

UDK 616-039.38

ISSN 035-2899, 39(2014) br.4 p.213-218

Mc CUNE-ALBRIGHT-OV SINDROM – PRIKAZ SLUČAJA

Mc CUNE-ALBRIGHT SYNDROME – CASE REPORT

Željka Aleksić (1), Aleksandar Aleksić (2)

(1) SLUŽBA ZA NUKLEARNU MEDICINU, ZC ZAJEČAR, (2) INTERNISTIČKA SLUŽBA, ZC ZAJEČAR

Sažetak: McCune-Albright-ov sindrom (MAS) je retko, kongenitalno, nenasledno benigno oboljenje koje je posledica somatske aktivirajuće mutacije, koja se dešava po formiranju zigota u genu koji kodira alfa subjedinicu stimulatornog G proteina (Gs) na hromozomu 20q13 i karakteriše se trijasom: osteofibroznom displazijom, kožnim pigmentacijama, kao „bela kafa”, i raznim vrstama endokrinopatija. Prikazujemo slučaj ovog retkog oboljenja, dijagnostikovanog kod žene u petoj deceniji života, kod koje su promene na kostima slučajno otkrivene pri radiografiji pluća, u okviru zdravstvenog pregleda za dobijanje lekarskog uverenja za zaposlenje.

Ključne reči: Mc Cune-Albright-ov sindrom, osteofibrozna displazija, autonomni hipertiroidizam

Summary: McCune-Albright syndrome (MAS) is a rare congenital, non-hereditary benign disease caused by a somatic activating mutation, which occurs after the formation of the zygote in the gene that encodes the alpha subunit of the stimulatory G protein (Gs) on chromosome 20q13 and is characterized by the triad: osteofibrose dysplasia, “café-au-lait” skin pigmentation and various types of endocrinopathies. We report a case of this rare disease, diagnosed in a woman in the fifth decade of life, in which changes in the bones were accidentally discovered at chest radiography as part of the medical examination to obtain a medical certificate for the employment.

Keywords: Mc Cune-Albright syndrome, osteofibrous dysplasia, autonomous hyperthyroidism

UVOD

McCune-Albright-ov sindrom (MAS) je kongenitalno, nenasledno benigno oboljenje koje je posledica somatske aktivirajuće mutacije, koja se dešava po formiranju zigota u genu koji kodira alfa subjedinicu stimulatornog G proteina (Gs) na hromozomu 20q13 i karakteriše se trijasom: osteofibroznom displazijom, kožnim pigmentacijama, kao „bela kafa”, i/ili raznim vrstama endokrinopatija [1, 2, 3].

PRIKAZ SLUČAJA

Pacijentkinja starosti 46 godina javila se polovinom juna 2014. na scintigrafiju skeleta sa uputnom dijagnozom osteolitičnih promena na III, IV i V rebru desnog hemitoraksa. Osteolitične promene su otkrivene na radiografiji pluća, koja je rađena u cilju dobijanja lekarskog uverenja za zaposlenje na mestu trgovca. Pacijentkinja je bila uplašena. Plače pri davanju anamnestičkih podataka.

Negira tegobe. Subjektivno se dobro oseća. Na ciljane pitanja odgovara da od kad zna za sebe, ima povremeno bolove u kostima grudnog koša i da je pre više godina, kada je počela da nosi naočare, primetila da ima asimetrično ispupčenje levu veđu.

U ličnoj anamnezi navodi da se unazad više godina leči od arterijske hipertenzije. Kontrolisana je u Službi za nuklearnu medicinu Zdravstvenog centra Zaječar od 2000. zbog regionalne autonomije levog režnja. Lečena je sa 12m Ci radiojoda 16. 10. 2007. (tabela 1). Operisana je od slepog creva, ciste levog jajnika i kamena u žučnoj kesici. Prvu menstruaciju dobila je u 15. godini, ciklusi uredni. Imala je jedan porođaj carskim rezom u 32. godini života. Rađena joj je mamografija 2011. na kojoj je bio uredan nalaz. Redovno ide na ginekološke preglede, nalazi su uredni.

Pri pregledu je bila klinički eumetabolična, sa palpabilnom tiroideom, telesne visine 160 cm, telesne mase 66 kg. Inspekcijom se uočava laka asimetrija čeonih kosti sa naglašenijim lukom obrve leve polovine kosti. Laboratorijski nalazi su u granicama normale, sem lake hiperholesterolemije (tabela 2).

Tri sata nakon intravenske aplikacije 15m Ci 99mTc-DPD urađena je scintigrafija celog skeleta, a potom ciljane scintigrami delova skeleta na kojima je uočena patološka distribucija radiofarmaka (slika 1).

Adresa autora: Željka Aleksić, Služba za nuklearnu medicinu, Zdravstven Centar Zaječar, Rasadnička bb, 19 000 Zaječar, Srbija; *E-mail:* lukaal@open.telekom.rs
Rad primljen: 10. 8. 2014. Rad prihvaćen: 10. 8. 2014. Elektronska verzija objavljena: 17. 11. 2014.

www.tmg.org.rs

Tabela 1. Tiroidni status pacijentkinje 2000-2007. kada nije postojala sumnja na MAS.
Table 1. Thyroid status of the patient from 2000 to 2007. when there was no suspicion of MAS.

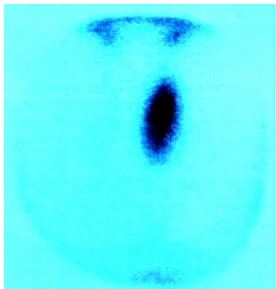
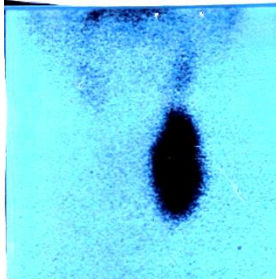
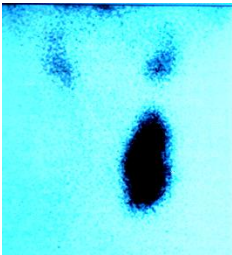
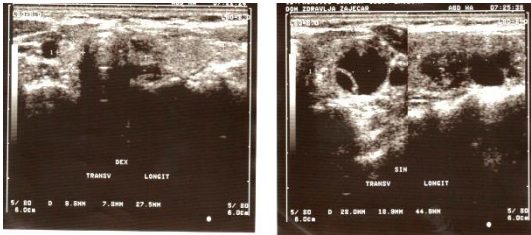
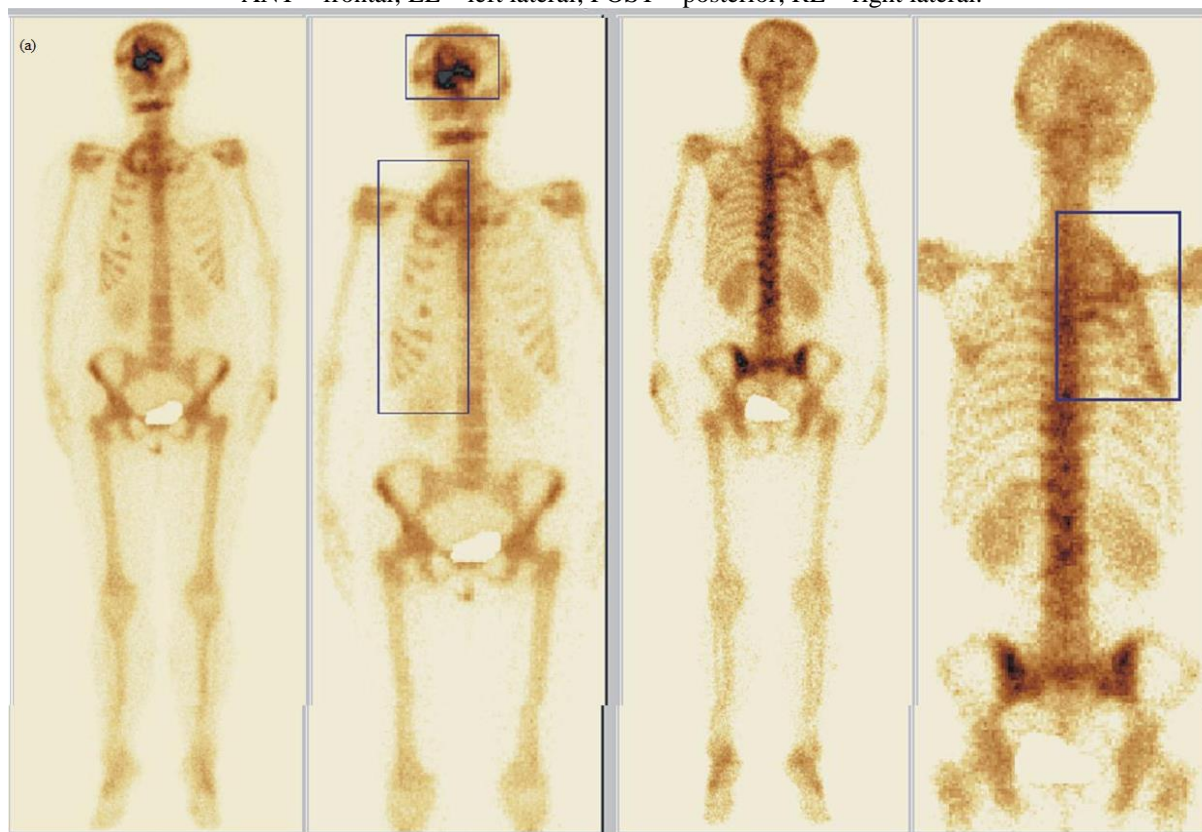
2000. godina	2005. godina	2007. godina
Anamnestički: izostanak menstruacije		
Klinički: hipermetabolična, puls 100/min, sa tremorom šaka i vlažnom i toplom kožom, i asimetrično uvećanim i čvrstim levim režnjem tiroidee, palpatorno; TT 68kg, TV 160 cm; oči bez osobitosti.	Klinički: hipermetabolična, puls 105/min, sa blagim tremorom šaka i finom kožom i nodusom u levom režnju tiroidee, veličine trešnje palpatorno; TT 69kg, TV 160cm; oči bez osobitosti.	Klinički: eumetabolična, puls 76/min, normalne kože, bez tremora i sa nodusom u levom režnju tiroidee, veličine manjeg oraha palpatorno; TT 65kg, TV 160cm; oči bez osobitosti.
Biohemijski: TSH = 0,02mIU/L; FT4 = 20pmol/L; FT3 = 11,4pmol/L	Biohemijski: TSH = 0,01mIU/L; FT4 = 29,3pmol/L; FT3 = 18,8 pmol/L	Biohemijski: TSH = 0,01m IU/L; FT4 = 24,66pmol/L; FT3 = 8,41pmol/L
Pertehnetatni sken: Supresija vezivanja u desnom režnju; hiperfunkcijski nodus u levom lobusu. 	Pertehnetatni sken: Supresija vezivanja u desnom režnju; hiperfunkcijski nodus u levom lobusu. 	Pertehnetatni sken: Supresija vezivanja u desnom režnju; hiperfunkcijski nodus u levom lobusu. 
	Ehosonografski: Desni režanj tiroidee normalnih dimenzija i ehostrukture. U levom režnju ovalan, mešoviti, solidno-cistični nodus, promera oko 28x19x45mm. 	
Terapija: ništa za sada za tiroideu; * *poslednja menstruacija 22. 8. 2000. Dokazana trudnoća. Porodaj carskim rezom, maja 2001.	Terapija: Tiastat tbl. 2x1 do odluke o konačnoj terapiji. Ostala terapija: Monopril tbl. 0,01, 1x1 Presolol tbl. 0,05, ½+0+1/4 Lečena 18 meseci tirosupresivom.	Terapija: 131I - 12 mCi, oralno;* *eutiroidna do danas.

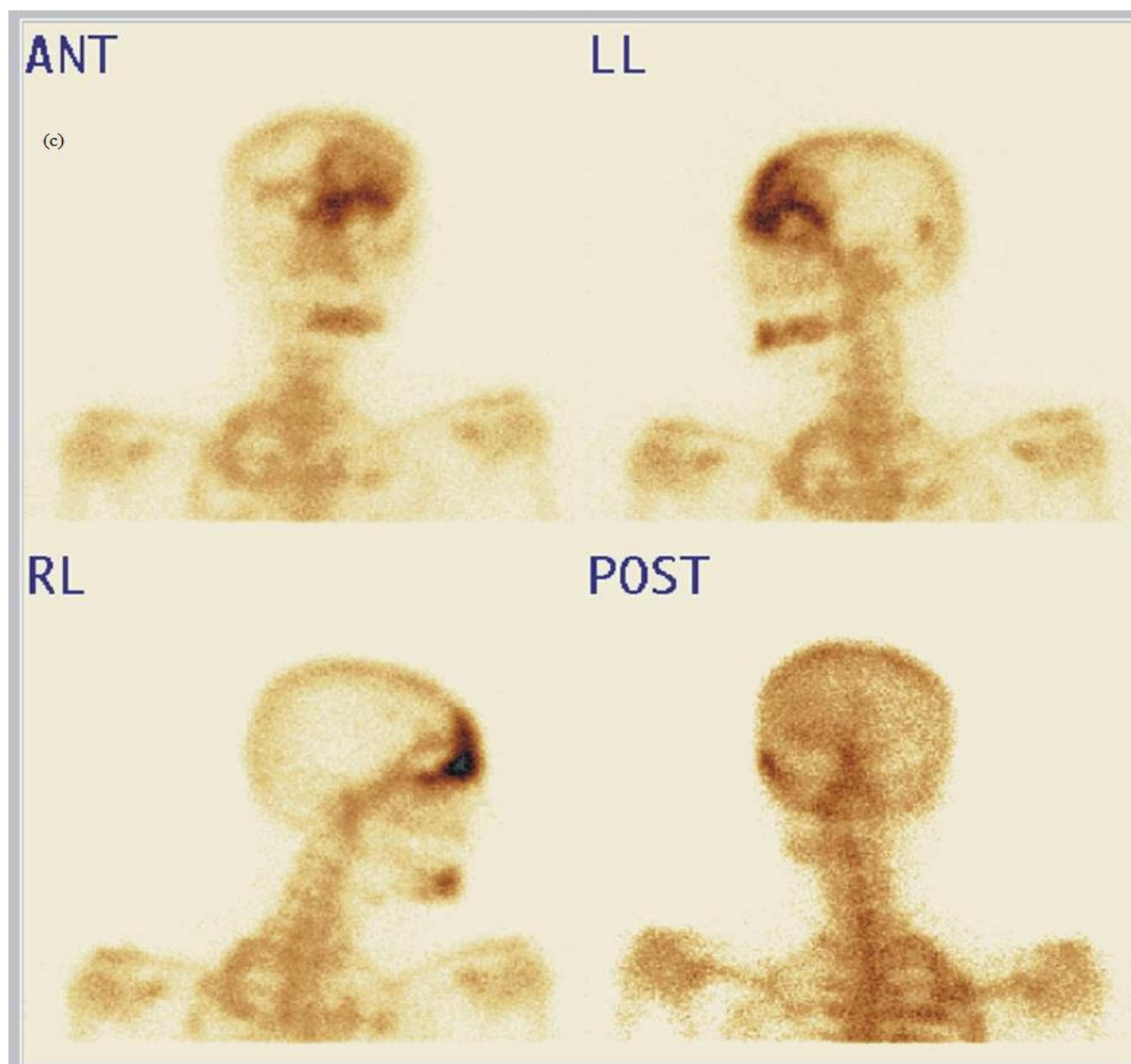
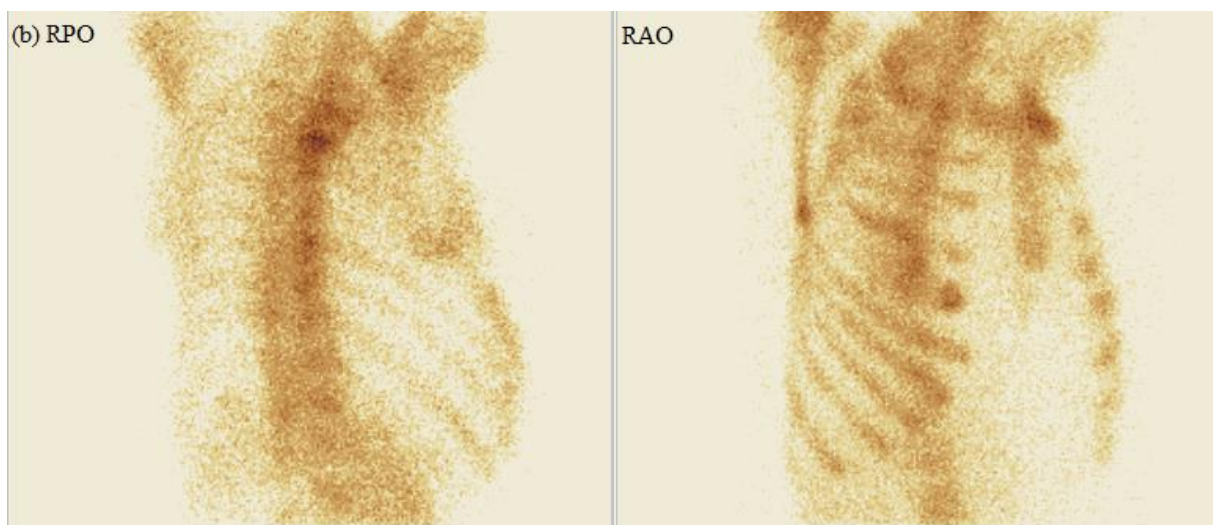
Tabela 2. Vrednosti biohemijskih parametara kod pacijentkinje pre izvođenja scintigrafije kostiju juna 2014.
Table 2. Values of biochemical parameters in patients before performing bone scintigraphy jun 2014th.

Serumske analize (jedinice mere) Serum Analysis (units)	Vrednost Value	Referentne vrednosti Reference range
TSH (mIU/L)	2,26	0,4-3,5
FT4 (pmol/L)	11,8	7,8-14,3
SE (mm)	20	
ALP (IU/L)	100	< 110
Kreatinin/Creatinine (μmol/L)	69	44,2-140
Holesterol/ Cholesterol (mmol/L)	6,2	< 5,2
Trigliceridi/Triglycerides (mmol/L)	1,3	<2,0
AST (IU/L)	12	<40
ALT (IU/L)	14	<40
CK (IU/L)	127	<200
LDH (IU/L)	431	<450
CRP (mg/L)	0,9	<5
CEA (ng/ml)	3,3	<5
CA 125 (IU/L)	9	<35
CA 19,9 (IU/L)	5	<35,4
CA 15,3 (IU/L)	8	<31,3

Slika 1. Scintigrafija celog tela sa 99mTc-DPD (a), i ciljani scintigrami toraksa u dva pravca (b), i lobanje u četiri pravca (c), juna 2014. RPO – desni zadnji polukosi; RAO – desni prednji polukosi; ANT – prednji; LL – levi bočni; POST – zadnji; RL – desni bočni.

Image 1. Whole-body scintigraphy with 99mTc-DPD (a), and targeted thorax scintigrams in two directions (b), and the skull in four directions (c), June 2014th. RPO – right posterior oblique; RAO – right anterior oblique; ANT – frontal; LL – left lateral; POST – posterior; RL – right lateral.





Nalaz scintigrafije skeleta ukazivao je na nepravilno polje patološke hiperakumulacije u predelu frontalne kosti i, nešto slabijeg inteziteta, u regiji temporookcipitalnog spoja, s leve strane; narušena arhitektonika prvih nekoliko rebara desnog hemitoraksa sa lako pojačanom akumulacijom mestimično duž rebara, intenzivnije u vertebralnim i sternalnim okrajcima, bez drugih mesta patološke hiperakumulacije. Zaključuje se da patološka distribucija radiofarmaka nije karakteristična za malignu bolest i indikuje se radiografija lobanje.

Na radiografiji lobanje, urađenoj 16. 6. 2014, opisano je veće polje osteolize u frontalnoj kosti levo. Radiolog nije mogao ni na prethodnom radiografskom nalazu toraksa, niti na nalazu radiografije lobanje da se izjasni o prirodi i poreklu promena na kostima, pa se pacijentkinja upućuje na magnetnu rezonancu lobanje.

Na magnetnoj rezonanci lobanje, urađenoj 18. 6. 2014, levo prisutna formacija koja zahvata frontalnu, sfenoidalnu i deo temporalne kosti, sve do klivusa, najveće širine 30mm. Nakon aplikacije kontrastnog sredstva dolazi do intenzivog prebojavanja. Nalaz najviše odgovara fibroznoj displaziji, ali je neophodna verifikacija. U zaključku: opisana ekspanzivna promena u predelu

frontalne, sfenoidalne i temporalne kosti levo, koja diferencijalno dijagnostički odgovara fibroznoj displaziji (slika 2).

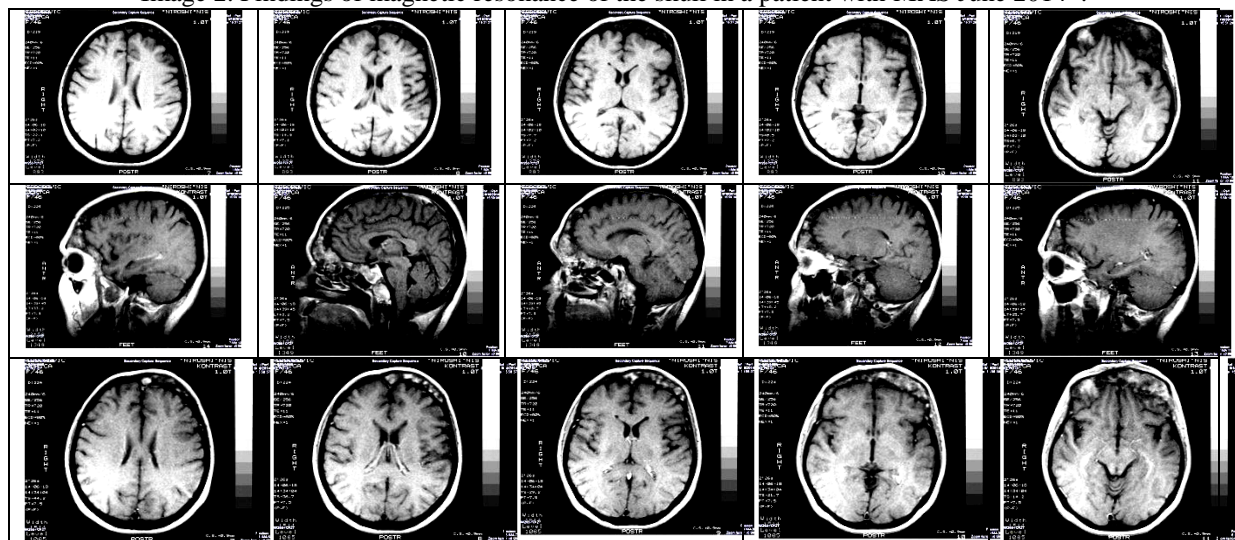
Po dobijanju nalaza sa magnetne rezonance, naknadnom anamnezom, dobija se podatak da su promene na rebrima viđene i 2006, pri radiografiji grudnog koša rađenoj zbog upale pluća, ali nisu dalje ispitivane. Takođe je pacijentkinja pitana da li ima neke promene po koži, kada pokazuje na koži leđa dve veće nepravilne fleke, jednu levo skapularno, a drugu desno subskapularno, boje bele kafe (café au lait spots), za koje kaže da ih ima oduvek.

Zaključuje se da prisutna trijada: osteofibrozna displazija, toksični adenom tiroidee i *café au lait* pigmentne promene na koži potvrđuju dijagnozu MAS. Planira se biopsija frontalne kosti i patohistološka potvrda dijagnoze.

Pacijentkinji se izdaje uverenje od strane Službe medicine rada kao sposobnoj za obavljanje posla trgovca sa dijagnozama: E05,1 *Thyreotoxicosis nodosa singularis*, Status post Th cum I31-I aa VII, Q78,1 *Dysplasia fibrosa polyosteosa*, Syndroma McCune-Albright i I10 *Hypertensio essentialis*, uz preporuku za dalje praćenje endokrinog i koštanog statusa.

Slika 2. Nalaz magnetne rezonance lobanje kod pacijentkinje sa MAS juna 2014.

Image 2. Findings of magnetic resonance of the skull in a patient with MAS June 2014th.



DISKUSIJA I ZAKLJUČAK

Osteofibrozna displazija (OFD) je retko oboljenje nepoznate etiologije u kom fibrozno tkivo postepeno zamenjuje normalnu kost, usled čega dolazi do savijanja i prekomernog rasta kostiju. Prema kliničkim manifestacijama, OFD se deli u tri grupe: (1) monoostotsku, gde je zahvaćena samo

jedna kost, i koja je najčešća (70% slučajeva); (2) poliostotsku, gde je zahvaćeno više kostiju, i koja je ređa (30% slučajeva); i (3) McCune-Albright-ov syndrome (MAS), koji je retka varijanta mono ili poliostotske OFD, udružene sa kožnim pigmentacijama kao „bela kafa” (café-au-lait spots) i hiperfunkcijskim endokrinopatijama [1, 2, 3].

McCune-Albright-ov sindrom, kao retka varijanta OFD, je kongenitalno, nenasledno benigno oboljenje koje je posledica somatske aktivišuće mutacije, koja se dešava po formiranju zigota u genu koji kodira alfa subjedinicu stimulatornog G proteina (Gs) na hromozomu 20q13 [1].

S obzirom na to da osobe sa MAS imaju mozaicizam somatske aktivišuće mutacije alfa subjedinice Gs protiena, individualne kliničke prezentacije će zavisi od distribucije ćelija pogođenih mutacijom [4].

Endokrine manifestacije MAS su OFD, renalni gubitak fosfata i kožne hiperpigmentovane fleke, a najčešće endokrinopatije su: prerani pubertet, hipertiroidizam, akromegalija, hiperprolaktinemija i hiperkortizolizam [5, 6].

MAS pogađa podjednako oba pola, može se manifestovati počev od ranog detinjstva, bolovima u kostima, deformitetima i ponovljenim frakturama aficiranih kostiju, znacima endokrinopatija, ali može biti i asimptomatski [1].

S obzirom na to da je klinička slika MAS uslovljena mozaicizmom, praktično svaka ćelija, tkivo i organ u telu mogu biti pogođeni u različitoj stepenu, uključujući hepatobilijarnu disfunkciju i bolest srca, koje mogu biti značajan faktor rizika za ranu smrt [4].

Dijagnoza OFD se postavlja na osnovu kliničke slike i potvrđuje radiološkim metodama i eventualno patohistološkom potvrdom. Terapija uključuje bisfosfonate, u cilju smanjenja bolova i popravljanja litičkih lezija, ali njihova efikasnost još uvek nije potpuno potvrđena. Kod nekih pacijenata, suplementacija kalcijuma, vitamina D i fosfora može biti od koristi. U težim slučajevima primenjuju se različite ortopedsko-hirurške procedure da bi se sprečili i lečili deformiteti i

prelomi. Dijagnoza endokrinopatije postavlja se na osnovu kliničke slike i biohemijske potvrde, a leči u zavisnosti od vrste [1].

U radu je prikazan slučaj pacijentkinje u petoj deceniji života kod koje su otkrivene osteolitične promene na rebrima pri zdravstvenom pregledu za dobijanje lekarskog uverenja, a potom su iz lične anamneze dobijeni podaci koji su ukazivali na postojanje trijade karakteristične za MAS, u ovom slučaju ranije lečeni autonomni hipertiroidizam, kožne pigmentacije kao „bela kafa” i polioštotske litične promene, manifestovane kao asimetrija lica i ponavljani bolovi grudnog koša, ali bez preloma. Pacijenti sa ovim sindromom zahtevaju doživotno praćenje, posebno endokrinog i koštanog statusa.

LITERATURA

1. Chapurlat RD, Orcel P. Fibrous dysplasia of bone and McCune-Albright syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008; 22: 55-69.
2. Albright F, Butler AM, Hampton AO, Smith PH. Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation and endocrine dysfunction with precocious puberty in females. Report of five cases. *N Engl J Med.* 1937; 216: 727-46.
3. Bhansali A, Sharma BS, Sreenivasulu P, Singh P, Vashisth RK, Dash RJ. Acromegaly with fibrous dysplasia: McCune-Albright Syndrome. *Clinical studies in cases and brief review of literature.* *Endocr J.* 2003; 50: 793-9.
4. Völkl TM, Dörr HG. McCune-Albright syndrome: clinical picture and natural history in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19 Suppl 2: 551-9.
5. Bhadada SK, Bhansali A, Das S, Singh R, Sen R, Agarwal A, Mittal BR, Nahar U, Dutta P, Khandelwal N. Fibrous dysplasia & McCune-Albright syndrome: An experience from a tertiary care centre in north India. *Indian J Med Res* 2011; 133 (5): 504-509.
6. Shetty S, RT, Shanthly N, Paul TV. Toxic Thyroid Adenoma in McCune-Albright Syndrome. *J Clin Diagn Res* 2014; 8 (2): 281-282.