

McCune-Albright 综合征 (附本病伴甲状旁腺增生一例)

陈慧婧 朱亦堃 赵宝珍

中图分类号: R589 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2009)08-0580-04

摘要: McCune-Albright 综合征是骨纤维异常增殖症的一种类型,是一种罕见的 G 蛋白病。其典型的临床特点是:多发性骨纤维发育不良,皮肤色素沉着;一个或多个内分泌腺增生或腺瘤引起的自主性功能亢进。笔者从发病机理、临床表现、辅助诊断、治疗讲述该病,并附病例一例,加强对该病的认识。

关键词: McCune-Albright 综合征; 甲状旁腺增生; 临床表现; 辅助诊断; 治疗

doi: 10.3969/j.issn.1006-7108.2009.08.007

McCune-Albright syndrome (The case of McCune-Albright syndrome with parathyroid hyperplasia)

CHEN Huijing, ZHU Yikun, ZHAO Baozhen. Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Abstract: McCune-Albright syndrome, as one kind of osteofibrous dysplasia, is a rare G protein disorder. It is characterized by polyostotic fibrous dysplasia, hyperpigmented macules, one or more endocrine hyperplasia or auto-overactivity by adenoma. This paper introduced it on pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment, reported one case to enhance understanding.

Key words: McCune-Albright syndrome; Parathyroid hyperplasia; Clinical presentation; Diagnosis; Treatment

1 概述

骨纤维异常增殖症又称骨纤维结构不良,是一种病因不明、缓慢进展的自限性良性骨纤维组织疾病。正常骨组织被吸收代之以均质梭形细胞的纤维组织和发育不良的网状骨小梁,可能系网状骨未成熟期骨成熟停滞,出生后网状骨支持紊乱或构成骨的间质分化不良所致。可分为 3 种类型(1)单骨型,约占 70%;(2)多骨型不伴内分泌紊乱,约占 30%;(3)多骨型伴内分泌紊乱者即 McCune-Albright 综合征(MAS)约占 3%。

MAS 最初由 McCune(1936)和 Albright(1937)描述,属鸟核苷酸结合蛋白病(G 蛋白病),其特点为骨骼系统纤维发育不良、皮肤色素沉着及内分泌功能障碍。而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、生长激素分泌过多等^[1]。该病呈散发型,男女均可发病,女性多见。

2 发病机理

本病的遗传学基础是在胚胎形成过程中鸟嘌呤核苷酸结合蛋白(G 蛋白) α 亚基(G 基突变,使 CAMP 信号途径过度活跃。 α 亚单位内在的鸟苷三磷酸酶(GTPase)的活性可使 G 蛋白处于不活动状态。某些 G α 的基因突变可导致 GTPase 活性受抑,使 G 蛋白在无激素的情况下延长其活性,这种变异亦称为 gsp 突变^[2]。该病 G α 经典的突变是位于 20 号染色体长臂的编码 G α 亚基因 8 号外显子的 Arg201His 或 Arg201Cys 错义点突变。该突变使细胞内 cAMP 堆积,刺激病灶周围破骨细胞骨吸收,病灶内血小板衍生生长因子(PDF)也可升高,促进成纤维细胞增生,同时依赖 cAMP 作用的受体(如 ACTH、TSH、LH、FSH 受体)被激活使相关激素作用于靶组织,使其功能增强。近年来也有学者发现此病患者血中 c-fos、c-mys 原癌基因、细胞凋亡相关基因蛋白等均高度表达^[3]。

不同的组织细胞中 G α 亚基因突变引起的表现各不相同。卵巢细胞的 G α 亚基因突变可致卵巢持续活化,自律性雌激素分泌过多导致性早熟,发生于

作者单位: 030001 太原 山西医科大学 2003 级本硕研究生(陈慧婧)山西医科大学第二医院内分泌科(朱亦堃、赵宝珍)

通讯作者: 朱亦堃, Email: yikun999@yahoo.com.cn

骨骼组织时表现为前成骨细胞增殖但成骨细胞成熟障碍,骨表面成骨细胞减少,骨组织分化不良,骨矿化异常,同时骨基质中不成熟的纤维性间质细胞无序增殖及沉积,从而产生过多的结构不良的纤维骨质,发生于皮肤则表现为黑色素分泌增多出现皮肤色素斑^[4]。

3 临床表现

McCune-Albright 综合征的临床表现不一,典型患儿可同时或逐个发生经典的三联征(1)多发性骨纤维发育不良。本病的骨骼损害以灶性病变为主,常呈偏侧性,病变处由间充质细胞组成的纤维组织形成。骨骼病变以颅面骨、长骨、骨盆处多见,常10岁以前出现,表现为固定性疼痛、随病变程度出现畸形及病理性骨折。约半数患者有颅面骨病灶,可导致面容不对称,颅底骨质增生常压迫颅神经引起失聪、失明,压迫脑组织干扰下丘脑功能影响激素分泌^[5],颞骨病变可引起外耳道狭窄及听力减退(2)皮肤色素沉着。多在出生时即有,但常出现在4月~2岁内,面积可能随年龄而扩大,常在骨病变同侧发生,一般不超过躯体中线,主要分布在躯干、臀部、股部,有时出现在面颈部,多呈局限性小片状、边缘不规则,不高出皮面,类似于咖啡、牛奶混合后的颜色,称为Cafeau lait 斑,组织病理学示表皮棘层细胞内黑色素增多^[6](3)一个或多个内分泌腺增生或腺瘤引起的自主性功能亢进。多数患儿会发生非GnRH依赖性性早熟(GIPP),少数幼女性早熟是因为其下丘脑-垂体-性腺轴功能被早期激活。较常见的是卵巢出现自主性的功能滤泡囊肿,从而出现性激素活动,但无促性腺活动,无排卵。患儿表现为第二性征早发育、生长加速、卵泡发育和随卵泡退化出现的阴道出血,如滤泡形成之间间隔足够长,则其第二性征可出现消退,临床呈“消-长”表现。血雌激素水平增高而促性腺激素水平低下,GnRH刺激试验LH反应低下,但长期的高性激素状态可诱发真性性早熟,其他内分泌腺病变还可引起甲状腺功能亢进、皮质醇增多症、巨人症、甲状旁腺功能亢进等。

MAS患者也有非内分泌症状,如慢性肝胆疾病、胸腺过度增生、胃肠息肉、心肺疾病、高磷酸盐尿症。心肌细胞的 gsp 突变可解释MAS患儿的心肌肥大、心律失常和猝死。

4 辅助检查

(1)激素测定:GIPP可根据其高雌二醇水平,青

春期前的Gn自主分泌模式,GnRH刺激试验LH反应低下来判定(2)超声波检查:MAS男性患儿可发现巨大睾丸和睾丸内小结石症,影像学称为“暴风雪样睾丸”^[7]。女患儿两侧卵巢不对称,较大的那侧可能有孤立性囊肿^[2]。(3)骨骼的放射学检查:管状骨可分为3种改变:①磨玻璃型:正常骨结构消失,代之以密度均匀一致的无小梁结构区;②囊肿型;③丝瓜瓢型:在囊状膨胀改变的背景上可见不规则的粗大骨小梁,可沿纵轴排列或不规则排列,前后重叠交织。颅面骨表现为硬化型、囊样膨胀及混合病变。位于髓腔和皮质者可表现为多囊性骨缺损,位于皮质内及骨膜者表现为皮质分层如丝瓜瓢样及小囊状、筛孔状缺损有硬化边缘。发生于肋骨者多以磨玻璃样均匀膨胀及囊性膨胀多见,硬化改变者少^[8];(4)CT及MRI可协助诊断(5)核素扫描:放射性核素全身显像对于多骨型骨纤维异常增殖症的检出有特殊价值,表现为不对称的、与受累骨骼(长骨)直径一致的异常浓聚影^[9],但缺乏特异性(6)基因诊断:通过超声引导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等病灶中取材提取DNA进行突变检测确定Gsa基因的突变。

5 鉴别诊断

McCune-Albright 综合征具有典型的上述三联征者很易确诊,但不典型者需与中枢性性早熟、甲状旁腺功能亢进症、甲状腺功能亢进症、卵巢肿瘤、神经皮肤综合征、畸形性骨等相鉴别。

6 治疗

目前尚无有效根治方法,主要是对症治疗:(1)骨异常:可试用双膦酸盐抑制骨吸收。骨病可采用刮除术,用髓内钢钉固定的外科手术可以保证四肢纤维性发育不良长骨的稳定,防止骨骼畸形和骨折^[10]。亦有文献报道用同种异体辐射冻干骨移植治疗儿童胫骨损害,具有来源丰富、免疫排斥反应轻微、感染低等优点^[11]。(2)色素斑:用3%二丁甲酚霜外涂有一定疗效^[12]。(3)内分泌腺体功能亢进的治疗:可用芳香化酶抑制剂抗雌激素效应,短期应用有一定疗效。有报道选择型雌激素受体调节剂他莫昔芬可降低雌激素水平,可用于MAS女性患儿的短期治疗^[2],亦有报道阿那曲唑治疗可有效控制青春发育进程^[13],也可考虑手术切除增生的内分泌组织和腺体。

6.1 病例报告

患者,女,12岁,主因“月经来潮6年,突眼、颅面骨畸形2年,腰痛10月余”于2008年10月6日入院。住院号421872。患者平素体弱,自2002年4月(患儿6岁时)始无明显诱因出现阴道出血,不规则发生,间隔2周~5月1次,量少,每次持续4~5天,同时伴双侧乳腺发育,无乳房胀痛及溢乳,无腋毛、阴毛生长,未诊治,2006年8月发现颅面骨生长畸形,双侧不对称,同时双眼突出,渐以左眼为著,伴多汗,不伴疲乏无力、多食善饥、体重下降,无多尿、口渴症状,未诊治。2008年1月出现腰痛,活动后加重,摄片后证实有腰3椎体压缩性骨折。

入院体检:身高161 cm,体重44 kg。全身散在边缘不规则浅咖啡皮肤色素斑,以右耳后、右胸、背及右小腿多见,左腰背亦有一处,面积约3×4 cm大小。颅面骨生长畸形,双侧不对称,左额骨、右颧骨、右下颌骨膨出,压痛弱阳性。眼球轻度突出,突眼度左右眼均为23 cm,视野无缺损,无睑裂增宽,Stellwag征、Graefe征、Joffroy征及Mobius征均为阴性。耳廓无畸形,外耳道无脓性分泌物,粗侧右耳听力明显下降,左耳尚可。甲状腺I°肿大,左侧可触及3.0×1.0 cm大小结节,质软,活动良好,无压痛,乳房双侧对称,发育Tanner 3期,无溢乳,乳晕色素沉着明显,双侧乳房内下象限压痛弱阳性,有腋毛、阴毛生长,小阴唇色素沉着。脊柱四肢无畸形,第3、4腰椎有压痛。辅助检查:血ALP 327.00 u/L,血Ca 2.41 mmol/L,PHOS 1.37 mmol/L,ACTH 5.11 pg/ml, GH 1.20 ng/ml,PTH 100.0 pg/m(第1次)39.9 pg/ml(第2次),TSH 0.28 mIU/l(第1次),0.92 mIU/l(第2次),FT3,FT4均正常。皮质醇8:00 131.2 ng/ml,16:00 7.75 ng/ml,0:00 9.72 ng/ml。尿Ca 1.16 mmol/24 h,尿P 10.98 mmol/24 h。血、尿、便常规、肝炎分型、血沉、TPOAb未见异常。妇科B超:子宫长径49.2 mm,前后径29.8 mm,形态规则,切面回声均匀,未见肌瘤结节,内膜增厚9.3 mm,附件区:ROV 32.6×13.7 mm,LOV41.3×25.9 mm,内可见两个无声区,大小分别为17.4 mm、12.4 mm。甲状腺超声:左叶囊实性结节。头颅CT:颅面骨、颅底骨、双侧颞骨及左侧额骨膨胀性骨质增生硬化(图1)。腰椎MRI:腰3椎体塌陷,胸12、腰1~5及骶椎信号异常,呈全椎体或类圆形不一(图3)。股骨正位片:左股骨中段局限性膨胀性改变,密度略低。骨盆片示左髌骨上可见局限性圆形密度减低区(图4)。全身骨扫描ECT:全身骨骼显示清晰,前、后位像可见颅骨、脊柱、肋骨、骨盆、四肢长骨诸骨骼及骨关节多发

核素异常聚集(图5)。甲状腺及甲状旁腺ECT:早期显像:双侧甲状腺显影清晰,形态、位置、大小均正常,左侧甲状腺下极有一核素异常浓聚区。延迟显像:双侧甲状腺影消失,左叶下极放射性轻度增高。眼部B超:双眼视神经增宽,右视神经内径约0.8 cm,左视神经内径约0.7 cm,网膜中央动脉未见异常,球后组织未见异常。

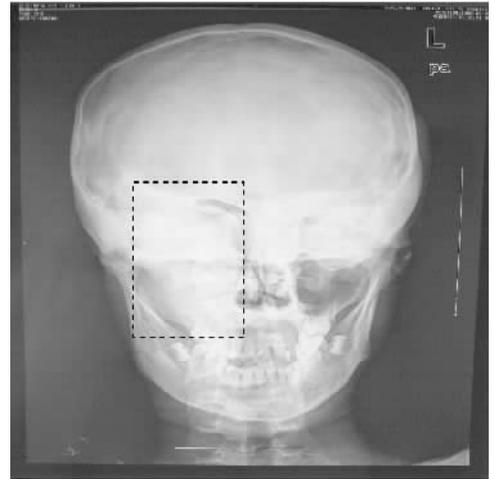


图1 头颅平片



图2 腰椎侧位片

6.2 诊断思维

该患儿具有多发性骨纤维异常增殖症、色素沉着、性早熟三大特点,可确诊为McCune-Albright综合征。但需与以下疾病鉴别(1)甲状腺功能亢进症:该患儿有突眼,甲状腺I°肿大,TSH曾稍低于正常,但无明显高代谢症状,TPOAb阴性,甲状腺ECT未见异常,且患儿有性早熟、骨骼皮肤改变不支持该病。突眼可能与MAS引起颅底骨质增生压迫眶内组织有关。(2)甲状旁腺功能亢进症:患儿PTH曾高于正常,ECT示甲状旁腺显像可疑阳性,但无肌无力、多饮、多尿等症状,且血钙、血磷正常,尿钙低故

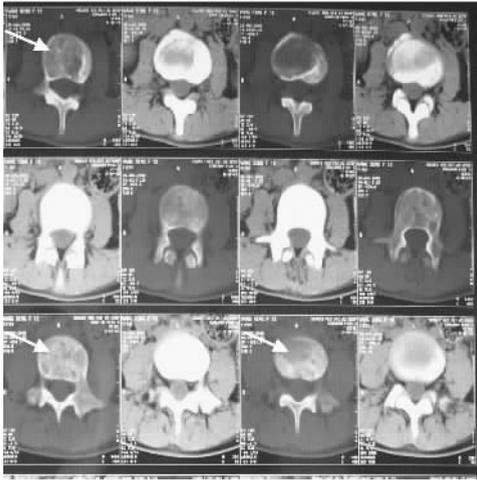


图3 腰椎MRI



图4 骨盆片

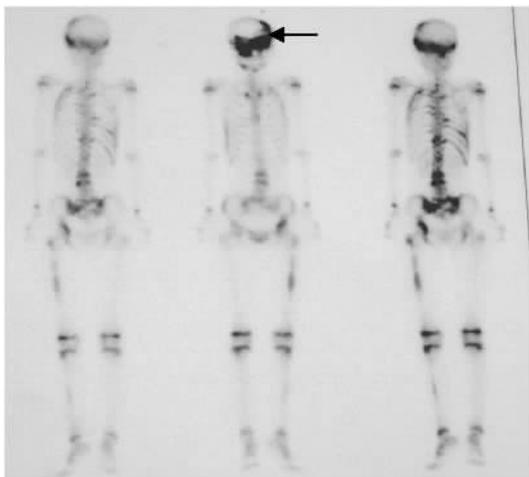


图5 全身骨扫描(ECT)

性骨骼病 40 岁以上多见,多有家族史,特征为骨局部代谢过强,骨组织被软化和增大的骨性结构取代,可并发病理性骨折、脑或骨髓受压症状及恶变,头颅、四肢、躯干均可发病。该患者为小儿故不考虑该病。

McCune-Albright 综合征临床上少见,具有典型三联症者更少见,约占 MAS 的 24%,极易漏诊或误诊。性早熟会加重患儿及家长的心理负担,由此会引发很多社会问题,同时可能导致骨骺提前闭合而影响最终身高,其他内分泌腺体的功能及骨骼病变也会影响患儿的生存质量。因此早期发现、早期干预,延缓病情的发展至关重要,我们尚需提高对此病的认识并进一步探讨有效的治疗方法。

【 参 考 文 献 】

[1] 吴瑞萍,主编.诸福棠实用儿科学.第6版,北京:人民卫生出版社,1996:1933.

[2] 颜纯,主编.小儿内分泌学.第2版,北京:人民卫生出版社,2006:328-331.

[3] 喻爱喜,陈振光,鲁德银,等.骨纤维结构不良中癌基因蛋白的表达及意义.中华实验外科杂志,1999,16(2):136-137.

[4] Marie PJ, Pollak C, Chanson P, et al. Increased Proliferation of osteoblast cells expressing the activating Gsalpha mutation in monostotic and polyostotic fibrous dysplasia. Am J Pathol, 1997, 150(3):1059-1069.

[5] 洪庆成,主编.儿科综合征.天津:天津科学技术出版社,1996:335-337.

[6] 杨国亮,主编.皮肤病学,上海:上海医科大学出版社,1991:759-760.

[7] Lumbroso S, Paris F, Sultan C. Activating Gsd mutations: analysis of 113 patients with sign of McCune-Albright syndrome—a European collaborative study. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89:2107-2113.

[8] 徐德永,曹来宾,徐爱德,等.累及全身所有骨骼的骨纤维异常增殖症.中华放射学杂志,1991,25(4):212.

[9] 罗云霄,孝延令,马寄晓,等.放射性核素骨显像技术及其在良性骨疾病中的应用.中华核医学杂志,1992,12(2):74.

[10] Ippolito E, Bra EW, Corsi A, et al. Natural history and treatment of fibrous dysplasia of bone: a multicenter clinicopathologic study promoted by the European Pediatric Orthopaedic Society. J Pediatr Orthop, 2003, 12:155-177.

[11] 陈鸣,田世林.大段同种异体辐射冻干骨移植治疗儿童胫骨纤维结构不良.医学理论与实践,2001,14(7):617-619.

[12] 梁勇才,主编.实用皮肤病诊疗全书.北京:学苑出版社,1996:1127.

[13] Matarazzo P, Lala R, Masi G, et al. Pamidromate treatment in bone fibrous dysplasia in children and adolescents with McCune-Albright syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab, 2002, 5(suppl 3):929-937.

(收稿日期:2009-03-04)

可排除该病。患儿长期疾病及生长发育期体内钙相对低下可刺激甲状旁腺增生。(3)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,易误诊,但常伴神经症状,小儿常见颅内肿瘤,无性早熟特征,可排除。(4)畸形性骨:是一种成人慢