-40.
10. *Kirk JMW, Brain CE, Carson DJ, et al.* Cushing's syndrome caused by nodular adrenal hyperplasia in children with McCune-Albright syndrome. *J Pediatr* 1999, 134: 789-92.
11. *Mastorakos G, Mitsiades NS, Doufas AG, et al.* Hyperthyroidism in McCune-Albright syndrome with a review of thyroid abnormalities 60 years after the first report. *Thyroid* 1997, 7: 433-9.
12. *Sanenger P, Rincon M.* Precocious puberty: McCune-Albright syndrome. *J Pediatr* 2003, 143: 9-10.

### Αλληλογραφία:

Ε. Βαργιάμη  
 Δορυλλαίου 3 – Καλαμαριά  
 551 33 Θεσσαλονίκη  
 Τηλ. 2310 455.737  
 Fax: 2310 892.439  
 e-mail: keva@med.auth.gr

### Corresponding author:

Ε. Vargiami  
 3, Doryllaiou – Kalamaria  
 551 33 Thessaloniki  
 Greece