Синдром Кушинга у новорожденного мальчика с синдромом МакКьюна—Олбрайта

Н.В. МАКАЗАН¹, к.м.н. Е.М. ОРЛОВА¹, к.м.н. М.А. КАРЕВА¹, проф. И.В. ПОДДУБНЫЙ², к.м.н. К.Н. ТОЛСТОВ³, проф. Г.А. ПОЛЯКОВА⁴, к.м.н. П.С. БОГДАНОВА⁵, член-корр. РАН В.А. ПЕТЕРКОВА¹, акад. РАН И.И. ДЕДОВ¹

¹ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия; ²ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия; ³ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница», Москва, Россия; ⁴ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия; ⁵Европейский медицинский центр, Москва, Россия

Синдром МакКьюна—Олбрайта—Брайцева (СМОБ) — это редкое наследственное мультикомпонентное заболевание. Его отличительными клиническими чертами являются фиброзно-кистозная дисплазия, пятна цвета «кофе с молоком», гонадотропиннезависимое преждевременное половое развитие и гиперфункция других эндокринных желез (соматотрофы гипофиза, щитовидная железа, надпочечники). Диагноз ставится при наличии по меньшей мере двух характерных составляющих. Заболевание возникает вследствие постзиготных активирующих мутаций в гене *GNAS*, кодирующем стимулирующую α -субъединицу G-белка (Gas). Повышенная активность Gas приводит к мультисистемной гиперфункции. Одни компоненты заболевания (такие как преждевременное половое развитие за счет гиперфункции гонад) встречаются часто, другие наблюдаются гораздо реже. Компоненты синдрома могут проявляться в разном возрасте и с разной частотой. Синдром Кушинга (одно из редких проявлений синдрома МОБ) встречается в 4—5% случаев. Он развивается, как правило, на первом году жизни и обусловлен двусторонней гиперфункцией надпочечников, морфологически соответствующей нодулярной пигментной гиперплазии надпочечников. Приводим описание редкого случая АКТГ-независимого гиперкортицизма в рамках СМОБ, а также краткий обзор литературы.

Ключевые слова: синдром МакКьюна—Олбрайта, синдром Кушинга, периферическое преждевременное половое развитие, пятна цвета «кофе с молоком», нодулярная пигментная гиперплазия надпочечников.

Cushing's syndrome in early infancy due to McCune—Albright syndrome

N.V. MAKAZAN¹, E.M. ORLOVA¹, M.A. KAREVA¹, I.V. PODDYBNIY², K.N. TOLSTOV³, G.A. POLYAKOVA⁴, P.S. BOGDANOVA⁵, V.A. PETERKOVA¹, I.I. DEDOV¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia; ²Moscow State University of Medicine and Dentistry im. A.I. Evdokimova, Moscow, Russia; ³Central Pediatric Clinical Hospital, Moscow, Russia; ⁴Moscow Regional Scientific and Research Institute named after M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russia; ⁵European Medical Center, Moscow, Russia

McCune—Albright syndrome (MAS) is a rare multisystem disorder, classically defined by the clinical triad of fibrous dysplasia of bones (FD), café-au-lait skin spots, precocious puberty (PP) and other hyperfunctioning endocrinopathies. Diagnosis can be made if there are at least 2 of the 3 classical features. It is caused by somatic mutations of the *GNAS* gene encodes stimulate α -subunit of G protein (Gas). Gas is crucial for mediating effects of the lot of peptide hormones. Increased activity of Gas leads to multisystem hyperfunction. Some features are common (such as gonadotropin-independent precocious puberty) and another signs occur seldom. The clinical presentation of MAS is variable, the features occur at the different age. One of the rare feature of the MAS is Cushing's syndrome due to bilateral adrenal hyperplasia, which usually occurs in the neonatal period. We describe clinical case of ACTH-independent hypercortisolism in the boy with MAS.

Keywords: McCune—Albright syndrome, Cushing's syndrome, precocious puberty, café-au-lait skin spots, bilateral adrenal hyperplasia.

doi: 10.14341/probl20166239-15

Синдром МакКьюна—Олбрайта—Брайцева (СМОБ) — редкое врожденное заболевание, характеризующееся наличием фиброзно-кистозной дисплазии, пятен цвета «кофе с молоком», преждевременным половым развитием и гиперфункцией других эндокринных желез.

Полиоссальная фиброзная дисплазия была впервые описана русским врачом В.Р. Брайцевым [1] в 1927 г., а классическая триада признаков заболевания — D. McCune и Н. Bruch [2], а также F. Albright [3] в 1937 г. В России данный синдром был впервые описан Д.Д. Соколовым и Б.М. Иоффе

в 1955 г. [4]. Частота встречаемости этого синдрома не более 1: 100 000 [5]. СМОБ чаще наблюдается у девочек. По данным М. Collins и соавт. [6], в 41% из 140 случаев СМОБ имел место у мальчиков.

В основе заболевания лежат активирующие мутации в гене *GNAS* (OMIM 139320)[7]. *GNAS* — комплексный ген, одним из продуктов которого является стимулирующая альфа-субъединица G-белка (Gas), участвующая в передаче сигнала от ряда гормонов (соматотропин, ЛГ и ФСГ, ТТГ, АКТГ, ПТГ, МСГ) в клетки-мишени путем активации образования цАМФ.[8] Gas экспрессируется повсе-

местно. Поскольку мутации в гене *GNAS* при СМОБ возникают постзиготно, для данного заболевания характерен мозаицизм: одни ткани содержат мутантный ген, другие — нормальный. Чем раньше в периоде эмбриогенеза возникает мутация, тем больше клеток будут содержать патологический G-белок и тем тяжелее будут клинические проявления.

Наиболее частым проявлением эндокринной гиперфункции является периферическая форма преждевременного полового развития. С меньшей частотой встречаются аденомы гипофиза (соматотропинома, пролактинома), патология щитовидной железы (зоб, неаутоиммунный тиреотоксикоз), а также АКТГ-независимый синдром Кушинга.

АКТГ-независимый гиперкортицизм встречается в 4—5% случаев СМОБ [6] и связан с двусторонней нодулярной пигментной гиперплазией надпочечников. Чаще всего признаки гиперкортицизма при СМОБ возникают в первые месяцы жизни и могут быть первыми проявлениями заболевания. Изолированный же синдром Кушинга у детей до года встречается крайне редко.

Учитывая редкость СМОБ, многообразие его клинических проявлений и одновременную гиперсекрецию нескольких гормонов, диагностика и лечение данного синдрома сопряжены со многими трудностями.

Клинический случай

Мальчик 3 лет был направлен в Институт детской эндокринологии ЭНЦ в связи с симптомами гипертрихоза, преждевременного пубархе, увеличением размеров яичек, матронизмом.

Ребенок родился на 40-й неделе с нормальным ростом (50 см) и массой тела (3300 г). Он был четвертым ребенком от неродственного брака. Гипертрихоз, лобковое оволосение и лунообразное лицо отмечались на первом году жизни (рис. 1, см. на цв. вклейке). Темпы роста и психомоторного развития были замедленны с рождения.

При осмотре обращали на себя внимание следующие особенности: ожирение по «кушингоидному» типу (SDS ИМТ + 3,1), матронизм, гирсутизм, наличие большого пятна цвета «кофе с молоком» с неровными границами, распространяющегося на правое бедро и ягодицу (рис. 2, см. на цв. вклейке), увеличение объема яичек до 4 и 5 мл, лобковое оволосение (стадия по Таннеру PII), выраженная задержка роста (рост 73 см, SDS роста — 5,25).

Выявлен нарушенный суточный ритм кортизола (кортизол утром 515 нмоль/л, вечером 579 нмоль/л, АКТГ утром 12,5 пг/мл, вечером 14 пг/мл). На фоне большой пробы с дексаметазоном (8 мг в течение 2 дней) снижения уровня кортизола не отмечено (кортизол 688 нмоль/л). Таким образом, был уста-

новлен АКТГ-независимый гиперкортицизм, который объяснял характерный фенотип, тяжелую задержку роста, гирсутизм. При КТ надпочечников объемные образования не выявлялись, но наблюдались признаки двусторонней гиперплазии. Также были обнаружены повышенный уровень тестостерона и ДГЭА-С (тестостерон 4 нмоль/л, ДГЭА-С 21,1 мкмоль/л), что можно было объяснить повышенной функцией надпочечников. Увеличение размеров яичек свидетельствовало о преждевременном половом развитии или макроорхидизме. Результаты пробы с аналогом ГнРГ позволили исключить центральное преждевременное половое развитие (ППР): максимальный выброс ЛГ — 1,6 Ед/л, ФСГ — 3 Ед/л. Результаты лабораторного обследования представлены в табл. 1.

Сочетание характерных кожных пятен, периферического ППР, АКТГ-независимого гиперкортицизма на фоне двусторонней гиперплазии надпочечников позволили установить диагноз СМОБ. Молекулярно-генетическое исследование выявило мутацию R201C в гене *GNAS*. Эта мутация является самой частой и выявляется у большинства пациентов с синдромом МОБ.

Сведения об авторах:

Маказан Надежда Викторовна — педиатр-эндокринолог, клин. асп. Института Детской Эндокринологии ФГБУ ЭНЦ, Москва, Россия

e-mail: nmakazan@yandex.ru;

Орлова Елизавета Михайловна — педиатр-эндокринолог к.м.н., вед.н.с. Института Детской Эндокринологии ФГБУ ЭНЦ, Москва, Россия

e-mail: elizaveta.orlova@mail.ru;

Богданова Полина Сергеевна — педиатр-эндокринолог, к.м.н., Европейский медицинский центр (ЕМС), Москва, Россия

e-mail: bogdanova.polina@gmail.com;

Карева Мария Андреевна — педиатр-эндокринолог, к.м.н., вед.н.с., зав. детским отделением опухолей эндокринной системы Института Детской Эндокринологии ФГБУ ЭНЦ, Москва, Россия

e-mail: i_marusya@mail.ru;

Поддубный Игорь Витальевич — д.м.н., проф., зав. каф. детской хирургии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ), Москва, Россия;

Толстов Кирилл Николаевич — детский хирург, к.м.н., асс. каф., зав. хир. отд. Центральной детской клинической больницы Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

e-mail: kntolstov@gmail.com;

Полякова Галина Александровна — д.м.н., проф., гл.н.с. патологоанатомического отделения Московского областного научно-исследовательского клинического института, Москва, Россия;

Петеркова Валентина Александровна — гл. дет. эндокринолог Минздрава России, член-корр. РАН, д.м.н., проф., дир. Института детской эндокринологии

e-mail: peterkovava@hotmail.com;

Дедов Иван Иванович — гл. внештат. специалист-эксперт эндокринолог Минздрава России, акад. РАН, д.м.н., президент Российской ассоциации эндокринологов

e-mail: post@endocrincentr.ru

Таблица 1. Результаты лабораторного обследования пациента в возрасте 3 лет

Гормональный профиль		
показатель	результат	референсные значения
Тестостерон, нмоль/л	4,0	0,2—0,6
ДГЭА-С, мкмоль/л	21,1	0,1—5,0
17-ОН-прогестерон, нмоль/л	6	0,09—2,7
ТТГ, мЕд/л	1,9	0,64—5,76
Т4св, пмоль/л	12,1	11,5—20,4
Суточный ритм секреции кортизола		
показатель	результат, утро	результат, вечер
АКТГ, пг/мл	12,5	14,0
Кортизол, нмоль/л	515	579
Большая проба с дексаметазоном		
показатель	базально	на фоне приема 8 мг дексаметазона
АКТГ	32,7	19,0
Кортизол	552	688
Проба с аналогом ГнРГ		
показатель	0'	60'
ЛГ, Ед/л	<0,1	1,6
ФСГ, Ед/л	<0,1	1,7

Таблица 2. Результаты лабораторного обследования пациента в 4 года (на фоне терапии блокаторами стероидогенеза в течение года)

Гормональный профиль		
показатель	результат	референсные значения
Тестостерон, нмоль/л	5,8	0,2—0,6
ДГЭА-С, мкмоль/л	18,5	0,1—5,0
17-ОН-прогестерон, нмоль/л	4,3	0,09—2,7
Суточный ритм секреции кортизола		
показатель	результат, утро	результат, вечер
АКТГ, пг/мл	3,1	<1,0
Кортизол, нмоль/л	348	286

Для лечения гиперкортицизма вначале была назначена терапия ингибиторами стероидогенеза (оримитен), которую пациент получал в течение 12 мес. На фоне лечения отмечалось ускорение темпов роста (скорость роста за год — 6,1 см, SDS скорости роста — -0,95), прогрессирование костного возраста (на 2,5 года за 12 мес), увеличение объема правого тестикула. Однако лабораторная картина АКТГ-независимого гиперкортицизма сохранялась (**табл. 2**), в связи с чем была проведена лапароскопическая правосторонняя адреналэктомия. Гистологический диагноз подтвердил наличие характерной для СМОБ нодулярной пигментной гиперплазии надпочечников (**рис. 3, см. на цв. вклейке**).

Через год после односторонней адреналэктомии (в возрасте 5 лет) сохранялся нарушенный ритм секреции кортизола и АКТГ, но в то же время отмечалось прогрессирование ППР: увеличение объема тестикул (D=6,0, S=15,0), ускорение темпов роста (скорость роста — 13 см/год, SDS скорости роста +6,02), прогрессирование костного возраста (на 3 года за 12 мес). При повторной пробе с аналогом

ГнРГ (бусерелином) наблюдалось значительное повышение уровня ЛГ и ФСГ; диагностировано центральное ППР. Результаты лабораторного обследования представлены в **табл. 3**. Была проведена левосторонняя адреналэктомия с последующей заместительной терапией препаратами глюко- и минералокортикоидов, рекомендовано лечение аналогами ГнРГ.

Лечение диферелином было начато лишь через 6 мес после второй адреналэктомии (5,5 года). За это время отмечалась прогрессия костного созревания на 4 года (костный возраст соответствовал 10 годам). Через 11 мес терапии диферелином в 6,5 года темпы роста снизились, костный возраст не прогрессировал и соответствовал 10 годам, объем тестикул уменьшился (D=4,0, S=10,0), уровень тестостерона (<0,2 нмоль/л), ЛГ (0,2 ед/л) и ФСГ (0,6 ед/л) были низкими, что свидетельствовало об эффективности терапии. Однако скорость роста оставалась высокой (рост — 105,9 см, SDS роста — 2,25, скорость роста — 8,1 см/год, SDS скорости роста +2,36), при этом уровень ИФР-I был в пределах нормы (**табл. 4**).

Таблица 3. Результаты обследования пациента в 5 лет (через 1 год после односторонней адреналэктомии)

Гормональный профиль			
показатель	результат	референсные значения	
Тестостерон, нмоль/л	3,9	0,2—0,6	
ДГЭА-С, мкмоль/л	14,06	0,09—2,31	
ТТГ, мЕд/л	1,9	0,64—5,76	
Т4св, пмоль/л	15,4	11,5—20,4	
ИФР-I, нг/мл	219,7	55—399	
Суточный ритм секреции кортизола			
показатель	результат, утро	результат, вечер	
АКТГ, пг/мл	16,6	5,3	
Кортизол, нмоль/л	318	317	
Проба с аналогом ГнРГ			
показатель	0'	60'	240'
ЛГ, Ед/л	0,6	13,0	16,1
ФСГ, Ед/л	0	0,2	0,8

Таблица 4. Результаты обследования пациента в 6,5 лет (1 год после удаления левого надпочечника, 1 год на терапии диферелином, на заместительной терапии кортефом, кортинеффом)

Гормональный профиль		
показатель	результат	референсные значения
Тестостерон, нмоль/л	0,2	0,2—0,6
ДГЭА-С, мкмоль/л	0	0,09—2,31
ТТГ, мЕд/л	4,52	0,64—5,76
Т4св, пмоль/л	18,1	11,5—20,4
ИФР-I, нг/мл	279,9	55—399
СТГ, МЕ/л	2,5	0—11,5
ЛГ, Ед/л	0,2	0,3—1
ФСГ, Ед/л	0,7	0,3—3,0

При динамическом наблюдении через 3,5 года (в 9,8 года) сохранялись высокие темпы роста (рост — 130,3 см, SDS роста —0,87, скорость роста —7,62 см/год, SDS скорости роста +2,92 см/год) без прогрессии костного созревания (рис. 4, см. на цв. вклейке). Были выявлены высокий уровень ИФР-1 — 455 нг/мл (норма 55—399), СТГ (9,1 нг/мл), отсутствие подавления секреции СТГ на пробе с нагрузкой глюкозой (минимальный уровень СТГ при исследовании 8,7 нг/мл), что соответствовало признакам гиперсекреции СТГ в гипофизе (табл. 5). Учитывая отсутствие МР-данных за микроаденому гипофиза, отсутствие данных за оптическую нейропатию, было решено временно воздержаться от назначения аналогов соматостатина.

При первичном обследовании у мальчика отсутствовали видимые изменения костей, но с учетом очень высокой частоты фиброзно-кистозной дисплазии при СМОБ была проведена остеогамма-сцинтиграфия и обнаружены множественные очаги фиброзно-кистозной дисплазии (в нижней трети левой плечевой кости, большого и малого вертелов проксимального эпифиза левой бедренной кости, средней трети левой бедренной кости). В последующем к 10 годам появилась видимая деформация ко-

стей лицевого черепа, плечевого пояса, нижних конечностей.

Обсуждение

Особенностями СМОБ являются мультисистемность и вариабельность клинических проявлений.

У нашего пациента наблюдались следующие компоненты заболевания: синдром Кушинга и пятна цвета «кофе с молоком» с рождения, макроорхидизм, полиоссальная фиброзно-кистозная дисплазия, гиперсекреция СТГ. Диагноз был поставлен на основании сочетания характерных клинических признаков.

Особенности пятен на коже мальчика соответствовали признакам СМОБ: пятна с неровными краями по одной стороне туловища, не пересекали среднюю линию. Характер эндокринной гиперфункции, имевшейся у ребенка на первом году жизни, сочетал комбинацию редко наблюдающегося неонатального АКТГ-независимого гиперкортицизма и макроорхидизма.

Гиперкортицизм был обусловлен гиперфункцией обоих надпочечников и отличался характерными для неонатального синдрома Кушинга проявления-

К статье *Н.В. Маказан и соавт.* «Синдром Кушинга у новорожденного мальчика с синдромом МакКьюна—Олбрайта»

Рис. 1. Лунообразное лицо с рождения.

а

б

Рис. 2. Пятна цвета «кофе с молоком» в возрасте 3 (а) и 9 (б) лет.

Рис. 3. Нодулярная пигментная дисплазия надпочечников.

Рис. 4. Пациент в 9,8 года. Рост 130,3 см, SDS роста — 0,87, скорость роста — 7,62 см/год, SDS скорости роста — +2,92 см/год.

Таблица 5. Результаты обследования пациента в 9,8 года

Гормональный профиль		
показатель	результат	референсные значения
Тестостерон, нмоль/л	<0,17	0,2—0,6
ДГЭА-С, мкмоль/л	0	0,09—2,31
ТТГ, мЕд/л	4,96	0,64—5,76
Т4св, пмоль/л	16,35	11,5—20,4
ИФР-I, нг/мл	455,9	55—399
СТГ, МЕ/л	5,9	0,05—6,9
ЛГ, Ед/л	<0,2	0,3—1
ФСГ Ед/л	<0,66	0,3—3,0
Тест с нагрузкой глюкозой		
СТГ, нг/мл		
9,1		0'
7,6		30'
6,6		60'
8,7		120'

ми: матронизмом, низким весом и ростом при рождении, постнатальной задержкой роста. При КТ и УЗИ у мальчика определялась лишь умеренная гиперплазия надпочечников, объемные образования не визуализировались. Двусторонний характер поражения надпочечников объясняется тем, что клетки, содержащие мутантную аллель, находятся в обоих надпочечниках [9].

Лечение синдрома Кушинга, обусловленного СМОБ, имеет свои особенности. Возможности длительного применения ингибиторов стероидогенеза ограничены, так как у таких пациентов повышен риск развития патологии гепатобилиарной системы. В нашем случае лечение ингибиторами стероидогенеза проводилось в течение года, достигнуть полной клинко-лабораторной ремиссии не удалось. Следующим шагом в лечении была односторонняя адреналэктомия, что также не привело к достижению ремиссии. И лишь двусторонняя адреналэктомия была эффективна. Гистологически была обнаружена двусторонняя нодулярная пигментная гиперплазия надпочечников. Наш случай демонстрирует неэффективность применения блокаторов стероидогенеза и односторонней адреналэктомии при АКГГ-независимом гиперкортицизме, ассоциированном с двусторонней гиперплазией надпочечников при СМОБ. Учитывая двусторонний характер поражения, эффективным является удаление обоих надпочечников. Отсутствие визуализации объемных образований надпочечников не может служить причиной отказа от адреналэктомии. Учитывая возможность спонтанной ремиссии, в некоторых публикациях допускается возможность пробного использования ингибиторов стероидогенеза перед радикальным лечением [10]. Однако не ясно, каким образом следует тогда вести пациента в дальнейшем, поскольку при отмене ингибиторов стероидогенеза

очень вероятен рецидив гиперкортицизма. Данный вопрос требует дальнейшего анализа и обобщения мирового клинического опыта. С этой точки зрения описания отдельных случаев редкого синдрома приобретают особую важность.

Помимо синдрома Кушинга у мальчика при первичном обследовании были выявлены макроорхидизм и лобковое оволосение, соответствующее стадии 2 по шкале Таннера. У мальчиков при СМОБ может наблюдаться макроорхидизм в отсутствие других проявлений ППР, что объясняется распределением мутантных аллелей в основном в клетках Сертоли с меньшим содержанием или отсутствием таковых в клетках Лейдига. При этом отмечается увеличение объема тестикул, сопровождающееся повышенным уровнем ингибина В и АМГ без гиперпродукции половых стероидов и клинических признаков ППР (увеличение пениса, ускорение костного возраста) [11]. Кроме того, макроорхидизм при СМОБ ассоциирован с появлением микролитиаза тестикул [12]. У нашего пациента макроорхидизм не был изолированным, отмечался пубертатный уровень секреции тестостерона и ДГЭА-С. Однозначно судить о гонадном генезе гиперсекреции половых стероидов нельзя, так как причиной их повышения могла быть гиперфункция надпочечников. Точно установить источник повышенных половых стероидов не представляется возможным, так как центральный ППР развился у мальчика после удаления одного надпочечника, а повторное исследование половых стероидов было проведено уже после удаления второго надпочечника и на фоне терапии диферелином. Можно лишь утверждать, что у пациента имели место периферическая форма ППР (либо надпочечникового, либо гонадного генеза), на фоне которой отмечалось раннее растормаживание гипоталамо-гипофизарной системы, и развитие

центральной формы ППР. Однозначных данных об эффективности терапии аналогами ГнРГ в случае вторичного генеза центрального ППР нет [13]. Отражением эффективности лечения у нашего пациента стало снижение темпов полового развития и подавление секреции половых стероидов. Возможно, столь положительный эффект терапии центрального ППР говорит об отсутствии автономной гиперфункции гонад, тогда как повышенный уровень тестостерона и ДГЭА-С в первые годы наблюдения (при отсутствии центрального ППР) отражали гиперфункцию надпочечников.

Избыток кортизола с одной стороны и половых стероидов с другой отразились на темпах роста и костного созревания ребенка.

До 3 лет у мальчика отмечалась выраженная задержка роста и костного возраста, несмотря на имевшийся избыток андрогенов. Назначение ингибиторов стероидогенеза, позволившее частично снизить уровень кортизола, способствовало ускорению костного возраста и темпов роста ребенка. В течение года после удаления одного надпочечника у мальчика развилось центральное ППР с выраженными клиническими признаками (увеличение объема тестикул, прогрессирование костного возраста и резкое ускорение роста). На фоне терапии аналогами ГнРГ у пациента отмечался регресс признаков полового развития, уровни андрогенов, ЛГ, ФСГ адекватно снизились, сохраняется удовлетворительный темп роста без прогрессии костного возраста. Учитывая возможное развитие соматотропиномы при СМОБ, мы исследовали уровень СТГ и ИФР-I и выявили гиперсекрецию СТГ. Это демонстрирует важность соблюдения протокола обследования пациентов с СМОБ — регулярного проведения скрининга всех возможных проявлений заболевания. Компоненты заболевания могут маскироваться другими составляющими: ускорение роста, например, может рассматриваться как проявление ППР, либо как реакция на снижение уровня кортизола после лечения гиперкортицизма.

Гиперфункция соматотрофов (сопровождающаяся в 80% случаях гиперпролактинемией) при СМОБ может длительно не отражаться на морфологическом состоянии гипофиза: МР-картина гипофиза остается интактной в течение нескольких лет (собственные наблюдения). Однако повышенная секреция СТГ негативно сказывается на выраженности фиброзно-кистозной дисплазии, усугубляя костные деформации (в частности, при наличии очагов в костях черепа, вызывая макроцефалию, усиление черепно-лицевых деформаций и оптическую нейропатию) [14]. Исходя из этих данных, пациентам с очагами фиброзно-кистозной дисплазии черепа и избытком СТГ назначают препараты соматостатина [15]. При их неэффективности некоторые авторы рекомендуют добавлять антагонисты рецеп-

тора гормона роста (пегвисомант) [16]. В нашем случае у пациента отсутствовали МР-данные за аденому гипофиза. Не регистрировались и неврологические и офтальмологические осложнения. Все это определило наблюдательную тактику ведения пациента. Решение вопроса о назначении препаратов соматостатина планируется при оценке состояния очагов фиброзно-кистозной дисплазии в динамике.

Следует отметить, что фиброзно-кистозная дисплазия, встречающаяся в 98% случаев СМОБ [6], имеет, как правило, распространенный характер. В нашем случае, очаги поражения, помимо черепа, наблюдались и в других костях скелета. Формирование патологической костной ткани проявляется деформациями костей и патологическими переломами. У нашего пациента видимые деформации появились к 10 годам жизни в виде изменения формы черепа, деформации костей плечевого пояса и нижних конечностей. Дальнейшая лечебная тактика будет зависеть от темпа и характера прогрессии костных изменений. При формировании очагов с высоким риском переломов возможно хирургическое лечение.

Пациент продолжает наблюдаться в Институте детской эндокринологии ФГБУ ЭНЦ.

Заключение

СМОБ — редкая тяжелая генетическая мультисистемная патология, требующая индивидуального подхода. В описанном нами случае одним из первых и наиболее клинически значимых компонентов СМОБ был синдром Кушинга, признаки которого наблюдались уже при рождении. АКТГ-независимый гиперкортицизм у детей до года встречается чрезвычайно редко. Неонатальный АКТГ-независимый гиперкортицизм при отсутствии опухоли надпочечника чаще всего является проявлением СМОБ. Причиной синдрома Кушинга при СМОБ является двусторонняя пигментная нодулярная гиперплазия надпочечников, поэтому единственный радикальный метод лечения — двусторонняя адреналэктомия.

Компоненты заболевания могут маскировать проявления друг друга, либо вообще в течение длительного времени не иметь ярких клинических проявлений. Пациенты с СМОБ должны наблюдаться в специализированных медицинских центрах, имеющих опыт работы с такими редкими заболеваниями, и проходить регулярное обследование для выявления всех возможных компонентов данного синдрома.

Информация о финансировании и конфликте интересов.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Персональная медицинская информация публикуется с личного письменного согласия законного представителя пациента.

Благодарности

Благодарим весь коллектив врачей, принявших активное участие в обследовании пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брайцев В.Р. Osteodystrophia fibrosa localisata. *Съезд российских хирургов*, 19-й: Тезисы. — Л., 1927. — С. 301-315.
2. Mccune DJ, Bruch H. Osteodystrophia Fibrosa. *Am J Dis Child*. 1937;54:806-848.
3. 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
4. Соколов Д.Д., Иоффе Б.М. К вопросу о синдроме фиброзной дисплазии костей с ранним половым созреванием и пигментацией кожи. // *Проблемы эндокринологии и гормонотерапии*. — 1955. — Т. 6. — №1. — С. 88-94. [Sokolov DD, Ioffe BM. K voprosu o sindrome fibroznoy displazii kostey s roannim polovym sozrevaniem i pigmentatsiey kozhi. // *Probl Endokrinol (Mosk)*. 1955;6(1):88-94. (In Russ.)].
5. Dumitrescu CE, Collins MT. Mccune—Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3(1):12. doi: 10.1186/1750-1172-3-12
6. Collins MT, Singer FR, Eugster E. Mccune—Albright syndrome and the extraskeletal manifestations of fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7(Suppl 1):S4. doi: 10.1186/1750-1172-7-s1-s4
7. Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, et al. Activating mutations of the stimulatory G protein in the Mccune—Albright syndrome. *N Engl J Med*. 1991;325(24):1688-1695. doi: 10.1056/nejm199112123252403
8. Spiegel AM. Receptor-effector coupling by G proteins: implications for normal and abnormal signal transduction. *Endocr Rev*. 1992;13(3):536-565. doi: 10.1210/Edrv-13-3-536
9. Carney JA, Young WF, Stratakis CA. Primary bimorphic adrenocortical disease: cause of hypercortisolism in Mccune—Albright syndrome. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(9):1311-1326. doi: 10.1097/pas.0b013e31821ec4ce
10. Halioui-Louhaichi S, Dridi Y, Azzabi O, et al. Guérison d'un syndrome de Cushing révélateur d'un Syndrome De Mccune—Albright. *Arch Pediatr*. 2016;23(1):61-65. doi: 10.1016/j.arcped.2015.09.018
11. Coutant R, Lumbroso S, Rey R, et al. Macroorchidism due to autonomous hyperfunction of sertoli cells and G(S)alpha gene mutation: an unusual expression of Mccune—Albright syndrome in a prepubertal boy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(4):1778-1781. doi: 10.1210/jcem.86.4.7391
12. Mamkin I, Philibert P, Anhalt H, et al. Unusual phenotypical variations in a boy with Mccune—Albright syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2010;73(3):215-222. doi: 10.1159/000284365
13. Schmidt H, Kiess W. Secondary central precocious puberty in a girl with Mccune—Albright syndrome responds to treatment with GnRH analogue. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1998;11(1):77-81.
14. 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;59(5):1011-1017; Discussion 1017-1018. doi: 10.1227/01.NEU.0000254440.02736.E3
15. Tolis G, Angelopoulos NG, Katounda E, et al. Medical treatment of acromegaly: comorbidities and their reversibility by somatostatin analogs. *Neuroendocrinology*. 2006;83(3-4):249-257. doi: 10.1159/000095535
16. Neggers SJ, Van Der Lely AJ. Somatostatin analog and pegvisomant combination therapy for acromegaly. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5(10):546-552. doi: 10.1038/nrendo.2009.175