

УДК 616.69-007.11+618.17-007.11

DOI: 10.22141/2224-0721.15.1.2019.158696

Сорокман Т.В., Макарова О.В., Попелюк Н.О.

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

## Синдром Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева (огляд літератури та клінічний випадок)

For cite: *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2019;15(1):55-62. doi: 10.22141/2224-0721.15.1.2019.158696

**Резюме.** У статті наведені результати огляду літератури щодо синдрому Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева й описаний клінічний випадок даного синдрому. Синдром Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева (МОБ) — генетично зумовлене захворювання, що характеризується тріадою симптомів: наявністю специфічних плям кольору кави з молоком, фіброзною дисплазією кісток і різноманітними ендокринопатіями, найчастішою з яких є передчасний статевий розвиток. Частота зустрічальності захворювання у світі перебуває в межах від 1 випадку на 100 тисяч до 1 випадку на мільйон у загальній популяції. Синдром Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева викликається мутацією в гені, відомому як *GNAS1*. Даний ген кодує альфа-субодиницю гуанідинтрифосфатзв'язуючого білка (G-білка), що стимулює утворення циклічного аденозинмонофосфату. Мутантний білок постійно активує аденілатциклазу, що призводить до мимовільного «включення» секреції гормонів. *GNAS1* знаходиться на довгому плечі 20-ї хромосоми. Дана клітинна мутація відбувається на ранніх стадіях ембріогенезу. Описаний клінічний випадок викликає безперечний інтерес із точки зору дещо запізнілої діагностики синдрому, хоча патологічні переломи є класичними ознаками хвороби. Успіх лікування цього захворювання безпосередньо залежить від ранньої діагностики та своєчасного направлення дитини до відповідної ендокринологічної установи.

**Ключові слова:** синдром Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева; етіологія; клініка; огляд

### Вступ

Синдром Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева (МОБ, МКХ-10: Q78.1. — поліостозна фіброзна дисплазія; OMIM 174800: фіброзна дисплазія, fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome, FD/MAS) — рідкісне спорадичне захворювання, що характеризується дисплазією фіброзної кістки, плямами на шкірі і мінливими гіперфункціональними ендокринопатіями. Це панетнічне захворювання, передбачувана частота якого перебуває в межах від 1 : 100 000 до 1 : 1000 [1]. До цього захворювання схильні обидві статі, проте в дівчаток воно трапляється удвічі частіше, ніж у хлопчиків. Деякі автори дотримуються думки, що від синдрому страждають тільки дівчатка. Це може бути пояснено тим, що один із найбільш характерних симптомів захворювання — передчасне статеве дозрівання — у дівчаток відзначається в 9 разів частіше, ніж у хлопчиків. Інші прояви синдрому в представників обох статей трапляються приблизно з однаковою частотою [2].

### Історія відкриття синдрому

Уперше в 1928 році російський хірург В.Р. Брайцев описав симптомокомплекс під назвою «фіброзні пухлини» (автор використав термін *osteodystrophia fibrosa localisata cystica*) [3]. У 1936 р. Донован Джордж МакКьюн (*Donovan George McCune*) опублікував статтю з описом дівчинки, у якої периферичний передчасний статевий розвиток поєднувався з наявністю вогнищ гіперпігментації, фіброзно-кістозними змінами кісткової тканини і гіпертиреозом [4]. Спочатку автор припускав, що причина захворювання — нейрофіброматоз, але вже через рік він опублікував ще один подібний випадок з описом випадків інших авторів, які виявили 9 пацієнтів із тією ж тріадою ознак у вигляді гіперпігментації, пошкодження кісткової тканини за типом фіброзно-кістозних вогнищ і передчасного статевого розвитку і 5 пацієнтів із двома ознаками з трьох [5]. Одночасно в тому ж році американський ендокринолог Фуллер Олб-

райт (*Albright Fuller*) із колегами опублікував опис п'яти власних спостережень пацієнтів із тріадою ознак і також навів опис раніше опублікованих подібних випадків [6]. Докладний аналіз всіх відомих на той момент випадків дозволив Олбрайту висунути припущення про існування окремого захворювання, зумовленого дефектами ембріонального розвитку, і виділити його провідні ознаки, що лягли в основу критеріїв діагностики: плями кольору кави з молоком, периферичний передчасний статевий розвиток і характерне специфічне ураження кісткової тканини, названої Олбрайтом спочатку *osteitis fibrosa disseminata*. У 1938 році Ліхтенштейн запропонував термін «фіброзна дисплазія», що використовується і сьогодні. Взагалі на початку синдрому мав назву «поліосальна фіброзна дисплазія», як це було запропоновано Олбрайтом у 1947 р. [7], за провідним клінічним проявом хвороби, потім назва трансформувалася, і все частіше став використовуватися термін «синдром Олбрайта». Це призвело до того, що в 50–60-х роках ХХ століття ім'ям Олбрайта називалися обидва відкриті їм захворювання — хвороба Олбрайта (псевдогіпопаратиреоз) і синдром Олбрайта у випадках поєднання плям гіперпігментації, поліосальної фіброзної дисплазії і передчасного статевого розвитку. У 1962 році в статті з черговим описом клінічного випадку тріади авторами був використаний термін «синдром Мак-Кьюна — Олбрайта» (*McCune-Albright syndrome — MAS*), і згодом хвороба стала називатися за прізвищами обох авторів [8], а в російській традиції назва захворювання включає прізвища трьох авторів — «синдром Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева» — МОБ.

## Етіологія і патогенез синдрому МОБ

Причина захворювання довгий час залишалася невідомою, хоча припущення про дефект ембріонального розвитку було висловлено ще Ф. Олбрайтом [7]. Істотний внесок у розуміння етіології і патогенезу захворювання зробив німецький дитячий дерматолог Рудольф Хаплл, який виявив у 1986 році мозаїчний характер синдрому. Спостереження дозволили йому зробити висновок про наявність двох клітинних популяцій, що формуються в періоді раннього ембріогенезу внаслідок постзиготної мутації «летального» гена, коли виживання плода можливе тільки в разі поєднання мутантних клітин із клітинами, вільними від мутацій. Це пояснювало поліморфізм проявів, варіабельність локалізації вогнищ фіброзної дисплазії і відсутність спадкових форм. Того ж року зроблено висновок, що в основі захворювання лежить загальний дефект внутрішньоклітинної регуляції синтезу циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ). Відкриття ролі *Gsa* у внутрішньоклітинній передачі сигналу й ідентифікація активуючих мутацій у гені *GNAS* у 8-му і 9-му екзонах у пацієнтів з об'ємними утвореннями гіпофіза і щитоподібної залози дозволили L.S Weinstein [9] припустити, що «летальним» геном, відповідальним за розвиток

захворювання, є ген *GNAS*, що кодує *Gαs* [10]. Синдром МОБ викликається соматично активуючими мутаціями в *GNAS*, розташованому на плечі q хромосоми 20 у положенні 13.2 (20q13.2). *GNAS* локус є комплексом, що використовує декілька промоторів для отримання різних генних продуктів, у тому числі альфа-субодиниці G секс-стимулюючого білка (*Gαs*), що частково складається з внутрішнього GTPase-домену, що пов'язує гуаніновий нуклеотид і взаємодіє зі специфічними рецепторами й ефекторами. Власна GTPase-активність *Gαs* інактивує передачу сигналів рецептора шляхом гідролізу пов'язаного GTP до GDP. Молекулярний дефект і фенотип при синдромі МОБ подані на рис. 1 [1].

При синдромі МОБ альфа-субодиниця мутує таким чином, щоб викликати конститутивну активацію аденілатциклази і продукувати високі рівні внутрішньоклітинного цАМФ. Це призводить до посилення секреції меланіну, естрадіолу (E2), тестостерону (T) [1].

Подальші молекулярно-генетичні дослідження підтвердили ці результати, довівши роль соматичних мутацій у восьмому екзоні гена *GNAS* R201H або R201C у розвитку синдрому МОБ і можливість формування інших фенотипів при тій же мутації. Мутації R201 і Q227 у гені *GNAS* порушують функцію *Gαs* настільки значимо, що плід здатний вижити лише в разі появи цих мутацій постзиготно [11–13].

При синдромі МОБ спостерігається ураження органів, що походять із різних зародкових листків: епідерміс шкіри, кістки черепа, гіпофіз (ектодерма), кістки осового і додаткового скелета, гонади, надниркові залози (мезодерма), щитоподібна залоза (ендодерма). Чим раніше виникла мутація, тим більше органів буде уражено. Звідси варіабельність клінічних ознак від легкого синдрому МОБ із мінімумом проявів до тяжких мультикомпонентних форм. Описувана клітинна мутація відбувається на ранніх стадіях ембріогенезу, в перші 10 тижнів вагітності [14]. В цьому випадку мутація локалізується не в усіх клітинах організму, а тільки в окремих клонах мутантної клітини (ця закономірність відома як генетичний мозаїцизм). Отже, чим раніше в процесі ембріонального розвитку відбувається мутація, тим більша кількість клітин матиме структурний дефект, що зумовлює різноманітність клінічних проявів захворювання [15]. Синдром МОБ виникає спорадично, і немає підтверджених випадків вертикальної передачі. Це призвело до недоведеної, але загальноприйнятої моделі патогенезу синдрому МОБ, де постзиготичні мутації *GNAS*, набуті на початку ембріогенезу, призводять до стану соматичної мозаїки. Відповідно до цієї моделі відсутність вертикальної передачі приблизно відображає ранню летальність у мутаціях зародкової лінії.

## Основні клінічні симптоми

Фенотип синдрому МОБ визначається поєднанням факторів, включаючи точку розвитку, в якій відбувається мутація, місця, в які мігрують кліти-

ни-мутанти, і специфічні ефекти конститутивних Gsα в уражених тканинах. У випадках, коли залучені тканини, що розвиваються з усіх трьох зародкових шарів (ектодерма, мезодерма й ендодерма), можна припустити, що мутація виникла в одній плюрипотентній клітині до розвитку зародкових шарів.

Головні компоненти синдрому МОБ: фіброзна остеодисплазія; світло-коричнева плямиста пігментація шкіри; передчасний статевий розвиток.

**Кістковий симптом.** Мозаїцизм проявляється в клінічних особливостях фіброзної дисплазії кісток, у тому числі у вигляді ураження окремих кісток або майже всього скелета [16, 17]. Фіброзні кістки знаходяться, як правило, в довгих трубчастих кістках. Формування великих фіброзних вогнищ призводить до витончення коркового шару, деформації, вкорочення кістки, схильності до спонтанних переломів, особливо часто в проксимальному відділі стегнової кістки, що може перерости в класичну деформацію кульшового суглоба за типом «овеча вовна». Виникають численні вогнища остеопорозу з ділянками остеосклерозу і гіперостозу (особливо в кістках черепа) [18]. Це зумовлює численні переломи з псевдоартрозами, деформації кісткових отворів, що викликає неврологічну симптоматику, біль. Деформація черепа і лицевого скелета може бути значною і супроводжуватися зниженням зору та слуху. Ураження кісток звичайно асиметричне і може бути єдиним симптомом захворювання [19, 20].

Кісткове дозрівання прискорене, але, як правило, стрімкого закриття зон росту не відбувається. Фіброзна дисплазія характеризується складними

сайт-специфічними гістологічними змінами, які діляться на три категорії. При класичній формі фіброзна строма від низької до помірно-клітинної форми оточує нерегулярні криволінійні трабекули з плетеної кістки, розташовані у вигляді переривчастого рисунка, зазвичай званого «китайським рисунком листа» [21, 22]. Гістологічно склеротичний тип (пестюїдний) асоціюється з кістками черепа і характеризується щільною склеротичною губчастою кісткою зі складними системами ліній. Склеротичний (гіперцелюлярний) тип асоціюється з гнатичними кістками й основою черепа та містить переривчасті кісткові трабекули, розподілені в упорядкованому, часто паралельному порядку. На всіх ділянках ледь помітні рецидивні ознаки, як правило, допомагають відрізнити фіброзну дисплазію від інших фіброзних уражень, включаючи зіркоподібні остеобласти, волокна Шарпи і надлишок остеїду, що свідчить про недостатню мінералізацію. При цьому фіброзно-кісткова тканина, як правило, позбавлена гематопоетичних функцій кісткового мозку [23, 24].

**Шкірний симптом.** Відразу після народження виникають світло-коричневі плями (кава з молоком — café-au-lait) неправильної форми за типом географічної карти або у вигляді «берега Майна» на відміну від плям із рівними краями за типом «берега Каліфорнії» при нейрофіброматозі [25]. Зазвичай плями великих розмірів та частіше розташовуються і більш виражені на стороні ураження, особливо часто — на задній поверхні шиї, спині, стегнах, у поперековій ділянці.

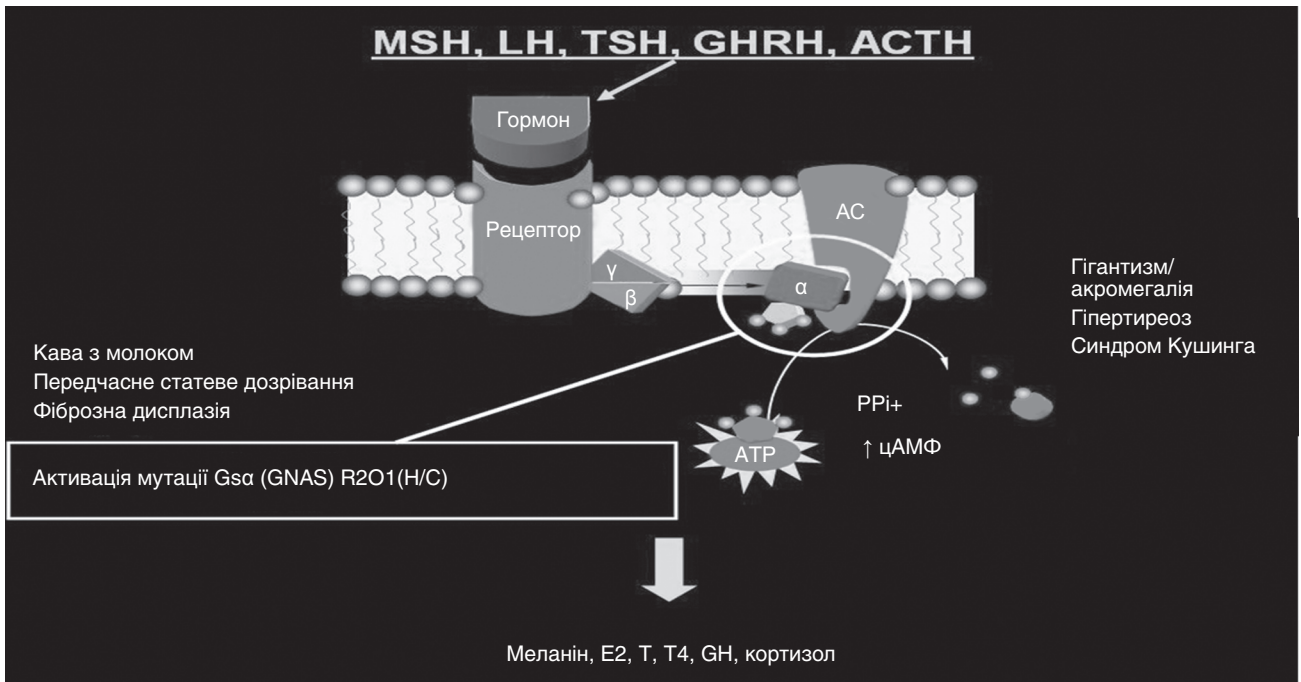


Рисунок 1. Молекулярний дефект і фенотип при синдромі МакКьюна — Олбрайта — Брайцева [1]

Примітки: гормони: MSH — меланоцитостимулюючий гормон, LH — лютеїнізуючий гормон, TSH — тиреотропний гормон, GHRH — гормон, стимулюючий гормон росту, ACTH — адренкортикотропний гормон; всі сигнали через білок G (альфа-, бета-, гамма-субодиниці).



## Ендокринна патологія

У дівчаток розвиваються ознаки раннього статевого дозрівання (менструації і вторинні статеві ознаки часто виникають у віці 7 років). Періодичні кісти яєчників призводять до епізодичної секреції естрогену і переривчастих вагінальних кровотеч, що в кінцевому підсумку може призвести до збільшення кісткового віку і зниження зросту [26–33]. Передчасний статевий розвиток при синдромі МОБ починається пізніше і перебігає повільніше, ніж при інших формах передчасного статевого розвитку. Як правило, першим проявом є маткові кровотечі. Вони виникають задовго до настання телархеї та адренархеї [34, 35]. У хлопчиків статевий розвиток нормальний, у них можуть бути явища гіпергеніталізму або атрофії статевих залоз [36].

У пацієнтів можуть також виявлятися інші ендокринопатії: гіпертиреоз, гіперпаратиреоз, гіперпролактинемія, гіперсоматотропізм, синдром Кушинга. Аномалії щитоподібної залози виникають приблизно у 2/3 пацієнтів, половина з яких пов'язана з вираженим гіпертиреозом [37]. Надлишок гормону росту трапляється рідше, вражаючи 15–20 % пацієнтів [25]. Характерна гіперпродукція фактора росту фібробластів 23 (FGF23) клітинами фіброзної дисплазії, що може призвести до вираженої гіпофосфатемії і рахіту/остеомалачії [38]. Гіперкортицизм — це найрідкісніша ендокринопатія, що пов'язана з синдромом МОБ і виникає виключно в неонатальному періоді через гіперсекрецію кортизолу наднирковими залозами плода [39].

## Вікові зміни при синдромі МОБ

Ураження при синдромі МОБ характеризуються віковими гістологічними, рентгенографічними і клінічними змінами. Спостерігалися зниження кількості мутованих BMSC, високий рівень апоптозу в зразках фіброзної дисплазії, менша кількість гістологічних ознак, характерних для хвороби, і в деяких випадках — демонстрація нормальної гістології кісткового мозку, що супроводжується відновленням кровотворення в осіб старшого віку [40]. Це наводить на думку про те, що мутовані скелетні стовбурові клітини в популяції BMSC не здатні до самовідновлення і в кінцевому підсумку поглинаються апоптозом, тоді як співіснуючі нормальні скелетні стовбурові клітини виживають і дозволяють формувати нормальні структури кісткового мозку. У маленьких дітей (< 2 років) часто виявляють гетерогенні ураження на рентгенограмах, які не мають ділянок типу класичного «матового скла». У більш пізньому дитинстві вогнища ураження зазвичай розвивають однорідну рентгенографічну щільність «матового скла», а з віком вони здаються більш щільними і більш склеротичними [41].

Ендокринопатії зазвичай розвиваються в дитинстві або ранньому дитинстві і зберігаються в дорослому житті. Винятки включають неонатальний гіперкортицизм, що може піддаватися спонтанному видужанню після інволюції надниркових залоз пло-

да. FGF23-опосередкована гіпофосфатемія може рости і слабшати разом з активністю захворювання.

Оцінка ендокринопатій є важливим компонентом ведення при синдромі МОБ, оскільки ендокринна дисфункція може посилити захворювання скелета. Зокрема, надлишок гормону росту призводить до макроцефалії і збільшення ризику втрати зору. Гіпофосфатемія пов'язана з підвищеним ризиком переломів і болю в кістках [42–48].

Активуючі мутації GNAS при синдромі МОБ вважаються слабкими онкогенами і можуть вказувати на невеликий підвищений ризик злоякісної трансформації в уражених тканинах. Рак, про який повідомляють у зв'язку із синдромом МОБ, вражає кістку, щитоподібну залозу, молочну залозу і яєчко [49, 50]. Прогресування кісткової патології може призвести до тяжкої інвалідизації. Існують відомості про стабілізацію процесу після завершення статевого дозрівання. У зв'язку з цим застосування спеціальної антигонадотропної терапії при цьому захворюванні недоцільне.

## Діагностика

Діагноз установлюють на підставі наявності плям кольору кави з молоком, патології кісткової тканини, передчасного статевого розвитку, гіпертиреозу, аномалії надниркових залоз, акромегалії. При лабораторних дослідженнях виявляють підвищення рівня гормонів щитоподібної залози, прищитоподібних та надниркових залоз, а також гормону росту і пролактину. При рентгенологічному дослідженні виявляють фіброзну дисплазію, що уражає декілька кісток. Рентгенологічна картина фіброзної остеодисплазії дуже різноманітна: вогнища розрідження або просвітлення кісткової тканини різних розмірів і форм. Патологічна тканина може розташовуватися у вигляді окремих вогнищ, але можливе й дифузне ураження. При МРТ може виявлятися аденома гіпофіза. При генетичному тестуванні виявляють ген GNAS1.

## Клінічний випадок

Дівчинка віком 2 роки 6 місяців перебувала в хірургічному відділенні з діагнозом: закритий через-виростковий перелом лівої плечової кістки зі зміщенням. Перелом отримала в результаті падіння на вулиці на розігнуту в ліктьовому суглобі руку. Під час огляду виявлено значний набряк, деформацію лівого ліктьового суглоба, різке обмеження рухів та больовий синдром. Пальці кисті були теплими, рухливими, чутливими, неврологічної симптоматики не встановлено. Налагоджено скелетне витягнення через лівий ліктьовий виросток. На четверту добу після госпіталізації відзначалося збереження зміщення відламків. Виконано хірургічне втручання: остеосинтез лівої плечової кістки (рис. 2). Загоєння первинне, іммобілізація кінцівки гіпсовою пов'язкою відбувалась протягом одного місяця. На контрольному огляді через 1 місяць згинання в ліктьовому суглобі становило 70°, розгинання — 170°. Через 2 місяці в дитини відмічався перелом нижньої

третини променевої кістки без зміщення, іммобілізація кінцівки гіпсовою пов'язкою відбулась протягом одного місяця. Ретельний огляд пацієнтки виявив ізольоване телархе, наявність плям кольору кави з молоком у ділянці скроні параорбітально зліва, на грудях із переходом на спину та ліве плече і передпліччя, з нерівними контурами.

З анамнезу: дитина від першої вагітності. Матері на момент народження дитини було 35 років, батькові — 36 років, хронічних захворювань не мають. Вагітність, зі слів матері, перебігала без особливостей. Маса тіла при народженні становила 2750 г, зріст — 48 см, оцінка за шкалою Апгар — 6/8 балів. На грудному вигодовуванні дитина перебувала до одного року. Мама виявила невеликі пігментовані плями кавового кольору на спині і грудях у віці трьох місяців. У міру зростання дитини плями стали збільшуватися в розмірі, виникали нові плями в скроневій ділянці та зовні на правому плечі і передпліччі (рис. 2 [51]).

В 1 рік 6 місяців одноразово на підгузку були мізерні кров'яні виділення. Зверталася за місцем проживання до педіатра щодо пігментованих плям, рекомендовано спостереження. У відділенні дівчинка проконсультована дерматологом, дитячим гінекологом, дитячим ендокринологом та генетиком. Призначені додаткові обстеження. Результати: антропометричні показники: зріст — 103,3 см (SDS росту +2,38, що відповідає високорослості), маса — 17,8 кг. Гінекологічний огляд: AX0 MA1 P<sub>60</sub> Me19 міс. Виділення слизові, світлі, мізерні. Зовнішні статеві органи сформовані правильно, клітор не збільшений. Нупен естрогенізований помірно, не гіперемований. Дворучне дослідження: матка розташовується серединно, трохи більша від норми. Придатки з обох сторін не визначаються, пальпаторно ділянка їх локалізації безболісна.

Загальний аналіз крові, сечі без патологічних змін. Гормони крові: фолікулостимулюючий гормон — 0,60 МОД/мл, лютеїнізуючий гормон — 0,20 МОД/мл, естрадіол — 300 пмоль/л, тестостерон — 0,55 нмоль/л,



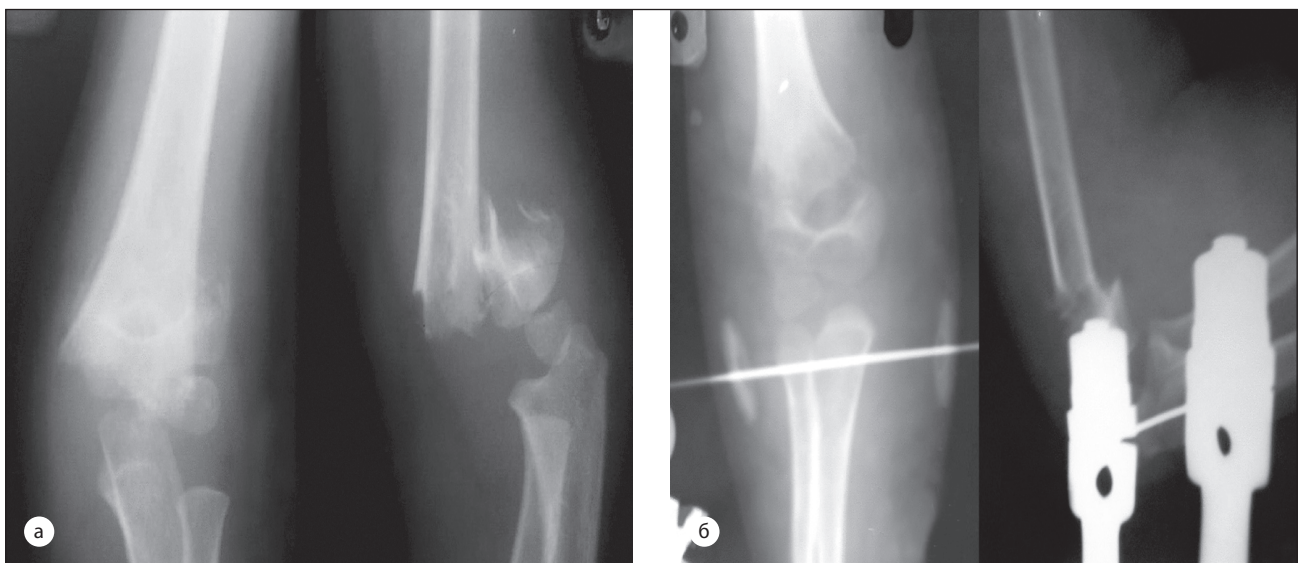
**Рисунок 2. Плями світло-коричневого кольору (кава з молоком — *café-au-lait*) неправильної форми**

ДГЕА-С — 0,2 мкмоль/л, тиреотропний гормон — 0,5 мМО/л (відзначалося збільшення естрогенів, що є не фізіологічним для даного віку).

При ультразвуковій діагностиці органів малого таза матка розташовується серединно у вигляді тяжа розміром 28 × 7 × 14 мм, М-ехо нечітке, лінійне. Яєчники розташовані низько з боків від матки: правий розміром 16 × 10 мм із фолікулами 2–3 мм, лівий — 14 × 9 мм із фолікулами 2–3 мм.

Рентгенографія кісток рук: виявлена перебудова кісткової тканини в основних і середніх фалангах 2–5-го пальців лівої кисті і меншою мірою — в середніх фалангах 2–5-го пальців правої кисті. Кістковий вік відповідає 3,0–3,5 року, точки окостеніння напівмісячних кісток. Виявлена перебудова структури лівої стегнової кістки за типом фіброзної дисплазії з періостальними нашаруваннями, вогнищевими просвітленнями й елементами остеосклерозу; зазначені зміни виявлялися в дистальній третині вертлюжної западини.

Остеогаммасцинтиграфія — асиметричне накопичення радіофармпрепарату (РФП) у кістках скелета, у ділянці скупчення лівої виличної кістки,



**Рисунок 3. Рентгенограма плечової кістки хворої дівчинки: а) після травми; б) після операції**

лівій половині верхньої і нижньої щелепи, правій великоомілкової кістці, лівій плечовій (незалежні вогнища у верхній і нижній третинах) і правій плечовій (дистальний метафіз) кістках, у куті правої лопатки, у груднині і ребрах. Різко виражена затримка РФП у збиральній системі правої нирки.

Проведена проба з триптореліном — підтверджено гонадотропіннезалежний передчасний статевий розвиток.

Виставлений діагноз: синдром Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева, передчасний статевий розвиток периферичного генезу, ізосексуальний тип.

Призначено генетичну ДНК-діагностику. Дитина переведена в ендокринологічне відділення.

## Висновки

Передчасний статевий розвиток при синдромі МОБ частіше виявляється після першого року життя і характеризується матковою кровотечею і збільшенням грудних залоз (телархе). Адренархе (лобкове й аксілярне оволосіння) не характерне. Основними клінічними ознаками передчасного статевого розвитку в нашому клінічному випадку були збільшення грудних залоз і кров'янисті виділення зі статевих шляхів. Важливо зазначити, що естрогенізація при цьому захворюванні не призводить до настання менархе; властиві швидше менструальноподібні кровотечі, зумовлені різкими коливаннями рівня естрогенів, проте циклічність процесу зазвичай не відзначається. Кістковий вік є важливим критерієм в оцінці хворих із передчасним статевим розвитком. Високий рівень статевих гормонів при тривалому їх впливі значно прискорює прогресування кісткового віку. Кількість плям гіперпігментації корелювала зі ступенем фіброзно-кістозного ураження кісток скелета. Патологічні переломи є класичними ознаками хвороби. Успіх лікування даного захворювання безпосередньо залежить від ранньої діагностики та своєчасного направлення дитини до відповідної ендокринологічної установи. Своєчасна діагностика і лікування сприяють регресу вторинних статевих ознак, запобіганню інвалідизації за рахунок остеодисплазії, і надалі стає можливою реалізація репродуктивної функції.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## References

1. Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2008 May 19;3:12. doi: 10.1186/1750-1172-3-12.
2. Happle R. The McCune – Albright syndrome: a lethal gene surviving by mosaicism. *Clin Genet*. 1986 Apr;29(4):321-4.
3. Braitsev BR. *Osteodystrophia fibrosa localisata. Vestnik hirurgii i pogranychnykh oblastey*. 1928;1:301-315. (in Russian).
4. McCune DJ, Bruch H. *Osteodystrophia fibrosa: Report of a case in which the condition was combined with precocious puberty, pathologic pigmentation of the skin and hyperthyroidism, with a review of the literature*. *Am J Dis Child*. 1937;54(40):806-848.
5. McCune DJ, Bruch H. *Osteodystrophia Fibrosa*. *Am J Dis Child*. 1937;54(40):806-848.
6. 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. *N Engl J Med*. 1937;216(17):727-746. doi: 10.1056/nejm193704292161701.
7. Albright F. Polyostotic fibrous dysplasia; a defense of the entity *J Clin Endocrinol Metab*. 1947 May;7(5):307-24. doi: 10.1210/jcem-7-5-307.
8. Beas F. Urinary C-19 steroids in a girl with the McCune – Albright syndrome. *Helv Paediatr Acta*. 1962;17:359-66.
9. Weinstein LS. Other skeletal diseases resulting from G protein defects – fibrous dysplasia and McCune Albright syndrome. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, editors. *Principles of Bone Biology*. San Diego: Academic Press; 1996. 877-887 pp.
10. Landis CA. GTPase inhibiting mutations activate the alpha chain of Gs and stimulate denlyl cyclase in human pituitary tumours. *Nature*. 1989 Aug 31;340(6236):692-6. doi: 10.1038/340692a0.
11. Khan SK, Yadav PS, Elliott G, Hu DZ, Xu R, Yang Y. Induced GnasR201H expression from the endogenous Gnas locus causes fibrous dysplasia by up-regulating Wnt/β-catenin signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Jan 16;115(3):E418-E427. doi: 10.1073/pnas.1714313114.
12. Tobar-Rubin R, Sultan D, Janevska D, et al. Intragenic suppression of a constitutively active allele of Gsa associated with McCune-Albright syndrome. *J Mol Endocrinol*. 2013 Feb 26;50(2):193-201. doi: 10.1530/JME-12-0087.
13. de Sanctis L, Galliano I, Montanari P, Matarazzo P, Tesaric D, Bergallo M. Combining Real-Time COL2A1- and MAMA-PCR TaqMan Techniques to Detect and Quantify R201 GNAS Mutations in the McCune – Albright Syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2017;87(5):342-349. doi: 10.1159/000463384.
14. Collins MT, Singer FR, Eugster E. McCune-Albright syndrome and the extraskeletal manifestations of fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2012 May 24;7 Suppl 1:S4. doi: 10.1186/1750-1172-7-S1-S4.
15. Cutler CM, Lee JS, Butman JA, et al. Long-term outcome of optic nerve encasement and optic nerve decompression in patients with fibrous dysplasia: risk factors for blindness and safety of observation. *Neurosurgery*. 2006 Nov;59(5):1011-7; discussion 1017-8. doi: 10.1227/01.NEU.0000254440.02736.E3.
16. Kushchayeva YS, Kushchayev SV, Glushko TY, et al. Fibrous dysplasia for radiologists: beyond ground glass bone matrix. *Insights Imaging*. 2018 Dec;9(6):1035-1056. doi: 10.1007/s13244-018-0666-6.
17. Plaksina MI, Vitebskaya AV. Variability of Symptoms in McCune – Albright – Braitsev Syndrome. *Doctor.ru*. 2016;(123):57-62. (in Russian).
18. Özşen M, Yalçinkaya Ü, Bilgen MS, Yazici Z. Fibrous Dysplasia: Clinicopathologic Presentation of 36 Cases. *Turk Patoloji Derg*. 2018;34(3):234-241. doi: 10.5146/tj-



path.2018.01428.

19. Fang X, Liu H, Lang Y, Xiong Y, Duan H. Fibrous dysplasia of bone: Surgical management options and outcomes of 22 cases. *Mol Clin Oncol*. 2018;9(1):98-103. doi: 10.3892/mco.2018.1636.
20. Collins MT, Singer FR, Eugster E. McCune-Albright syndrome and the extraskeletal manifestations of fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2012 May 24;7 Suppl 1:S4. doi: 10.1186/1750-1172-7-S1-S4.
21. Utriainen P, Valta H, Björnsdóttir S, Mäkitie O, Hore-muzova E. Polyostotic Fibrous Dysplasia With and Without McCune – Albright Syndrome-Clinical Features in a Nordic Pediatric Cohort. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Mar 15;9:96. doi: 10.3389/fendo.2018.00096.
22. Pereira TDSF, Gomes CC, Brennan PA, Fonseca FP, Gomez RS. Fibrous dysplasia of the jaws: Integrating molecular pathogenesis with clinical, radiological, and histopathological features. *J Oral Pathol Med*. 2019;48(1):3-9. doi: 10.1111/jop.12797.
23. Robinson C, Boyce AM, Estrada A, et al. Bone marrow failure and extramedullary hematopoiesis in McCune – Albright syndrome. *Osteoporos Int*. 2018;29(1):237-241. doi: 10.1007/s00198-017-4217-7.
24. Mahdi AJ, Connor P, Thakur I. McCune-Albright syndrome-associated bone marrow failure and extramedullary haematopoiesis secondary to fibrous dysplasia. *Br J Haematol*. 2017;178(2):179. doi: 10.1111/bjh.14690.
25. Halioui-Louhaichi S, Dridi Y, Azzabi O, et al. Recovery of Cushing syndrome revealing McCune-Albright syndrome. *Arch Pediatr*. 2016;23(1):61-65. doi: 10.1016/j.arcped.2015.09.018.
26. Hou JW. McCune-Albright Syndrome: Diagnosis and clinical course in eleven patients. *Pediatr Neonatol*. 2018;59(4):418-420. doi: 10.1016/j.pedneo.2017.11.005.
27. Lecumberri B, Pozo-Kreilinger JJ, Esteban I, et al. Head and neck manifestations of an undiagnosed McCune – Albright syndrome: clinicopathological description and literature review. *Virchows Arch*. 2018;473(5):645-648. doi: 10.1007/s00428-018-2396-z.
28. Carney JA, Young WF, Stratakis CA. Primary biphormic adrenocortical disease: cause of hypercortisolism in McCune – Albright syndrome. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(9):1311-1326. doi: 10.1097/pas.0b013e31821ec4ce.
29. Mamkin I, Philibert P, Anhalt H, Ten S, Sultan C. Unusual phenotypical variations in a boy with McCune – Albright syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2010;73(3):215-222. doi: 10.1159/000284365.
30. Makazan NV, Orlova EM, Kareva MA, et al. Cushing's syndrome in early infancy due to McCune – Albright syndrome. *Endocrinology Problems*. 2016;62(3):9-15. doi: 10.14341/probl20166239-15. (in Russian).
31. Medina YN, Rapaport R. Evolving diagnosis of McCune – Albright syndrome: atypical presentation and follow up. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2009;22(4):373-377.
32. Pal R, Dutta P, Mukherjee KK, Bhansali A. Acromegaly with hypophosphataemia: McCune – Albright syndrome. *BMJ Case Rep*. 2017;2017. pii: bcr-2017-221827. doi: 10.1136/bcr-2017-221827.
33. Cho EK, Kim J, Yang A, et al. Clinical and endocrine characteristics and genetic analysis of Korean children with McCune-Albright syndrome: a retrospective cohort study. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1):113. doi: 10.1186/s13023-016-0496-x.
34. Corica D, Aversa T, Pepe G, De Luca F, Wasniewska M. Peculiarities of Precocious Puberty in Boys and Girls With McCune – Albright Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Jun 22;9:337. doi: 10.3389/fendo.2018.00337.
35. Wang X, Yu Q. Management of precocious puberty in girls with McCune – Albright syndrome using letrozole. *Endocr Connect*. 2018;7(12):1424-1431. doi: 10.1530/EC-18-0344.
36. Aversa T, Zirilli G, Corica D, De Luca F, Wasniewska M. Phenotypic testicular abnormalities and pubertal development in boys with McCune – Albright syndrome. *Ital J Pediatr*. 2018;44(1):136. doi: 10.1186/s13052-018-0577-7.
37. Chen QM, Meng J. McCune – Albright syndrome with hyperthyroidism: report of one case and review of literature. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*. 2018 Aug;27(4):445-448.
38. Pina Rivera Y, Rwegerera GM, Sesay S. Short stature and growth hormone deficiency: unexpected manifestations of McCune – Albright syndrome. *BMJ Case Rep*. 2018;2018. pii: bcr-2018-225709. doi: 10.1136/bcr-2018-225709.
39. Yao Y, Liu Y, Wang L, et al. Clinical characteristics and management of growth hormone excess in patients with McCune – Albright syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(3):295-303. doi: 10.1530/EJE-16-0715.
40. Martini M, Klausning A, Heim N, Fischer HP, Sommer A, Reich RH. Fibrous dysplasia imitating malignancy. *J Craniomaxillofac Surg*. 2018;46(8):1313-1319. doi: 10.1016/j.jems.2018.05.019.
41. Berglund JA, Tella SH, Tuthill KF, et al. Scoliosis in Fibrous Dysplasia / McCune – Albright Syndrome: Factors Associated With Curve Progression and Effects of Bisphosphonates. *J Bone Miner Res*. 2018;33(9):1641-1648. doi: 10.1002/jbmr.3446.
42. Robinson C, Collins MT, Boyce AM. Fibrous Dysplasia / McCune – Albright Syndrome: Clinical and Translational Perspectives. *Curr Osteoporos Rep*. 2016;14(5):178-86. doi: 10.1007/s11914-016-0317-0.
43. Wong SC, Zacharin M. Long-term health outcomes of adults with McCune-Albright syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;87(5):627-634. doi: 10.1111/cen.13419.
44. Boyce AM, Turner A, Watts L, et al. Improving patient outcomes in fibrous dysplasia / McCune – Albright syndrome: an international multidisciplinary workshop to inform an international partnership. *Arch Osteoporos*. 2017;12(1):21. doi: 10.1007/s11657-016-0271-6.
45. Agopiantz M, Journeau P, Lebon-Labich B, et al. McCune – Albright syndrome, natural history and multidisciplinary management in a series of 14 pediatric cases. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016;77(1):7-13. doi: 10.1016/j.ando.2016.01.002.
46. Majoor BC, Appelman-Dijkstra NM, van de Sande MA, Kroon HM, Hamdy NA, Dijkstra PD. Fibrous dysplasia: a heterogeneous disease. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2016;160:D304.
47. Boyce AM, Brewer C, DeKlotz TR, et al. Association of Hearing Loss and Otologic Outcomes With Fibrous Dysplasia. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;144(2):102-107. doi: 10.1001/jamaoto.2017.2407.
48. Rotman M, Hamdy NAT, Appelman-Dijkstra NM. Clinical and translational pharmacological aspects of the management of fibrous dysplasia of bone. *Br J Clin Pharmacol*. 2018. doi: 10.1111/bcp.13820.

49. Majoor BC, Boyce AM, Bovée JV, et al. Increased Risk of Breast Cancer at a Young Age in Women with Fibrous Dysplasia. *J Bone Miner Res.* 2018;33(1):84-90. doi: 10.1002/jbmr.3286.

50. Schwarze M, Weber MA, Mechttersheimer G, Lehner B, Renker EK. Mazabraud and McCune – Albright syndromes in association: A case of two very rare orthopaedic tumour enti-

ties. *Orthopade.* 2017;46(9):776-780. doi:10.1007/s00132-017-3399-1.

51. Uwaifo GI, Sarlis NJ, Scheinfeld NS. McCune – Albright Syndrome Clinical Presentation. 2018. Available from: <https://www.medscape.com>.

Отримано 11.01.2019 ■

Сорокман Т.В., Макарова Е.В., Попелюк Н.А.

ВГУЗ України «Буковинський державний медичний університет», г. Черновці, Україна

### Синдром Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева (обзор литературы и клинический случай)

**Резюме.** В статье приведены результаты обзора литературы, касающиеся синдрома Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева, и описан клинический случай данного синдрома. Синдром Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева — это генетически обусловленное заболевание, как правило, характеризующееся триадой симптомов: наличием специфических пятен цвета кофе с молоком, фиброзной дисплазией костей и разнообразными эндокринопатиями, наиболее частой из которых является преждевременное половое развитие. Частота встречаемости заболевания в мире варьирует от 1 случая на 100 тысяч до 1 случая на миллион в общей популяции. Синдром Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева вызывается мутацией в гене, известном как GNAS1. Данный ген кодирует альфа-субъединицу гуанидинтрифосфатсвязывающего белка (G-белка),

стимулирующего образование циклического аденозинмонофосфата. Мутантный белок постоянно активирует аденилатциклазу, что приводит к самопроизвольному «включению» секреции гормонов. GNAS1 находится на длинном плече 20-й хромосомы. Данная клеточная мутация происходит на ранних стадиях эмбриогенеза. Описанный клинический случай представляет несомненный интерес с точки зрения несколько запоздалой диагностики синдрома, хотя патологические переломы являются классическими признаками болезни. Успех лечения данного заболевания напрямую зависит от ранней диагностики и своевременного направления ребенка в соответствующее эндокринологическое учреждение.

**Ключевые слова:** синдром Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева; этиология; клиника; обзор

T.V. Sorokman, O.V. Makarova, N.O. Popeliuk

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

### McCune-Albright-Braytsev syndrome: literature review and clinical case

**Abstract.** The paper presents the results of literature review on McCune-Albright-Braytsev syndrome and describes the clinical case of this syndrome. McCune-Albright-Braytsev syndrome is a genetically determined disease, usually characterized by a triad of symptoms: the presence of specific cafe-au-lait spots, fibrous dysplasia of the bones and various endocrinopathies, the most frequent of which is premature sexual development. The incidence of this disease in the world varies from 1 case per 100,000 to 1 case per million in the general population. McCune-Albright-Braytsev syndrome is caused by a mutation in GNAS1 gene. This gene encodes the alpha subunit of guanosine triphosphate binding protein (G protein), which stimulates the formation of cyclic adenosine monophosphate (cAMP) that, among other

things, regulates the work of many endocrine glands in the body. The mutant protein constantly activates adenylate cyclase, the intracellular level of cAMP increases, which leads to spontaneous "inclusion" of hormone secretion. GNAS1 is on the long shoulder of chromosome 20. This cell mutation occurs in the early stages of embryogenesis. The described clinical case is of unquestionable interest in terms of somewhat delayed diagnosis of the syndrome, although pathological fractures are the classic signs of the disease. The success of the treatment of this disease directly depends on the early diagnosis and timely referral of the child to the appropriate endocrinological institution.

**Keywords:** McCune-Albright-Braytsev syndrome; etiology; clinical presentation; review