© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.71-02.27-06:616.5-003.829-055.25-036.1

Т. В. Семичева, Е. Б. Коледова, Э. С. Кузнецова, А. Д. Добрачева

КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ СИНДРОМА МАК-КЬЮНА — ОЛБРАЙТА — БРАЙЦЕВА У ДЕВОЧЕК

Детское эндокринологическое отделение (зав.— проф. В. А. Петеркова) Эндокринологического научного центра (дир.— член-корр. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Синдром Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева (МК — О — Б) характеризуется триадой симптомов: фиброзно-кистозной дисплазией костной ткани, пигментацией кожных покровов и эндокринными нарушениями, среди которых наиболее частым является преждевременное половое развитие. Заболевание чаще встречается у девочек. Возможны различные клинические варианты с преобладанием той или иной симптоматики, но типичным маркером синдрома являются характерные пигментные пятна, имеющие светло-кофейную окраску и неправильную асимметричную форму, напоминающую географическую карту. Эти пятна присутствуют с рождения, а также могут распространяться по мере роста ребенка.

Наиболее тяжелым проявлением заболевания является фиброзно-кистозная дисплазия — фокальное замещение кортикального слоя пролиферирующими фибробластами, приводящее к фузиформному утолщению и деформации кости. Чаще поражаются длинные трубчатые кости: берцовая и бедренная. Наличие кист приводит к деформации кости, возникновению патологических переломов с последующим изменением эпифизарных зон роста, искривлением нижележащего края конечности. Наиболее типичной является деформация бедра, имеющая вид «пастушьего посоха». Берцовая кость чаще искривляется по вальгусному типу.

Формирование фиброзных кист возможно в костях лицевого скелета и костях основания черепа. При этом возникают лицевая асимметрия, односторонний экзофтальм, в редких случаях наблюдаются неврологические и психические нарушения (атрофия зрительного нерва, потеря слуха, судороги, задержка психического развития) [10].

Костные нарушения не всегда манифестируют в полном объеме и могут протекать бессимптомно. Отмечено, что частота переломов снижается после завершения пубертатного периода [10].

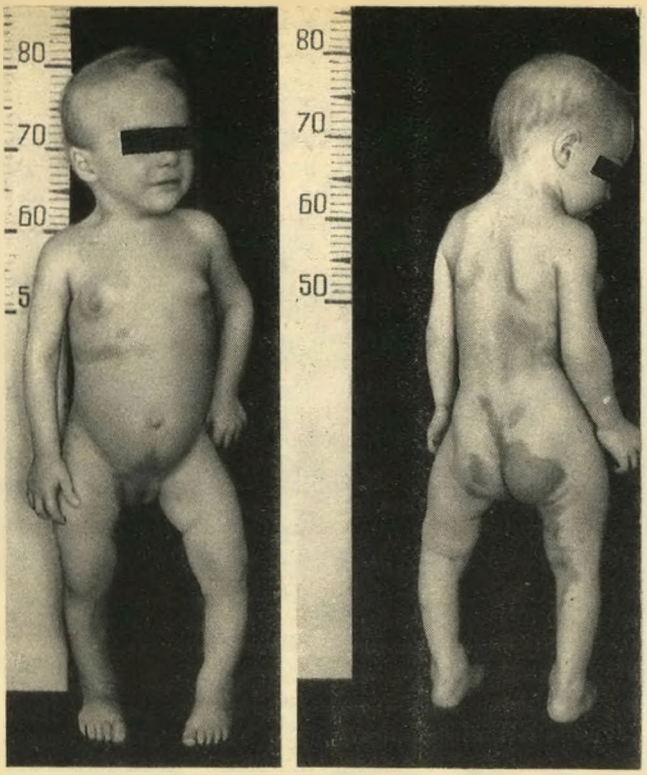
Среди эндокринных нарушений, описанных при данном синдроме, наиболее частым является преждевременное половое развитие, характеризующееся у девочек увеличением молочных желез и менструально-подобными кровянистыми выделениями, имеющими нерегулярный характер. В отличие от истинных форм преждевременного полового развития у девочек с синдромом МК — О — Б не отмечено развития полового оволосения, дифференцировка скелета ускоряется незначительно. Яичники увеличены по сравнению с возрастной нормой и содержат крупные, длительно персистирующие фолликулярные кисты. Уровень гонадотропных гормонов в крови, по данным большинства исследователей, не превышает возрастную норму. Реакция гонадотропных гормонов на введение люлиберина также соответствует допубертатным значениям [9]. Однако имеются сообщения и о повышенной секреции ЛГ и ФСГ при данном заболевании, особенно при длительно существующих симптомах преждевременного полового развития. В подобных случаях предполагается вторичное созревание гипоталамо-гипофизарной системы в результате длительной гиперэстрогенной сенсибилизации гонадотрофов [9].

Имеются сообщения о ряде других эндокринных нарушений, сопровождающих синдром МК — О — Б, среди которых следует отметить акромегалию, гиперпаратиреоз, гипертиреоз, синдром Иценко — Кушинга и витамин-D-резистентный рахит [3, 12—14]. Выраженность этих нарушений, так же как и костной патологии, максимальна в детском возрасте и снижается после завершения пубертата. До недавнего времени все эндокринологические проявления рассматривались как первично гипоталамические нарушения, сопровождающиеся гиперсекрецией рилизинг-гормонов с последующей стимуляцией гипофиза и периферических желез [8]. Однако исследования последних лет доказывают, что периферические эндокринные железы секретируют гормоны автономно, независимо от гипоталамо-гипофизарного контроля [4, 15]. Возможно, следует рассматривать синдром МК — О — Б как множественный эндокринный аденоматоз [2]. В настоящее время выдвинута гипотеза автономного функционирования, в механизм возникновения которой вовлечена рецепторно-зависимая аденилатциклазная система, неспецифическая активация которой стимулирует гормонообразование без воздействия тропных гормонов [11].

Лечение синдрома МК — О — Б главным образом симптоматическое. При наличии фиброзной дисплазии проводится коррекция костных деформаций. Для лечения преждевременного полового развития применяются препараты антиандрогенов (андрокур), ингибиторы ароматазы (кетоконазол, тестолактон) [1, 5, 7]. При развитии симптомов акромегалии, тиреотоксикоза, гиперпаратиреоза и синдрома Кушинга проводится оперативное лечение гормонсекретирующих аденом гипофиза, щитовидной и паращитовидных желез, надпочечников.

Ниже приводятся случаи синдрома МК — О — Б, имеющие различные варианты течения с эндокринными проявлениями преждевременного полового развития и синдрома Кушинга, наблюдаемые в детской клинике ЭНЦ.

Больная А., 5 лет (см. рисунок), поступила с жалобами на увеличение молочных желез, пигментации на теле, боли в коленных суставах, периодическую хромоту. Анамнез жизни без особенностей. Наследственность по данному заболеванию не отягощена. Из истории заболевания: увеличение молочных желез — с рождения. В течение 1-го года жизни на теле возникли пятна гиперпигментации цвета кофе с молоком, не выступающие над поверхностью кожи.



Больная А.

С 2 до 3-х лет — двукратные кровянистые выделения из влагалища. В возрасте 3 лет после перенесенной ветряной оспы возникло обильное менструально-подобное кровотечение.

При поступлении: рост 122 см (соответствует 7-летнему возрасту), масса 27,5 кг (соответствует 9-летнему возрасту). Телосложение нормостеническое, кожные покровы обычного цвета, пятна пигментации в области груди, плеча, поясницы, ягодиц — неправильной формы, кофейного цвета, не выступающие над поверхностью кожи. Отмечается асимметрия кожных складок в области тазобедренных суставов. Половая формула: $Ax_0P_1Ma_3$. Молочные железы увеличены, ареолы бледные, соски с эстрогенной реакцией. Клитор не увеличен. Девственная плева пышная. Ректально матка соответствует 9—10-летнему возрасту, придатки не пальпируются.

Дифференцировка скелета соответствует 8,5—9 годам. На рентгенограмме тазобедренных суставов определяются очаги деструкции в диаметафизах бедренных костей преимущественно слева (фиброзная дисплазия). На рентгенограмме черепа определяется остеосклеротическая перестройка с наличием периостозов в костях свода и основания черепа вблизи турецкого седла, в височных костях, затылочной кости. Форма и размеры турецкого седла обычные. На ЭЭГ диффузные изменения ирритативного характера с указанием на раздражение диэнцефальных отделов мозга. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) малого таза матка 3,5×2,4×1,8 см, однородная. Яичники: левый 2,6×1,8×1,3 см, правый 2,5×1,9×1,4 см, в обоих яичниках определяются единичные фолликулярные кисты в диаметре до 1,2 см. (Матка и яичники соответствуют 11—12 годам). Гормональное исследование: ЛГ 1,2 ЕД/л, ФСГ 3,1 ЕД/л, ПРЛ 280 мЕД/л, Э2 623 пмоль/л. Больная выписана с рекомендациями приема андрокура 75 мг в сутки. Через 4 мес после выписки произошел посттравматический перелом правого бедра в верхней трети.

Больная С., 7 лет, поступила 16.04.91 с жалобами на увеличение молочных желез, менструально-подобные выделения из влагалища, патологический перелом правого бедра, пигментации на коже.

Из анамнеза жизни: ребенок от 1-й беременности, преждевременных родов. Психомоторное развитие по возрасту. Наследственность: у матери 30 лет, здорова, имеются пигментные пятна цвета кофе с молоком. Вторая беременность самопроизвольно прервана в срок 27 нед. На коже мертворожденной девочки имелись пигментные пятна аналогичного вида.

Из анамнеза заболевания: с рождения у девочки пигментные пятна цвета кофе с молоком. С 8 мес — увеличение молочных желез, впервые возникли кровянистые выделения из влагалища, длительность 10 дней, нерегулярные — от 2 до 10 раз в год. В возрасте 3 лет обследовалась по месту жительства, где диагностирован синдром МК — О — Б.

В возрасте 6,5 лет возник посттравматический перелом правого бедра в верхней трети. На рентгенограмме перелома определялись фиброзные дисплазии.

При поступлении: рост 133,5 см (соответствует 8,5-летнему возрасту), масса 28 кг. На коже в области поясницы и ягодиц — участки гиперпигментаций кофейного цвета, неправильной формы, не выступающие над поверхностью кожи. Отмечается асимметрия ягодичных складок. В верхней трети голени пальпируется утолщение костной пластинки. Щитовидная железа II степени: пальпируются перешеек и правая доля — плотноватой консистенции. Половой статус: $Ax_0P_0Ma_{2-3}$.

В данных лабораторно-инструментального обследования обращает внимание повышение уровня щелочной фосфатазы до 559 ед/л (норма до 200 ед/л) при нормальных цифрах Са (2,5 ммоль/л), Ca^{2+} (1,21 ммоль/л), Р (1,38 ммоль/л). По данным УЗИ щитовидной железы, левая доля 3,9×1,0×1,8 см, гомогенная, правая доля 4,4×1,5×1,1 см, неоднородная, ближе к верхнему полюсу определяется образование с четкими контурами, неоднородной структуры с единичными зонами повышенной эхогенности 1,3×0,9×0,6 см. Заключение: правосторонний узловой зоб. По данным УЗИ малого таза, матка 3,8×3,5×2,9 см, яичник правый 3,3×2,3×2,1 см, в нем определяется округлое жидкостьсодержащее образование диаметром 2 см. Слева и кзади от матки определяется образование 5,7×5,5×4,6 см, неоднородной структуры, несколько пониженной эхогенности с гиперэхогенными включениями. На рентгенограммах бедренных костей, кистей, черепа, голеней определяются изменения структуры по типу фиброзной дисплазии в проксимальных отделах большой берцовой кости, в правой малой берцовой кости, проксимальной трети бедренной кости справа и в шейке бедренной кости слева, а также в правом нижнем отделе подвздошной кости, небольшой участок в костях свода черепа. Форма и размеры турецкого седла обычные. Дифференцировка скелета соответствует 11—11,5 годам. На ЭЭГ выраженные диффузные изменения с элементами резидуальной органики и указаниями на вовлечение в процесс субкортикальных структур мозга.

На эхоэнцефалограмме выраженная внутрижелудочковая гипертензия. На глазном дне имеются признаки повышения внутричерепного давления. В неврологическом статусе резидуальная церебральная симптоматика — более выраженная справа на фоне небольшого повышения внутричерепного давления. Консультация гинеколога: молочные железы III степени, мягкие, безболезненные, слизистые розовые, сочные, клитор не увеличен, девственная плева пышная. Из влагалища кровянистые выделения. Ректально матка соответствует 14 годам, эластичная, кзади и слева пальпируется образование 6×5 см, эластичное, безболезненное.

09.04.91 произведена лапаротомия, удаление правых придатков матки, биопсия левого яичника. При лапаротомии обнаружено: матка 5,5×3,0×3,0 см, левый яичник 2,5×1,5×1,0 см с утолщением белочной оболочки и множеством кист в диаметре до 0,6 см, правый яичник 5,5×4,0×4,0 см, у ворот яичника киста размером 4 см, полностью оттеснившая ткань яичника на периферию. По данным гистологического исследования: яичник на разрезе содержит тонкостенную кисту диаметром 3 см, содержащую 15 мл геморрагической жидкости, занимающую значительную часть коркового слоя и почти весь мозговой слой вплоть до ворот. Внутренние стенки кисты гладкие. Микроскопически: слева — овариальная ткань с фрагментами кист желтого тела, справа — усиленная кистозная атрезия зреющих фолликулов с персистенцией кистозных фолликулов и наличием кист желтых тел. Заключение: изменения в яичниках соответствуют синдрому преждевременного полового созревания.

Гормональные исследования: ЛГ 0,1 ЕД/л, ФСГ 0,4 ЕД/л, ПРЛ 340 мЕД/л, Э2 2023 пмоль/л, ТТГ 1,3 мЕД/л, T_3 1,98 нмоль/л, T_4 95 нмоль/л.

Выписана с рекомендациями приема андрокура 75 мг в сутки. От пункции щитовидной железы мать отказалась.

Больная М. впервые обратилась в клинику ЭНЦ в возрасте 1 года 2 мес с жалобами на задержку физического развития, ожирение, оволосение на лобке. Наследственность не отягощена. Из анамнеза жизни: ребенок от 6-й беременности, протекавшей с токсикозом первой половины, 2-х со стимуляцией стремительных родов в срок. Масса при рожде-

нии 2900 г, длина 49 см. Выписана из родильного дома в срок. Раннее развитие без особенностей.

Из истории заболевания: больна с 2 мес жизни, когда появилась характерная округлость лица, с 7 мес — избыточная прибавка в массе при замедлении темпов роста, гипертрихоз вдоль позвоночника, на лобке. Объективно: рост 61 см, масса 7100 г. Правильного телосложения, умеренный матронизм. Гипертрихоз вдоль позвоночника, низкий рост волос на голове по типу бакенбард, пятна гиперпигментации цвета кофе с молоком в области ягодиц, правого бедра, правой голени, правого плеча, левой половины передней поверхности грудной клетки. Половая формула: $Ax_0P_{0\ 1}Ma_0$.

Компьютерная томография надпочечников: правый 2,3×0,9×1,2 см, левый 1,9×1,3×1,6 см обычной формы. На рентгенограмме черепа и кистей определяется остеопороз, форма и размеры турецкого седла обычные, дифференцировка скелета соответствует 2—2,5 годам. Уровень 17-КС — 6,8 мг/сутки, 17-ОКС — 4,9 мг/сутки, после пробы с дексаметазоном — соответственно 3,9 и 2,4 мг/сутки. Состояние было расценено как нетипичная форма синдрома Иценко — Кушинга и показана диагностическая лапаротомия с односторонней адреналэктомией, которая была произведена 04.05.85 в Детской клинической больнице № 2. По данным гистологического исследования левого надпочечника: выраженная узелковая гиперплазия основной и добавочной коры с образованием микроаденом на фоне явления неправильного формирования коры надпочечников с гипопластическими ее изменениями. Данные экскреции гормонов после односторонней адреналэктомии: 17-КС — 4,9 мкмоль/сутки, 17-ОКС — 2,5 мкмоль/сутки. Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями терапии остеопороза (глюконат Са 0,5 г 3 раза в день, нероболил 0,3 мл 1 раз в месяц, курс n=3). При повторной госпитализации отмечена ремиссия заболевания: девочка выросла на 6 см, уменьшился гипертрихоз. Ритм кортизола в крови: 8 ч — 9,6 мкг%, 23 ч — 7,4 мкг%. Третья госпитализация через 2 года (в возрасте 4 лет) — с жалобами на гнойничковые высыпания на лице, нагрубание молочных желез, бели. Объективно: рост 94 см (+20 см за 2 года), масса 13 кг 300 г (+5,5 кг) Гипертрихоза нет. Половая формула: $Ax_0P_1Ma_1$. По данным обследования: на рентгенограмме позвоночника остеопороза не выявлено, костный возраст соответствует 6 годам. На ЭЭГ — нечетко выраженные признаки дисфункции диэнцефальных отделов. УЗИ малого таза: матка 1,5×2,0 см, левый яичник 1,6×2,3×2,2 см, в нем определяются фолликулы до 0,9 см, правый 1,5×0,9×1,2 см. Биохимический анализ крови: Са 2,25 ммоль/л, Р 1,29 ммоль/л, щелочная фосфатаза 16,6 ед. (норма 2—4 ед.). Рекомендовано динамическое наблюдение. Последняя госпитализация в возрасте 7 лет с жалобами на кровянистые выделения из влагалища с 5 лет — 1 раз в 6 мес — мажущие, 1 день, последние 2 раза (IV, V, 1990) — более обильные — по 3 дня; прихрамывает на левую ногу. Объективно: рост 121 см (+27 см за 3 года), масса 21 кг, количество и площадь пигментаций — прежние. Молочные железы дряблые 1—2-й степени, Р1—2, клитор не увеличен, девственная плева пышная, ректально матка соответствует 11 годам, придатки не пальпируются. В биохимических анализах сохраняется повышенная активность щелочной фосфатазы — 1768 ед. (норма до 280 ед.). По данным УЗИ надпочечников: левый оперативно удален, правый не увеличен, структура однородная. УЗИ малого таза: матка 3,7×2,7×2,1 см, яичники: левый 2,5×2,1×1,3 см, правый 3,0×2,4×1,7 см — гомогенный, с тонкими стенками, содержащими жидкость (соответствует 11—12 годам) — киста правого яичника. Костный возраст соответствует 11—11,5 годам. На рентгенограммах позвоночника, голени, бедра патологии не выявлено. На рентгенограмме кисти репаративные явления (после остеопороза).

На основании вышеперечисленной картины у ребенка был диагностирован синдром МК — О — Б. Гормональное исследование: ЛГ 0,6 ЕД/л, ФСГ 0,7 ЕД/л, ПРЛ 338 мЕД/л, кортизол 8 ч 513,5 нмоль/л, 23 ч 140,5 нмоль/л; АКТГ 8 ч 67 нг/мл, 23 ч 64 нг/мл, Э2 835 нмоль/л.

Таким образом, у всех наблюдаемых нами пациентов имелась типичная триада симптомов: фиброзная дисплазия, пигментные изменения кожи и преждевременное половое развитие. Однако манифестация этих признаков отличалась значительным временным полиморфизмом. Преждевременное половое развитие проявлялось в виде увеличения молочных желез и достаточно редких, нерегулярных менструально-подобных выделений, сопровождающихся персистенцией крупных фолликулярных кист яичников, имитирующих даже (больная С.) опухоль яичника. У 2 больных, помимо преждевременного полового развития, имелись и другие эндокринные нарушения: узелковая гиперплазия надпочечника, протекавшая с клиникой синдрома Кушинга, и узловые изменения щитовидной железы, не сопровождающиеся к моменту обследования гипертиреозом. Однако все эндокринологические формы проявления заболевания имели общую характерную особенность: автономность гормонообразования, не зависящую от тропной, регулирующей функции гипофиза.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Bost M.* // Pediatrie.— 1985.— Vol. 49, N 1.— P. 55—60.
2. *Cuttler L.* // J. clin. Endocr.— 1989.— Vol. 68, N 6.— P. 1148—1154.
3. *Danon M.* // J. Pediat.— 1975.— Vol. 87, N 6.— Pt 1.— P. 917—921.
4. *D'Armiento M.* // Ibid.— 1983.— Vol. 102.— P. 584—585.
5. *Feuillan P.* // New Engl. J. Med.— 1986.— Vol. 315.— P. 1115—1119.
6. *Feuillan P.* // J. clin. Endocr.— 1990.— Vol. 71, N 6.— P. 1596—1601.
7. *Foster C. M.* // Acta endocr. (Kbh.).— 1985.— Vol. 109, N 2.— P. 254—257.
8. *Hall R.* // Lancet.— 1972.— Vol. 1.— P. 315—316.
9. *Kaufmann F. R., Coslin G., Reid B. S.* // Clin. Endocr.— 1986.— Vol. 24, N 3.— P. 239—242.
10. *Magalini S. J., Scarcia E.* Dictionary of Medical Syndroms.— Philadelphia, 1981.— P. 501.
11. *Micaki M.* // Hormone Res.— 1988.— Vol. 30, N 1.— P. 26—27.
12. *Richard L.* // Comput. Assist. Tomogr.— 1989.— Vol. 13, N 4.— P. 685—688.
13. *Stein J. H.* Internal Medicine.— Boston, 1987.— P. 2117.
14. *Tanako T.* // Helv. pediat. Acta.— 1977.— Vol. 32.— P. 263—273.
15. *Wierman M. E.* // New Engl. J. Med.— 1985.— Vol. 312, N 6.— P. 65—72.

Поступила 23.03.93

T. V. Semicheva, Ye. B. Koledova, E. S. Kuznetsova, A. D. Dobracheva — CLINICAL VARIANTS OF McCUNE-ALBRIGHT-BRAITSEV SYNDROME IN GIRLS

S u m m a r y. The authors analyze published data on clinical variants and hormonal parameters in patients with this syndrome and present their own observations of children with this condition. Besides early sexual maturation, they describe the clinical picture of Cushing's syndrome, thyroid nodular hyperplasia. The said disorders do not depend on the tropic effect of the hypothalamohypophyseal system. A hypothesis is put forward about primary activation of adenylate cyclase system in the origin of the disease.