

· 疑难病研究 ·

McCune-Albright 综合征

梁立阳, 孟哲, 曾巧慧, 李文益

(中山大学附属第二医院儿科, 广东 广州 510120)

[摘要] McCune-Albright 综合征是一种少见的 G 蛋白病, 临床以性早熟、多发性骨纤维异常增殖症及皮肤斑片状色素沉着为最常见的症状, 病因是在胚胎形成过程中的鸟嘌呤核苷酸结合蛋白(G 蛋白) α 亚基($Gs\alpha$)基因的突变, 导致刺激 cAMP 产生可激活许多内分泌激素的受体。治疗主要是对症治疗, 尚无有效根治方法。该文报道 3 例该病病例, 并复习了相关文献。这 3 例病例均出现多发性骨纤维异常增殖症、性早熟及咖啡色色素斑典型的三联征而确诊。
[中国当代儿科杂志, 2006, 8(4): 311-314]

[关键词] McCune-Albright 综合征; 临床表现; 病因; 诊断; 治疗; 儿童

[中图分类号] R394.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2006)04-0311-04

McCune-Albright syndrome: a difficult and complicated case study

LIANG Li-Yang, MENG Zhe, Zeng Qiao-Hui, LI Wen-Yi. Department of Pediatrics, Second Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China (doctorlly@yahoo.com.cn)

Abstract: McCune-Albright syndrome is a rare G proteins α disorder. The disorder is characterized by polyostotic fibrous dysplasia, sexual precocity and hyperpigmented macules. It is caused due to mutations in the gene $Gs\alpha$ that incodes the α subunit of the trimeric guanosine triphosphate-binding protein. There is no specific treatment for this syndrome. Treatment is generally symptomatic. This paper reported three cases of McCune-Albright syndrome and reviewed the relevant literatures regarding to the pathogenesis, pathological features, diagnosis and treatment. All three cases presented with a characteristic triad: polyostotic fibrous dysplasia, sexual precocity and hyperpigmented macules and were thus definitely diagnosed with McCune-Albright syndrome.
[Chin J Contemp Pediatr, 2006, 8(4): 311-314]

Key words: McCune-Albright syndrome; Manifestation; Etiology; Diagnosis; Treatment; Child

1 概述

McCune-Albright 综合征是一种较少见的伴有皮肤斑片状色素沉着和多发性囊性纤维性骨发育不良的先天性内分泌障碍临床综合征, 属鸟核苷酸结合蛋白病(G 蛋白病)。其内分泌功能障碍可以表现为性早熟、甲状腺功能亢进症、库欣综合征、催乳素瘤、生长激素分泌过多、皮质醇增多、抗维生素 D 性低磷血症和甲状旁腺增大, 其中以性早熟最常见。该病呈散发性, 女性发病率是男性的两倍。

1.1 病因

本病的遗传学基础是在胚胎形成过程中的鸟嘌呤核苷酸结合蛋白(G 蛋白) α 亚基($Gs\alpha$)基因的突变。常见的突变是位于 20 号染色体长臂的编码 $Gs\alpha$ 亚基基因 8 号外显子的 Arg 201 His 或 Arg 201

Cys 错义点突变, 变异使病灶部位细胞内基质中环化的 3,5-2 磷酸腺苷水平明显增加, 导致 cAMP 依赖性受体(如 ACTH, TSH, FSH, LH 受体等)被自发激活, 在内分泌腺组织中发生自律性激素过多分泌或激素抵抗过程^[1]。只有部分体细胞发生突变者才能存活, 否则将发生流产。

1.2 病理改变

与细胞膜受体偶联的 G 蛋白由 α, β, γ 3 个亚单位多肽链组成。按其生物作用可分为激动型(G_s)、抑制型(G_i)两种。在基础状态下, G_s 蛋白与二磷酸鸟苷结合。当激素与膜受体结合后, G_s 蛋白被激活, β, γ 亚单位被解离下来, 形成 $Gs\alpha$ -三磷酸鸟苷(GTP), $Gs\alpha$ -GTP 再激活质膜中的腺苷酸环酶(AC), 进而催化三磷酸腺苷(ATP)生成环磷酸腺苷(cAMP), cAMP 作为第二信使, 通过激活蛋白激酶 A, 直接或间接使多种蛋白质磷酸化, 产生

[收稿日期] 2006-04-06; [修回日期] 2006-06-12

[作者简介] 梁立阳, 女, 博士, 主治医师。主攻方向: 小儿内分泌专业。

[通讯作者] 李文益, 教授, 广州中山大学附属第二医院儿科。邮编: 510120。

受体激活后激素生物活性作用^[2]。

卵巢细胞的 $Gs\alpha$ 亚基基因突变时,卵巢在状态下持续活化,发生自律性雌激素分泌过多以及形成有功能的黄素化卵泡膜细胞而出现非促性腺激素释放激素(GnRH)依赖性早熟表现。在受累骨骼中活化的Gs可促进前成骨细胞增殖,但骨组织分化不良,成骨细胞成熟障碍,骨表面成骨细胞减少,骨钙素水平低下,骨矿化异常,而骨基质中不成熟的纤维性间质细胞无序地增殖及沉积,从而产生过多的结构不良的纤维骨质。皮肤 $Gs\alpha$ 亚基基因突变使黑色素细胞分泌黑色素增多,故出现皮肤咖啡斑^[3]。

1.3 临床表现

McCune-Albright 综合征的临床表现主要为下列三联征:①一个或多个内分泌腺增生或腺瘤引起的自主性功能亢进。最常见的是卵巢出现自主性的功能性滤泡囊肿,从而出现性激素活动,但无促性腺活动,无排卵,导致非GnRH依赖性性早熟症,表现为第二性征早发育、月经早来潮、性征变化和阴道出血时发时止,无排卵。骨骺提前成熟。血雌激素水平增高而促性腺激素水平低下,雌激素水平的波动常与卵泡功能的自主性变化一致,GnRH刺激试验LH反应低下。但长期的高性激素状态则可诱发真性性早熟。其他内分泌腺的病变还可引起甲状腺功能亢进、皮质醇增多症、巨人症、肢端肥大症或高泌乳素血症等。②多发性骨纤维异样增殖。多累及颅面骨和长骨,呈偏侧性不对称分布,伴有面部不对称,常表现为局部疼痛和骨骼畸形,年幼时易发生病理性骨折,成年后减少。有时骨骼增殖可造成局部压迫症状,如颅骨病灶压迫附近神经造成失明、失聪,压迫垂体造成内分泌功能障碍。③边缘不规则的皮肤咖啡色素斑。不一定在出生时就出现,且多发于骨病灶的同侧,很少超越中线。

临床症状的轻重与胚胎期突变发生时间的早晚有关。突变发生早则病变范围广,可出现典型的三联征。突变发生晚则病变范围小,甚至是孤立的病变。

1.4 鉴别诊断

McCune-Albright 综合征具有典型的上述三联征,容易确诊。但若病变不典型时,尚需与中枢性性早熟、甲状旁腺功能亢进症、甲状腺机能亢进、卵巢肿瘤、神经皮肤综合征及Paget病鉴别。

1.5 治疗及预后

McCune-Albright 综合征的治疗主要是对症治疗,尚无有效根治方法。性早熟可引起患儿及家长

的心理负担,同时可能导致骨骺提前闭合影响最终身高。其他内分泌腺体功能亢进控制的好坏,直接影响着患儿的生存状态。骨纤维异常增殖可导致骨骼畸形、功能异常或骨折。治疗主要包括:①内分泌腺体功能亢进的治疗:以往主要应用芳香化酶抑制剂辜丸酮、高效孕激素(即安宫黄体酮)等治疗,其能反馈抑制垂体产生促性腺激素,使性激素降低,性征消退;但其不能控制骨骼生长过速,不能防止身材矮小,且长期使用可抑制垂体分泌ACTH,这些药物应用1~3年后还会发生逸脱。另外,达那唑、醋酸赛喜龙、大剂量酮康唑等均有用于临床,但副作用太大,目前使用较少。Eugster等^[6]研究发现抗肿瘤药他莫昔芬治疗效果良好,国内陈瑞敏等^[7]也用该药治疗5例患儿取得一定效果,该药与雌二醇竞争结合雌激素受体,从而使雌激素水平下降。值得进一步探索。GnRH激动剂治疗效果不好,但外周性激素诱发中枢激活时GnRH激动剂有效,且能有效延续骨骺成熟,有利于改善最终身高,副作用也少^[4,5]。②骨异常:可试用双磷酸盐抑制骨吸收;骨病可采用刮除术、处理骨折、预防畸形。骨病引起的特殊并发症如颅底或眼眶骨纤维化引起视神经孔狭窄导致视力障碍,甚至失明,可以试用手术矫治。

2 病例报告

例1,女,6岁,出生时躯干部皮肤即有广泛咖啡色素斑,11个月首次出现阴道不规则流血,此后间隔1~5个月一次,每次持续2~4天,不规则。生长较同龄儿童快。5岁时右侧股骨骨折。无手足搐搦史。父母非近亲结婚。无类似家族史。体查:身高129.3cm,体重24kg,背部、右前胸、右上肢见大片咖啡色素斑,甲状腺I°肿大、质软、无血管杂音,心率100次/min,双侧乳房Tanner III期,乳晕色素沉着明显。小阴唇增厚,色素深,无阴毛及腋毛。辅助检查:血钙2.10 mmol/L,磷1.24 mmol/L, AKP 210 U/L, E_2 317.2 nmol/L,孕酮16.7 nmol/L,辜酮1.2 nmol/L, TT_3 1.9 nmol/L, TT_4 85.4 nmol/L, FT_3 6.2 pmol/L, FT_4 9.8 pmol/L, TSH 3.8 mU/L,尿17羟类固醇1.5 μ mol/24 h,17酮类固醇5.2 μ mol/24 h。GnRH激发试验:基础值LH 0.3 IU/L, FSH 1.5 IU/L,注射GnRH 75 μ g后,LH、FSH被兴奋,高峰位于60 min (LH 2.1 IU/L、FSH 22.0 IU/L)。三大常规、肝、肾功能、乙肝全套、空腹血糖、胰岛素、C肽、甲状腺激素、皮质醇水平及节律、

血清 GH, PRL, PTH 水平都正常; B 超检查: 子宫 42 mm × 28 mm × 22 mm, 内膜线清晰, 右侧卵巢 13 mm × 15 mm, 有一直径 8 mm 的液性暗区, 左侧卵巢 23 mm × 18 mm。X 线检查: 双手诸骨普遍骨质疏松, 右手拇指远端指骨见类圆形透亮区, 右侧股骨上端见病理性骨折伴骨瘤形成, 股骨下段骨皮质变薄, 颅骨见骨质增生硬化, 染色体 46XX。

例 2, 女, 2 岁 7 个月。出生后全身逐渐出现皮肤咖啡色素斑, 以右颈后、背、臀部及双大腿内侧明显。生长发育较同龄儿童快。2 岁 4 个月时出现阴道流血, 不规则, 量少。2 岁 6 个月出现乳房发育, 无手足搐搦及跛行。患儿足月顺产, 父母非近亲结婚, 母孕期体健。入院体查: 身高 99 cm, 体重 16 kg, 头面部发育正常, 无畸形, 颈后、背、臀、会阴部及双大腿内侧多处皮肤浅咖啡色素斑, 甲状腺无肿大, 双乳房发育 Tanner II 期, 乳晕色素明显。无腋毛、阴毛, 小阴唇色素沉着, 处女膜水肿。脊椎四肢无畸形。实验室检查: 三大常规、肝、肾功能、乙肝全套、空腹血糖、胰岛素、C 肽、甲状腺激素、皮质醇水平及节律、血清 GH, PRL, PTH 水平均正常; 电解质: 血清总钙 2.26 mmol/L, 血清磷 1.45 mmol/L。血清 E_2 68.3 nmol/L (达 Tanner II 期水平), GnRH 兴奋试验: 基础值 LH 0.08 IU/L, FSH 1.87 IU/L, 注射 GnRH 50 μ g 后, 高峰位于 45 min (LH 3.45 IU/L, FSH 15.6 IU/L)。盆腔 B 超: 子宫 22 mm × 14 mm × 11 mm, 双侧卵巢: 左 22 mm × 18 mm, 右 23 mm × 20 mm, 未见肿块。骨骼照片: 腕关节骨龄测定 4 岁 6 个月, 右侧尺骨近端可见约 1 cm × 2 cm 大小的透亮区, 皮质薄; 头部 MRI: 鞍区未见异常信号, 脑室系统大小、形态正常, 中线结构无移位。

例 3, 女, 8 岁。5 岁起出现乳房发育伴不规则阴道流血。体检: 左侧腹部可见咖啡色素斑。左前额稍隆起, 左侧面部较右侧大, 双侧乳房发育呈 Tanner III 期, 外阴无阴毛, 小阴唇色素沉着。B 超检查: 子宫为 31 mm × 10 mm × 12 mm, 内膜回声强, 右侧卵巢为 24 mm × 19 mm, 内见 2 个直径分别为 6 mm 和 8 mm 的液性暗区, 左卵巢 22 mm × 18 mm, 双侧肾上腺未见异常。X 线检查: 颅底诸骨均有骨质膨大, 有囊状低密度区。脑垂体 MRI 未见异常。实验室检查: E_2 水平升高, 血钙、血磷、AKP、FSH、LH 均正常, 染色体 46XX。

3 诊断要点

①骨病: 可累及全身骨骼。主要表现为弥漫性

纤维性骨炎, 可发生病理性骨折; ②皮肤褐色色素沉着, 往往发生在病变骨骼的相应区域; ③内分泌异常: 以性早熟及甲状腺机能亢进或肿大为多见。具备以上三个特征, 临床诊断可以成立。④基因诊断: 通过超声引导下穿刺卵巢滤泡得到的囊内液、异常骨组织或咖啡斑处的皮肤组织等病灶中取材提取 DNA 进行突变检测, 可确定 $Gs\alpha$ 基因的突变。

4 诊断思维

上述 3 例患儿有以下特点: ①年龄从 2 岁到 8 岁不等; ②均有性早熟特征; ③皮肤咖啡色素斑; ④骨病, 表现为骨纤维囊性变、骨质增生硬化甚至骨折等; ⑤例 1 和例 2 均有卵巢囊肿; ⑥例 1 伴有其他内分泌腺的改变, 甲状腺肿大。

在诊断上须考虑下列疾病: ①中枢性性早熟: 从本组 3 例病例来看, 患儿均以性早熟为首要表现来诊, 其中例 1 在外院被误诊为真性性早熟, 但本院 GnRH 兴奋试验结果均提示为假性性早熟。因 GnRH 兴奋试验可较明确判断中枢性性早熟和外周性性早熟, 故此类患者必须进行此试验加以判断。②甲状旁腺功能亢进症: 3 例患儿均有骨病, 骨骼变形或骨折, 例 2 碱性磷酸酶增高, 支持甲状旁腺功能亢进症, 但没有肌无力, 多饮多尿等表现, 且血钙均正常, 血磷不低, X 线骨片没有典型的骨质疏松, 故可排除。③甲状腺机能亢进: 例 1 患儿有甲状腺肿大, 但甲状腺功能在正常范围, 且患儿有性早熟、骨骼、皮肤的改变, 不支持单纯的甲状腺功能亢进。④卵巢肿瘤: 因该病多数伴有卵巢多个囊肿, 如例 1 和例 2 均有大的囊肿, 且出现雌激素升高以及性早熟的变化, 易误诊为肿瘤。但患儿年龄小, 且在超声波下多为液性暗区, 非实性改变, 可以排除。⑤神经皮肤综合征: 该病常有皮肤色素斑, 骨质变薄、钙化及病理性骨折, 容易误诊, 但它往往伴有神经症状, 小儿常见颅内肿瘤, 且没有性早熟的特征, 可排除。⑥McCune-Albright 综合征: 3 例患儿均出现了多发性骨纤维异常增殖症、性早熟及咖啡色素斑典型的三联征, 临床可确诊。由于骨病变多在 X 线检查时才发现或发生病理性骨折后方引起重视。皮肤咖啡斑一般在出生时即有, 但常被忽略。因此, 临床上凡较小年龄发生的性早熟, 如血 LH 基础值低于正常, GnRH 兴奋试验 LH 升高不明显, 提示性早熟并不依赖促性腺激素时, 如 ALP 活性升高, 应注意进行影像学检查以发现骨纤维增殖不良, 如果同时边缘不规则型皮肤色素斑, 可以临床确诊。同时, 应进

行其他内分泌腺体如甲状腺、肾上腺等功能的检查和评估。

5 评论

McCune-Albright 综合征临床上少见,且典型的三联征并不一定同时出现,具有典型三联征仅占24%。容易误诊或漏诊。所以,我们认为应对 McCune-Albright 综合征引起重视,尤其在性早熟的患儿应考虑到该病,及早诊断并长期观察患儿身高、骨龄、性早熟症状及骨质破坏状况。长期的高性激素状态可以诱发 CPP,因此应早期干预及治疗,并严密观察其转变时间而改变治疗方案。目前 McCune-Albright 综合征对青春期卵巢功能的影响尚缺乏认识,长期随访将为此提供相关信息。

[参 考 文 献]

[1] Ringel MD, Schwindinger WF, Levine MA. Clinical implications

- of genetic defects in G proteins. The molecular basis of McCune-Albright syndrome and Albright hereditary osteodystrophy [J]. *Medicine*, 1996, 75(4): 171-184.
- [2] Spiegel AM. The molecular basis of disorders caused by defects in G proteins [J]. *Horm Res*, 1997, 47(3): 89-96.
- [3] Marie PJ, de Pollak C, Chanson P, Lomry A. Increased proliferation of osteoblast cells expressing the activating Gsalpha mutation in monostotic and polyostotic fibrous dysplasia [J]. *Am J Pathol*, 1997, 150(3): 1059-1069.
- [4] Feuillan PP, Jones J, Cutler GB Jr. Long-term testosterone therapy for precocious puberty in girls with the McCune-Albright syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, 77(3): 647-651.
- [5] 史铁繁. 协和内分泌和代谢学 [M]. 北京: 科学出版社, 1999, 1578.
- [6] Eugster EA, Rubin SD, Reiter EO, Plourde P, Jou HC, Pescovitz OH; McCune-Albright Study Group. Tamoxifen treatment for precocious puberty in McCune-Albright syndrome: a multicenter trial [J]. *J Pediatr*, 2003, 143(1): 60-66.
- [7] 陈瑞敏, 林祥泉, 陈文茹. McCune-Albright syndrome 五例报道 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2005, 11(10): 99-100.

(本文编辑: 吉耕中)

· 消息 ·

欢迎订阅 2007 年《医药导报》杂志

《医药导报》杂志系国家一级学会——中国药理学会主办的医药专业期刊,是国家科技部中国科技论文统计源期刊,即中国科技核心期刊,已被美国《化学文摘》(CA)、《国际药学文摘》(IPA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)收录。是万方数据库、中文科技期刊数据库、中国生物医学期刊引文数据库、中国学术期刊综合评价数据库来源期刊,经国家新闻出版总署批准面向国内外公开发行人。

设有“特约稿”、“药物研究”、“药物与临床”、“药学进展”、“用药指南”、“药品质量控制”、“新药介绍”、“药物制剂”、“药物不良反应”、“药事管理”、“作者·编者·读者”等栏目,每期组编某类药物或某类疾病的药物治疗专栏。读者对象是临床医师、药师、医药院校师生和医药研究所的科技工作者及药品监督管理、医药工商企业经营工作者。

月刊,每月1日出版,每期8.00元,全年96元整(含邮资),欢迎广大读者积极到当地邮局订阅,如错过邮局订阅时间,可随时向本刊编辑部邮订。地址:武汉市航空路1号,邮政编码:430030, E-mail: y198203@public.wh.hb.cn。电话及传真: (027)83643083, 83666619。国内总发行:湖北省邮政报刊发行局。邮发代号38-173。国外总发行:中国国际图书贸易总公司(北京399信箱),国外代号:BM6485 或中国出版对外贸易总公司(北京782信箱)。国内统一刊号:CN42-1293/R, 国际标准出版物号:ISSN 1004-0781。