

Клинический случай  
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-3-37-40>  
УДК: 616.43-007.1-053.2-02:575.224.23

## Клинический случай синдрома Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева (МОБ)

Ф.В. Валеева<sup>1</sup>, Т.А. Киселева<sup>1</sup>, М.Р. Шайдуллина<sup>1</sup>, Д.Р. Исламова<sup>1</sup>, А.Х. Гумерова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

<sup>2</sup>Детская республиканская клиническая больница министерства здравоохранения республики Татарстан, Казань, Россия

Автор, ответственный за переписку: Татьяна Александровна Киселева, [tattiana@mail.ru](mailto:tattiana@mail.ru).

**Аннотация.** Представлен клинический случай орфанного заболевания — синдрома МОБ с симптомами преждевременного полового развития с рецидивирующими кистами яичников, фиброзной остеодисплазией, характерной гиперпигментацией кожи и поражением проводящей системы сердца. В основе патогенеза лежит мутация в гене GNAS, которая приводит к гиперактивации рецепторов гликопротеиновых гормонов и их повышенной секреции. Существуют генетические тесты, подтверждающие диагноз, однако с учётом высокого процента ложноотрицательных результатов в большинстве случаев заболевание диагностируется по совокупности клинических и лабораторно-инструментальных данных. Принимая во внимание большую вариабельность клинических проявлений и отсутствие общепризнанных алгоритмов по ведению пациентов с данным синдромом, в статье указывается на необходимость тщательного обследования пациентов для выбора дальнейшей тактики ведения. Мультидисциплинарный подход и коллегиальное ведение таких пациентов позволит улучшить диагностику заболевания и предотвратить развитие тяжелых осложнений.

**Ключевые слова:** синдром Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева, фиброзная дисплазия, преждевременное половое развитие.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Валеева Ф.В., Киселева Т.А., Шайдуллина М.Р., Исламова Д.Р., Гумерова А.Х. Клинический случай синдрома Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева (МОБ). *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(3):37-40. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-3-37-40.

## Clinical Case of Mccune-Albright-Braitsev Syndrome (MAS)

F.V. Valeeva<sup>1</sup>, T.A. Kiseleva<sup>1</sup>, M.R. Shaidullina<sup>1</sup>, D.R. Islamova<sup>1</sup>, A.K. Gumerova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia

<sup>2</sup>Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Corresponding author: Tatiana A. Kiseleva, [tattiana@mail.ru](mailto:tattiana@mail.ru)

**Abstract.** The presented clinical case describes orphan disease known as MAS with manifested symptoms of precocious puberty, recurrent ovarian cysts, fibrous dysplasia, café-au-lait skin pigmentation and abnormal cardiac conduction. The pathogenesis is based on the GNAS gene mutation that cause hyperactivation of glycoprotein hormone receptors and hypersecretion. There are genetic tests that confirm the diagnosis, however, given the high percentage of false negative results, in most cases the disease is diagnosed based on a combination of clinical and laboratory-instrumental data. Given the high clinical variability and absence of management algorithms for patient with this syndrome, the article pinpoints the necessity of thorough examination of patients to select further management tactics. Multidisciplinary approach and collegiate case management will improve diagnosis of the disease and prevent the development of severe complications.

**Keywords:** McCune-Albright-Braitsev syndrome, fibrous dysplasia, precocious puberty.

**Financing:** The study did not have sponsorship.

**For citation:** Valeeva F.V., Kiseleva T.A., Shaidullina M.R., Islamova D.R., Gumerova A.K. Clinical Case of Mccune-Albright-Braitsev Syndrome (MAS). *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(3):37-40. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-3-37-40

### Введение

Синдром Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева (МОБ) — это генетически детерминированное заболевание, характеризующееся распространенной фиброзной дисплазией костей, появлением на теле пятен гиперпигментации по типу «кофе с молоком» и различными эндокринопатиями, наиболее частой из которых является преждевременное половое развитие [1].

Это орфанное заболевание, частота встречаемости которого варьируется от 1 случая на 100 тыс. до 1 млн.

Заболевание может возникать у всех детей независимо от половой принадлежности, однако у девочек регистрируется в 2 раза чаще, что связано с более выраженными симптомами преждевременного полового созревания при манифестации данного синдрома.

В основе патогенеза синдрома МОБ лежит мутация в гене GNAS, обеспечивающего синтез специфического белка NESP55, стимулирующего α-субъединицу G-белка (Gas), которая активирует цАМФ. Данная мутация является причиной избыточной сигнализации G-белка (Gas),

что в свою очередь приводит к самопроизвольному повышению внутриклеточного цАМФ, гиперактивации рецепторов гликопротеиновых гормонов, автономной клеточной пролиферации и повышенной секреции гормонов [2].

Установлено, что мутация GNAS развивается до конца 10 недель после оплодотворения, учитывая поражение систем, происходящих из всех 3 зародышевых листков: энтодермы (щитовидная железа, большинство органов желудочно-кишечного тракта), эктодермы (гипоталамо-гипофизарная система, эпидермис, кости черепа,) и мезодермы (половые железы, надпочечники, тазовые кости) [1,2].

Среди разнообразия клинических проявлений синдрома МОБ наиболее часто встречается поражение костей с развитием очагов фиброзной дисплазии. В результате избыточной сигнализации Gas происходит пролиферация мультипотентных мезенхимальных клеток стромы и образование полостей, заполненных фиброзной тканью. Чаще всего в патологический процесс вовлекаются диафизы длинных трубчатых костей (плечевая, бедренная, большеберцовая, малоберцовая), однако не исключается поражение и плоских костей (кости черепа, позвоночника, кости таза) [1,2].

Вторым по частоте клиническим проявлением данного синдрома является появление очагов гиперпигментации цвета «кофе с молоком» с характерными неровными зубчатыми краями. Как правило, пятна обнаруживаются с рождения ребенка, и с возрастом их размер и количество может увеличиваться. Уровень АКТГ и мелано-стимулирующего гормона остается в норме. Появление пигментных пятен в данном случае обусловлено образованием мутантных меланоцитов, которые синтезируют большое количество меланина под действием высокого уровня цАМФ в результате избыточной сигнализации Gas [3].

Среди различных эндокринных нарушений, встречающихся при синдроме МОБ, наиболее распространенным является преждевременное половое развитие (ППР) изосексуального типа, которое может начаться с 6 месяцев до 7 лет, средний возраст появления первых признаков — 3 года [1]. Механизм развития связан с бесконтрольной активацией передатчика Gas, что приводит к избыточной стимуляции рецепторов к ФСГ и ЛГ яичников у девочек, синтезу и секреции эстрогенов. Независимо от гонадотропинов формируется гонадотропин-независимое ППР. В результате гиперактивации рецепторов к ФСГ и ЛГ в яичниках возможно формирование эстрогенпродуцирующих кист, которые могут спонтанно регрессировать [2].

Учитывая высокую вариабельность клинических проявлений данного синдрома, приводим редкий клинический случай с вовлечением в патологический процесс проводящей системы сердца, что требует более тщательного мониторинга при динамическом наблюдении.

#### Описание клинического случая

Пациентка К., 9 лет, была госпитализирована в 2020 г. в отделение детской эндокринологии с жалобами на увеличение молочных желез в анамнезе и периодические кровянистые выделения из половых путей. Ранее с жалобами

на увеличение молочных желез обращалась к гинекологу в 2019 г. Объективное исследование (2019 г.) — половое развитие (Таннер): Ма II Р I Ах I Ме I. На левой ягодице пятно цвета «кофе с молоком».

Лабораторно-инструментальное исследование (2019 г.): Эстрадиол 5,0 пг/мл (6,0–27,0), ЛГ <0,10 мМЕ/мл (<0,1–0,14), ФСГ 0,60 мМЕ/мл (0,5–4,52), Пролактин — мономерный 84,98% (до 60%). Результаты УЗИ ОМТ в пределах возрастной нормы. Согласно рентгенографии кистей, костный возраст соответствует 7 годам (паспортный возраст — 7 лет 2 мес.) Выставлен диагноз «Преждевременное половое развитие (ППР). Синдром Олбрайта-Брайцева? Гиперпролактинемия». Рекомендовано наблюдение в динамике.

При динамическом обследовании установлено, что скорость роста составляет 8,12 см/год, SDS скорости роста — +3,4. На повторной рентгенограмме кистей выявлено опережение костного возраста на 1 год 2 месяца (прогнозируемый рост с учётом костного возраста — 157 см по Bayley-Pinneau), сохраняющийся повышенный уровень пролактина, колебания уровня эстрадиола от 5 до 430,8 пг/мл, допубертатные значения ФСГ и ЛГ, на УЗИ ОМТ — рецидивирующие кисты яичников.

С целью подтверждения гонадотропин-независимого варианта ППР была проведена проба с аналогом гонадотропин-рилизинг гормона (Диферелин). Отсутствие повышения ЛГ более 6 Ед/л на фоне стимуляции подтвердило гонадотропин-независимое ППР, что и характерно для синдрома МОБ.

С целью выявления очагов фиброзной дисплазии проведены остеосцинтиграфия всего тела, рентгенография верхних и нижних конечностей. Остеосцинтиграфия установила признаки очагового поражения нижней трети правой плечевой кости. На рентгенограмме правой плечевой кости структура кости неоднородная с участками уплотнения, на уровне нижней трети с преобладанием остеопороза. На границе средней и нижней трети участок разрежения костной ткани с чёткими склерозированными контурами размером 1×1,7 см. Рентгенография левой кисти в динамике показала, что костный возраст соответствует 9–10 годам (паспортный возраст — 9 лет 5 месяцев). Костная структура III пястной кости правой кисти неоднородная. Пациентка была консультирована травматологом-ортопедом: фиброзная дисплазия на уровне средней трети, нижней трети правой плечевой кости.

С учётом того, что у пациентов с синдромом МОБ высока вероятность развития аденом гипофиза, для исключения патологических образований в гипоталамо-гипофизарной области было проведено МРТ головного мозга с контрастным усилением. Обнаружены МР-признаки неоднородной структуры гипофиза на постконтрастных сериях.

При синдроме МОБ возможно возникновение дефектов в кардиомиоцитах, что может проявляться в виде тахикардии и различных нарушений ритма. С целью исключения поражения проводящей системы сердца проведено ЭКГ (синусовая аритмия, феномен укороченного RQ интервала). На суточном мониторингировании ЭКГ установлена тенденция к тахикардии, эпизоды синусовой аритмии во время сна, одиночная наджелудочковая

экстрасистола. Во время сна зарегистрировано 4 эпизода пауз за счёт СА-блокады с длительностью RR до 1,1 с.

Для исключения эндокринопатий (гипертиреоз с узловым зобом, акромегалия), которые могут являться компонентами синдрома МОБ, было проведено УЗИ щитовидной железы: без патологии, ТТГ, Т4 свободный, Т3 свободный, СТГ, ИФР-1 в пределах нормы.

В биохимическом анализе крови обнаружено повышение уровня щелочной фосфатазы 352 Ед/л (0–240), что может свидетельствовать о процессе костной резорбции.

Для подтверждения диагноза выписки пациентки была направлена на телемедицинскую консультацию в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. На основании предоставленных данных имеет место синдром Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева. С учётом удовлетворительного прогноза по росту, небольшого опережения костного возраста, отсутствия данных о гиперэстрогении и кист яичников на момент осмотра показаний к назначению антиэстрогенной терапии не было. Пациентке было рекомендовано наблюдение в динамике (эндокринолога, гинеколога, невролога, кардиолога, офтальмолога, травматолога-ортопеда), контроль рентгенографии плечевой кости 1 раз в год, контроль ЭКГ, осмотр глазного дна, МРТ гипофиза с контрастным усилением в динамике.

### Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение практически полностью совпадает с клиническими данными, описанными в литературе. Особенностью данного случая является вовлечение в патологический процесс проводящей системы сердца, что, согласно литературным данным, встречается нечасто [4]. Несмотря на относительно благоприятное течение синдрома МОБ у данной пациентки (небольшой размер очагов фиброзной остеодисплазии с их бессимптомным течением, монооссальный характер поражения, отсутствие показаний к антиэстрогенной терапии), поражение кардиомиоцитов ставит её в группу риска по развитию синдрома внезапной сердечной смерти, что нужно учитывать при дальнейшем динамическом наблюдении.

Стоит отметить, что на сегодняшний день в России не существует клинических рекомендаций по диагностике и лечению синдрома МОБ у детей, информация о

проведении масштабных молекулярно-генетических исследований ограничена. Существуют молекулярно-генетические методы, способные идентифицировать активирующую мутацию GNAS, однако в клинической практике они используются редко в связи с высокой частотой ложноотрицательных результатов [5]. Это обусловлено тем, что образцы периферической крови характеризуются низким уровнем мозаицизма, что может приводить к отрицательному результату анализа, несмотря на характерную клиническую картину заболевания. Для повышения чувствительности теста рекомендуется использовать биоптаты поражённых участков тканей, однако их затруднительно получать в повседневной практике врача [6]. В настоящее время диагноз ставится на совокупности клинических данных и лабораторно-инструментальных исследований, которые могут свидетельствовать в пользу синдрома МОБ.

Специфического лечения синдрома МОБ не разработано с учётом полиорганного характера поражения и высокой вариабельности клинических проявлений. При тяжёлом течении фиброзной дисплазии могут использоваться бисфосфонаты, однако эффективность их использования у детей с синдромом МОБ на сегодняшний день не доказана. Для лечения преждевременного полового созревания у девочек возможно назначение ингибиторов ароматазы 3-го поколения (летрозол) или антиэстрогенов (тамоксифен, торемифен, фулвестрант) с целью снижения гиперэстрогении, однако общепринятых схем терапии не разработано [7]. У нашей пациентки при отсутствии признаков гиперэстрогении и кист яичников на момент последнего осмотра удовлетворительный прогноз по росту и незначительное опережение костного возраста, показаний для назначения данных препаратов нет.

### Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует один из вариантов клинических проявлений синдрома МОБ. С учётом полиорганного характера поражения с высокой вариабельностью возможных симптомов такие пациенты требуют широкой осведомлённости врачей различного профиля и междисциплинарного подхода для предотвращения развития тяжёлых осложнений и своевременного начала терапии.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Петров Ю.А., Купина А.Д. Синдром Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева и его влияние на репродуктивное здоровье девочек. *Репродукт. здоровье детей и подростков*. 2019;15(4):96–108.  
Petrov Yu.A., Kupina A.D. McCune-Albright-Braitsev Syndrome and its impact on the reproductive health of girls. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov [Pediatric and Adolescent Reproductive Health]*. 2019;15(4):96–108. (in Russ.)  
<https://doi.org/10.24411/1816-2134-2019-14010>.
2. Плаксина М.И., Витебская А.В. Вариабельность симптомов при синдроме Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева. *Доктор.Ру*. 2016;6(123):57–62.  
Plaksina M.I., Vitebskaya A.V. Variability of Symptoms in McCune-Albright-Braitsev Syndrome. *Doctor.Ru*. 2016;6(123):57–62. (in Russ.)  
eLIBRARY ID: 26488796.
3. Gerqari AB, Gerqari I, Ferizi M, Halimi S, Daka A, et al. McCune Albright Syndrome – a diagnostic and differential diagnostic problem. *Diag Ther Stud*. 2013;2(4):63–68.
4. Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:12.  
<https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-12>
5. Turan S, Bastepe M. GNAS Spectrum of Disorders. *Curr Osteoporos Rep*. 2015;13(3):146–58.  
<https://doi.org/10.1007/s11914-015-0268-x>
6. Boyce AM, Florenzano P, de Castro LF, Collins MT. Fibrous Dysplasia / McCune-Albright Syndrome. 2015 Feb 26 [updated 2019 Jun 27]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A,

editors. *GeneReviews*\* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 25719192.

7. Петеркова В.А., Алимова И.Л., Башнина Е.Б., Безлепкина О.Б., Болотова Н.В., и др. Клинические рекомендации «Преждевременное половое развитие». *Проблемы Эндокринологии*. 2021;67(5):84–103.

#### Информация об авторах

**Фарида Вадутовна Валеева**, д.м.н., проф., заведующая кафедрой эндокринологии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия, val\_farida@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6000-8002>

**Татьяна Александровна Киселева**, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия, tattiana@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8959-093X>

**Мария Рустемовна Шайдуллина**, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия, zizi97@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2783-5759>

**Диана Рамилевна Исламова**, ординатор кафедры эндокринологии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия, radiana2007@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3639-6361>

**Алия Хадиевна Гумерова**, врач-эндокринолог детской республиканской клинической больницы, Казань, Россия, alha13@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9475-6172>

#### Вклад авторов

Ф.В. Валеева — разработка дизайна и обзор публикаций по теме статьи;

Т.А. Киселева — получение и анализ данных, написание текста рукописи;

М.Р. Шайдуллина, А.Х. Гумерова — получение и анализ данных;

Д.Р. Исламова — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

#### Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

*кринологии*. 2021;67(5):84–103.

Peterkova V.A., Alimova I.L., Bashnina E.B., Bezlepkin O.B., Bolotova N.V., et al. Clinical guidelines «Precocious puberty». *Problems of Endocrinology*. 2021;67(5):84–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12821>

#### Information about the authors

**Farida V. Valeeva**, Dr. Sci. (Med.), professor, the Head of the Department of Endocrinology of Kazan State Medical University, Kazan, Russia, val\_farida@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6000-8002>

**Tatiana A. Kiseleva**, Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Department of Endocrinology of Kazan State Medical University, Kazan, Russia, tattiana@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8959-093X>

**Maria R. Shaidullina**, Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Department of Endocrinology of Kazan State Medical University, Kazan, Russia, zizi97@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2783-5759>

**Diana R. Islamova**, clinical resident of the Department of endocrinology of Kazan State Medical University, Kazan, Russia, radiana2007@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3639-6361>

**Aliya K. Gumerova**, endocrinologist of the Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia, alha13@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9475-6172>

#### Authors' contribution:

F.V. Valeeva — design development and review of publications on the topic of the article;

T.A. Kiseleva — obtaining and analyzing data, writing the text of the manuscript;

M.R. Shaidullina, A.K. Gumerova — obtaining and analyzing data;

D.R. Islamova — review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript.

#### Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 23.03.2023

Доработана после рецензирования / *Revised*: 20.08.2023

Принята к публикации / *Accepted*: 22.08.2023