

McCune-Albrightov syndróm – 11-ročné skúsenosti s liečbou bisfosfonátmi

J. KOLLEROVÁ¹, Ľ. KOŠŤÁLOVÁ², T. KOLLER¹, Z. KILLINGER¹, J. PAYER¹

¹V. Interná klinika LF Univerzity Komenského, Fakultná nemocnica, Bratislava, Slovensko

²II. Detská klinika LFU niverzity Komenského, Detská fakultná nemocnica, Bratislava, Slovensko

SOUHRN

Kollerová J.: **McCune-Albrightov syndróm – 11-ročné skúsenosti s liečbou bisfosfonátmi**

V článku sa venujeme kazuistike zriedkavého McCune-Albrightovho syndrómu. V klinickom obraze našej pacientky dominuje kostné postihnutie, hyperfunkcia štítnej žľazy a perzistujúci hyperestrogenizmus. Vzhľadom k raritne sa vyskytujúcim prípadom neexistuje všeobecne akceptovaný konsenzus k liečbe tohto ochorenia. Liečba bisfosfonátmi prináša pacientom prospech, žiadnou doposiaľ dostupnou liečbou však nevieme úplne zastaviť progresiu kostných zmien. Liečba hyperestrogenizmu stále zostáva predmetom diskusie a doposiaľ sa riešila prevažne u žien pokúšajúcich sa o graviditu. Klinický význam iných prejavov, ako napr. sínusovej tachykardie, predĺženého QTc intervalu alebo postihnutia pečene zatiaľ nie je jasný. V našej kazuistike uvádzame skúsenosti s 11-ročnou liečbou bisfosfonátmi.

Kľúčová slova: McCune Albrightov syndróm, polyostotická fibrózna dysplázia, periférny hyperestrogenizmus, G proteín

SUMMARY

Kollerová J.: **McCune-Albright syndrome – 11 years of experience with bisphosphonate treatment**

A case report of an adult female patient with McCune-Albright syndrome is presented. The clinical picture is dominated by bone involvement, hyperthyroidism and persistent hyperoestrogenism. There is no widely accepted consensus in the treatment of these conditions. Although administration of bisphosphonates is beneficial, no available treatment can completely stop the progression of bone disease. Treatment of hyperoestrogenism is still a matter of debate and is reserved for patients who wish to conceive. The clinical significance of other organ system involvement such as sinus tachycardia, long QTc or liver disease is not yet clear. The case report describes our experience with 11 years of bisphosphonate treatment.

Keywords: McCune-Albright syndrome, polyostotic fibrous dysplasia, peripheral hyperoestrogenism, G protein

Osteologický bulletin 2009; 14(1):22–28

Adresa: MUDr. Jana Kollerová, V. interná klinika LFUK a FNŠP, Ružinovská 6, 82606 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: jana.kollerova@gmail.com

Došlo do redakcie: 8. 1. 2009

Prijato k tisku: 20. 2. 2009

Úvod

McCune-Albrightov syndróm (MAS) patrí k zriedkavým genetickým ochoreniam. Je výsledkom sporadickej včasnej postzygotickéj somatickej mutácie GNAS1 génu kódujúceho G proteín na bunkovej membráne. Klinicky je charakterizovaný triádou kostnej dysplázie, kožných hyperpigmentácií a endokrinnnej hyperfunkcie (nadprodukcia v ováriach alebo testes až u 98 % detských pacientov, v dospelosti už oveľa zriedkavejšie, štítna žľaza asi u 30–40 %, nadobličky zriedkavo, nadbytok rastového hormónu a prolaktínu u 21 % postihnutých MAS) [1,2]. Popri triáde sa v literatúre popisujú i postihnutia tubulárnych buniek obličky s hyperfosfatúriou a následnou hypofosfatémiou, myokardiálne postihnutie a prejavy zo strany GIT – pečeň, črevo, pankreas. [3] V dôsledku mutácie dochádza k hyperfunkcii bunky (osteoblastov, endokrinných buniek, melanocytov a iných buniek) i bez fyziologickej stimulácie. Rozsah a stupeň postihnutia tkanív je heterogénny vzhľadom k rozdielnemu času vzniku mutácie a teda aj rozdielnemu zastúpeniu mutáciou

postihnutých buniek. Tento mozaicizmus má za následok, že každý pacient má špecifický fenotyp [4]. Známe prípady ochorenia sú zdrojom prebiehajúceho výskumu patogenézy ochorenia, čo vedie k novým diagnostickým a terapeutickým postupom. Pacienti s McCune-Albrightovým syndrómom nemajú signifikantne redukovanú dĺžku života, ale kostné i endokrinné postihnutie významne redukuje jeho kvalitu. Kostné deformity, fraktúry, útlak hlavových nervov s neurologickým deficitom, hyperestrogenizmus a hypersomatotropizmus predstavujú výzvu v liečbe týchto pacientov. Publikovaných je len málo klinických štúdií s malým počtom pacientov a úplne chýba konsenzus v manažmente dospelých pacientov s MAS. V našej kazuistike demonštrujeme dlhoročné skúsenosti s liečbou dospelých pacientky s McCune-Albrightovým syndrómom.

Anamnéza

26-ročná pacientka s McCune-Albrightovým syndrómom má fenotypovo rozsiahly klinický prejav vrátane polyo-

stotickej fibróznej dysplázie, kožných hyperpigmentácií, tyreoidálnej hyperfunkcie, hyperestrogenizmu a kardiálneho a hepatálneho postihnutia. Od roku 2004 je sledovaná v Endokrinologickej ambulancii V. internej kliniky, predtým bola dispenzarizovaná v Detskej fakultnej nemocnici na Endokrinologickej ambulancii II. detskej kliniky [1].

Hmotnosť pacientky pri narodení bola 2 450 g pri dĺžke 48 cm, gravidita i pôrod prebehli bez komplikácií. Ochorenie sa manifestovalo ako periférna predčasná puberta už vo veku 6 mesiacov. V tom čase na RTG lebky ani na CT vyšetrení hlavy neboli popísané kostné zmeny. Iniciovaná bola liečba predčasnej puberty. U pacientky následne popisovali retardáciu rastu. Vo veku troch rokov ešte kostné zmeny popísané neboli, prvé cystické kostné lézie sa u pacientky zistili v 5. roku života. Pacientka mala v tom čase popri kostnom postihnutí a ovariálnej hyperfunkcii prítomné i hyperpigmentácie na koži, čo viedlo ku stanoveniu diagnózy MAS. Prípad bol i publikovaný. U 6-ročnej pacientky bola popisovaná asymetria postavy, tváre a lebky. V neskoršom období postupne progredovali cystické a osteoproduktívne zmeny dlhých kostí. V intervale 4 rokov (vek 11 až 14) pacientka utrpela 5 fraktúr dlhých kostí. Bola zahájená liečba kalcitonínom, následne bola vo veku 16 rokov nahradená bisfosfonátmi (alendronát 10 mg denne a neskôr rizedronát 35 mg týždenne), pri súčasnej liečbe kalciom a vitamínom D. Výsledkom bola čiastočná úľava od kostných bolestí a následne až do veku 23 rokov pacientka neuprela žiadnu fraktúru. Napriek dlhodobej neprerušovanej liečbe bisfosfonátmi sme u pacientky nezaznamenali žiadne významné vedľajšie účinky terapie. Kostná denzi-

ta – BMD (meraná DXA Holologic Discovery Wi) v oblasti lumbálnej chrbtice bola 1,4 smerodajnej odchýlky (SD) pod priemernou hodnotou pre adolescentnú ženu (T skóre), BMD v oblasti krčka femuru bola hranične znížená (T skóre – 1,0 SO). Počas nasledujúcich 3 rokov pri liečbe sme zaznamenali zlepšenie hodnôt v oboch meraných oblastiach (10 % v L chrbtici a 6 % v oblasti krčka femuru). Celková kostná denzita bola v roku 2004 s T skóre –0,8 SD a prírastok po 3 rokoch bol 10 %. Treba však vziať do úvahy limitácie hodnotenia pri malom veku a pri kostných zmenách osteoproduktívnych aj cystických.

U pacientky sa v rámci endokrinného postihnutia objavila vo veku 13 rokov i hypertyreóza s následne zahájenou tyreostatickou a symptomatickou liečbou. Vzhľadom ku kolísaniu hyperfunkcie v mutovaných bunkách sa striedali obdobia normofunkcie s hyperfunkciou s priebežnou úpravou liečby. Sínusová tachykardia sa však napriek normalizácii funkcie štítnej žľazy neupravila, preto predpokladáme, že sa jedná o prejav myokardiálneho postihnutia v rámci syndrómu. Dlhodobé sledovanie takisto potvrdilo mierne zvýšené hodnoty aminotransferáz.

Súčasný stav

Pacientka ukončila vysokoškolské štúdium, je zamestnaná ako tlmočníčka a učiteľka. Je nízkeho vzrastu (149 cm, 43 kg), mobilná s pomocou barle (*obr. 1*).

Kostné postihnutie

Prejavy fibróznej dysplázie sú klinicky evidentné v oblasti lebky, zatiaľ bez kompresie hlavových nervov a vplyvu na

Tabuľka
Laboratórne vyšetrenia

	TSH	ft4	E2	PRL	Ca	P	Osteo	CTx	U-kortizol	ALT	ALP	GMT
Norm	0,35–5,5	12,0–22	18–1828	6,0–30	2,1–2,55	0,87–1,45	11,0–43	162–436	153–790	0,1–0,6	0,54–1,7	0,08–0,65
jednotky	mIU/l	pmol/l	pmol/l	ug/l	mmol/l	mmol/l	ug/l	ng/l	nmol/day	ukat/l	ukat/l	ukat/l
1994	0,07			4,94	2,38	0,9				1,4		
1997	1,1				2,48	0,86				1,14	8,74	
2001	0,04									1,67	10,44	
2004	0,009	26,7	575	24,8	2,32	0,95	269	1 972		0,63	6,68	0,84
2005	0,013	16,92	138	13,8	2,22	0,86	159	991		0,58	6,89	1,07
2006-06	0,004	28,9	2 567		2,17	0,92	281	1 316		1,64	6,22	2,05
2006-10	3,18	10,57	663	28,7	2,19	0,91	182	973		0,7	8,31	1,38
2007-02	1,21	12,48	1 129	27,3	2,23	0,97	207	1 049		1,05	8,83	1,58
2007-04	0,072	23,69	2 895	20,9			201,7		909,12	1,03	6,77	1,56
2007-10	0,014	14,28	2 940	15,68	2,11			943	633,32	0,79	6,96	1,45
2007-12	0,47	11,34			2,29	1,03	193,5	1 213	654,4			
2008-02			2 252	11,8			216,3	1 250	474,6	0,66	6,29	1,31
2008-10	0,019	25,23	836	19,27	2,24		224,9	1 124	559,7	0,7	6,38	1,52

E2 – estradiol, Osteo – osteokalcín, CTx – C telopeptid – peptidový marker kostnej resorpcie

zrak a sluch. Signifikantná je malformácia prevažne pravého neurokránia. Deformovaná orbita spôsobuje protrúziu pravého očného bulbu. Prevažne pravá polovica sánky a čeľuste sú cysticky zmenené (*obr. 2*). V dôsledku cystických kostných zmien, mikrofraktúr a fraktúr je pravá dolná končatina kratšia, pravá horná končatina v ramennej kosti významne deformovaná. Hrudný kôš a hrudná chrbtica sú postihnuté kyfioskoliotickou malformáciou. CT skeny (2005) a MRI hlavy (2007) potvrdzujú výrazné deformity kostí lebky. Kosť má sklerotické zhrubnutia, nepravidelnú štruktúru i okraje a obsahuje cystické prejasnenia (*obr. 3*). Gamagrafické vyšetrenie svedčí pre patologickú prestavbu s difúzne zvýšenou akumuláciou osteotropného agens (99mTc-HDP) (*obr. 4*). Markery kostného obratu sú výrazne zvýšené (*tabuľka 1, graf 1*). Hodnota parathormónu sa pri liečbe pohybuje v referenčnom rozmedzí, pri prechodnom miernom náraste hodnôt sme upravili liečbu vitamínom D s úpravou. Vzhľadom na recidívu fraktúr a pretrvávajúce bolesti dlhých kostí sme v 12/07 zamenili perorálne podávaný rizedronát za parenterálny pamidronát v dávke 1 mg/kg počas 3 dní. Interval 6 mesiacov medzi jednotlivými dávkami sme pre objavenie ďalšej fraktúry skrátili na 4 mesiace. Po 3 podaných kúrach pamidronátu

sme u našej pacientky zatiaľ významný vplyv na kostné bolesti ani na hladinu kostných markerov nezaznamenali. Navyše došlo po 2 podaniach pamidronátu ku ďalšej fraktúre femuru. Vzhľadom na takýto klinický obraz predpokladáme, že na kostné lézie by mohla nepriaznivo vplývať aj nevyrovnaná funkcia štítnej žľazy a hyperestrogenizmus.

Kožné zmeny

Hyperpigmentácie sa nachádzajú na hornej i dolnej pere, svetlohnedá hyperpigmentácia je viditeľná v pravej lumbálnej oblasti (*obr. 5*).

Endokrinné postihnutie

Pacientka bola v minulosti liečená pre predčasnú pubertu. Vo veku 24 rokov sme opäť zistili významne zvýšenú hladinu estrogénov (*tabuľka 1*). Prepokladáme, že zdrojom je cista pravého vaječníka produkujúca estradiol. Vplyvom hyperestrogenizmu sa v pravom prsníku u pacientky objavila palpovateľná rezistencia. Sonograficky sa jedná o skupinu malých cýst bez významnej progresie rastu. Pacientka je liečená gestagénmi zabezpečujúcimi pravidelný menštruačný cyklus, zostáva pravidelne sledovaná pre zvýšené riziko rozvoja karcinómu prsníka [5].

Obr. 1

Postava – výška 149 cm, hmotnosť 43 kg. Pravá dolná končatina kratšia, pravá horná končatina v ramennej kosti významne deformovaná. Hrudný kôš a hrudná chrbtica sú postihnuté kyfioskoliotickou malformáciou.



Obr. 2

Hlava – Prejavy fibróznej dysplázie sú klinicky evidentné v oblasti lebky, zatiaľ bez kompresie hlavových nervov a vplyvu na zrak a sluch. Signifikantná je malformácia prevažne pravého neurokránia. Deformovaná orbita spôsobuje protrúziu pravého očného bulbu. Prevažne pravá polovica sánky a čeľuste sú cysticky zmenené



Hypertyreóza prechádza často do normofunkcie až hypofunkcie pri liečbe karbimazolom čo vyžaduje pravidelné kontroly funkcie štítnej žľazy. Podľa ultrasonografického vyšetrenia sú v žľaze prítomné uzly, cysty a drobné kalkifikáty. Scintigraficky je možné vizualizovať hypoaktívne aj hyperaktívne oblasti. Bol popísaný i výskyt papilárneho karcinómu u mladej pacientky s MAS [6]. Pravidelne je zabezpečená sonografická kontrola štítnej žľazy. Navrhovanú chirurgickú liečbu – totálnu tyreoidektómiu, pacientka zatiaľ odmieta [7].

Iné manifestácie ochorenia

Sínusovú tachykardiu považujeme za prejav postihnutia myokardu. Nadmerne zvýšený tonus sympatika spôsobené mutáciou pravdepodobne ovplyvňuje aj sínusový uzol. V liečbe pacientka užíva neselektívny betablokátor. Echokardiograficky neboli zistené štrukturálnej zmeny myokardu ani porucha jeho funkcie.

ALT (alanínaminotransferáza) a GMT (gamaglutamyltransferáza) trvale dosahujú dvojnásobok hornej hranice normy a hodnota AST (aspartátaminotransferáza) do 1,5 násob-

ku hornej hranice referenčného rozmedzia. V dynamike sme nezaznamenali zhoršenie laboratórnych parametrov, pri zobrazovacích vyšetreniach bola štruktúra a veľkosť pečene fyziologická.

Genetické vyšetrenie

Realizovali sme genetické testovanie z periférnych leukocytov. Amplifikáciou a sekvenciou exónu 8 GNAS génu ktorá obsahuje kodón 201 sme prítomnosť typickej mutácie nezistili. Iné exóny GNAS génu boli takisto analyzované s negatívnym výsledkom. Z etických dôvodov ako aj pri jasnom klinickom obraze sme však genetické vyšetrenie DNA buniek z postihnutých tkanív nerealizovali.

Diskusia

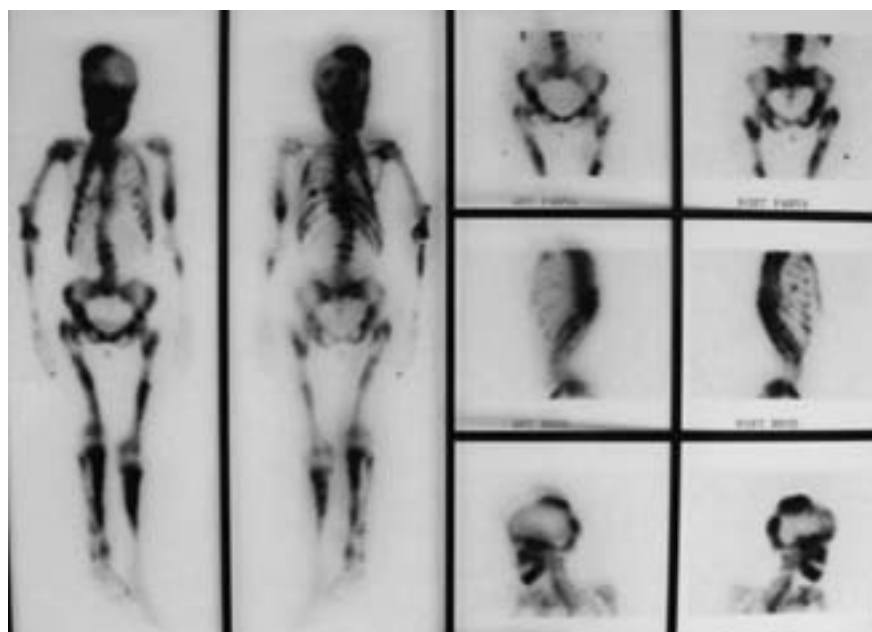
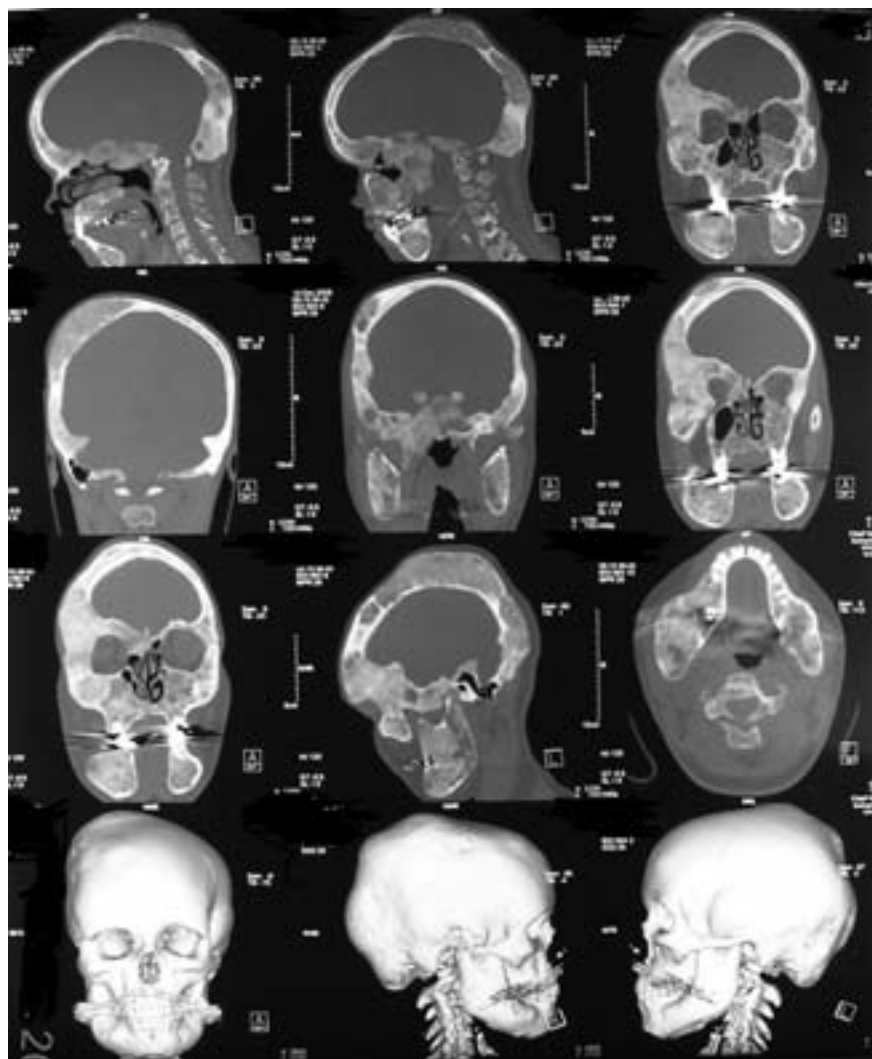
V kazuistike popisujeme prípad dospeléj pacientky s typickým postihnutím v rámci McCune-Albrightovho syndrómu. Prvým prejavom ochorenia bolo objavenie prečasnej puberty vo včasnom detstve. Skorá manifestácia ochorenia súvisí s následne sa rozvinutým obrazom závažnejších fenotypických prejavov.

Obr. 3a (dole a vpravo)
RTG pravého humeru a pravého femuru



Obr. 3b

CT snímka – výrazné deformity kostí lebky. Kost' má sklerotické zhrubnutia, nepravidelnú štruktúru i okraje a obsahuje cystické prejasnenia



Polyostotická kostná dysplázia bola jedným z prvých prejavov ochorenia a v rozmedzí 11 až 14 rokov veku viedla k opakovaným fraktúram dlhých kostí prevažne na pravej strane skeletu. Po zlyhaní liečby kalcitonínom v prevencii fraktúr bola u pacientky iniciovaná perorálna terapia alendronátom a neskôr rizedronátom. Výsledkom bolo obdobie zlepšenia kostnej denzity a žiadna fraktúra dlhých kostí až do veku 23 rokov. Pozoruhodným momentom je fakt, že pacientka nepretržite užívala liečbu po dobu 11 rokov. Neboli pritom zaznamenané žiadne vedľajšie účinky terapie. V publikovaných štúdiách v posledných rokoch popisujú priaznivý efekt parenterálne podávaných bisfosfonátov. Chan et al. publikovali štúdiu pacientov s polyostotickou fibróznou dyspláziou po podávaní intravenózneho pamidronátu po dobu 2 rokov každých 6 mesiacov. Všetci pacienti zaznamenali redukciu kostných bolestí a zlepšenie mobility, u väčšiny pacientov sa znížil počet fraktúr [8]. V nedávno publikovanej štúdii Lala et al. hodnotili dlhodobý účinok a bezpečnosť liečby pamidronátom pri fibróznej kostnej dysplázii pacientov s McCune-Albrightovým syndrómom. V štúdiu bolo zahrnutých 14 pacientov a liečba mala za výsledok redukciu počtu fraktúr ako aj kostnej bolesti a rádiologický prejav zlepšenia hojenia kostných lézií [9]. Naša pacientka sa sťažovala na perzistujúcu kostnú bolesť v mieste najvýraznejších prejavov dysplázie kostí, ktorá býva dôsledkom početných mikrofraktúr a kostných deformít pri vysokom kostnom obrate. Napriek pokračovaniu v liečbe bisfosfonátom sa po dlhšom období (9 rokov) objavila fraktúra dlhej kosti. Vzhľadom k tomu sme sa rozhodli zameniť rizedronát za parenterálne podaný pamidronát ako za najlepšie dokumentovaný bisfosfonát v terapii MAS. Napriek opakovanému podaniu lieku v odporúčanej dávke, najskôr v 6 mesačnom, neskôr vo 4 mesačnom intervale, sme nezaznamenali zlepšenie kostnej boles-

Obr. 4 (vlevo)

Gamagrafické vyšetrenie skeletu – patologická prestavba s difúzne zvýšenou akumuláciou osteotropného agens (99mTc-HDP)

ti ani markerov kostného obratu, objavila sa dokonca fraktúra femuru. Na zváženie zostáva zámena pamidronátu za kyselinu zoledronovú. Podľa prehľadu autorov z Lyonu [10] pamidronát preukázal zlepšenie rádiologických aspektov kostnej dysplázie u asi 50 % pacientov, u 9 pacientov ktorí neodpovedali dobre na liečbu pamidronátom však zámena za zoledronát nepreukázala podstatné zlepšenie. Kontrolované štúdie zatiaľ chýbajú.

V endokrinných prejavoch dominuje hypertyreóza a autonómna estrogénová nadprodukcia. Len medikamentózna liečba hypertyreózy McCune-Albrightovho syndrómu nemôže byť dlhodobo úspešná vzhľadom k molekulárnej patogenéze nadprodukcie tyroxínu. Chirurgické riešenie – tyreoidektómia, považujeme za najvhodnejší terapeutický postup, pacientka však doposiaľ s operáciou nesúhlasila. Obdobia zvýšenej i zníženej funkcie štítnej žľazy majú na kostné zmeny nepriaznivý efekt.

Hyperestrogenizmus pri McCune-Albrightom syndróme je spôsobený autonómnou estrogénovou nadprodukciou v ovariálnej folikulárnej cyste [11,12,13]. Molekulárny me-

chanizmus je podobný všetkým bunkovým nadprodukciami pri MAS. Pravostranná ovariálna cysta bola sonograficky potvrdená v roku 2006, čo súvisí s laboratórne potvrdeným hyperestrogenizmom. Matarazzo et al. publikovali štúdiu 10 adolescentných a dospelých pacientiek s MAS s recidivujúcim periférnym hyperestrogenizmom. Jedinou efektívnou liečbou tohto stavu bola selektívna resekcia ovária, cystektómia [14]. Estrogénové receptory sú prítomné aj na osteogénnych bunkách kostných lézií. Bol popísaný prípad rýchlej progresie kostných lézií u gravidnej pacientky s kostnou dyspláziou [15]. Mohli by sme to teda považovať za nepriamy dôkaz negatívneho vplyvu hyperestrogenizmu na kostné ochorenie. U našej pacientky teda treba brať do úvahy nepriaznivý vplyv hypertyreózy a hyperestrogenizmu na progresiu kostných lézií a nemožno vylúčiť, že práve uvedené endokrinné zmeny sa spolupodieľali na recidíve fraktúr dlhých kostí. Otázkou zostáva ďalší terapeutický postup u pacientky. Do úvahy by prichádzalo operačné riešenie ako tyreopatie (strumektómia), tak i hyperestrogenizmu (cystektómia), aj keď nie je možné zaručiť ich liečebnú účinnosť. Pacientka zatiaľ s navrhovaným operačným riešením nesúhlasí. Zatiaľ pokračujeme v terapii pamidronátom v kratších intervaloch a očakávame výsledky pri dlhodobjšom sledovaní.

Pravidelne pacientku vyšetrujeme i na prípadnú novovzniknutú nadprodukcii iných endokrinných orgánov, ktoré by mohli mať i nepriaznivý vplyv na kostné zmeny, častý je výskyt nadbytku rastového hormónu a prolaktínu, možný i periférny hyperkorticismus u pacientov s MAS.

U pacientky sme genetickým vyšetrením pri vzorke z periférnej krvi mutáciu nezachytili. Táto skutočnosť je však plne v súlade so zisteniami "European collaborative study", ktorá záchyt mutácie z periférnej krvi zistila len v 21 % zo 131 vyšetrených pacientov s MAS [16,17,18]

Záver

Prezentujeme prípad dospeléj pacientky s McCune-Albrightovým syndrómom. V klinickom obraze dominuje kostné postihnutie, tyreoidálna hyperfunkcia a recidíva hyperestrogenizmu. V liečbe týchto stavov nie je všeobecne akceptovaný konsenzus. Hoci liečba bisfosfonátmi prináša pacientom efekt, žiadna dostupná terapia nezastaví, len spomalí progresiu kostného ochorenia. Liečba hyperestrogenizmu je predmetom prebiehajúcich diskusií. Klinický význam postihnutia iných orgánov ako napr. sínusová tachykardia alebo postihnutie pečene nie je zatiaľ úplne jasný. Naša kazuistika je dôkazom toho, že liečba týchto pacientov zostáva výzvou aj v súčasnosti. McCune Albrightov syndróm by sa mal zvažovať v diferenciálnej diagnostike osteoporózy s hyperpigmentáciami a anamnézou endokrinopatií i u dospelých pacientov.

Literatúra

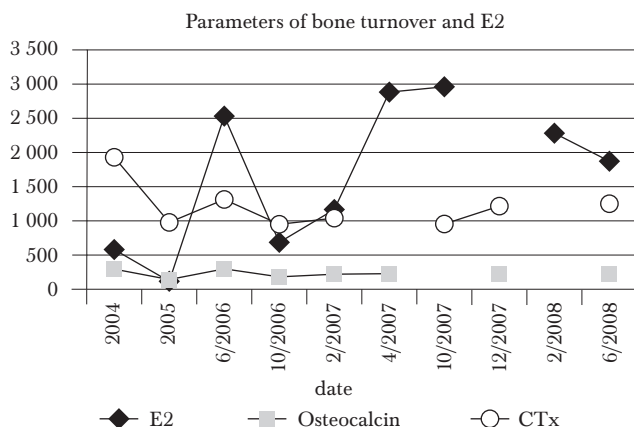
1. Mišíková Z, Košťálová I, Spišák L. McCune-Albright Syndrome – a case report. Paediatr Paedol. 1995;30:101.
2. Šnajderová M, Lebl J, Zemková D, Koloušková S, Němcová A, Zounarová M, Hubáčková M, Jeřábková V. McCune-Albrightův syndrom u dívky s gonadotropin-independentnou formou předčasné puberty. Čs. pediatri. 1996;51(6):360–362.
3. Volkl TM, Dorr HG. McCune-Albright syndrome: clinical picture and natural history in children and adolescents. J Pediatr Endocrinol Metab. May 2006;19 Suppl 2:551–9.

Obr. 5

Hyperpigmentácie sa nachádzajú na hornej i dolnej pere



Graf 1
Znázornenie hodnôt CTx, osteokalcínu a estradiolu
v časovom grafe



4. Lala R, Matarazzo P, Andreo M, Marzari D, Beloone J, Corrias A, de Sanctis C. Bisphosphonate treatment of bone fibrous dysplasia in McCune-Albright syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006 May;19 Suppl 2:583–93.
5. Houston TL, Simmons RM. Ductal carcinoma in situ in a 27-year old woman with McCune-Albright syndrome. *Breast J*. 2004;10(5):440–442.
6. Bonat S, Shenker A, Monroe J. Papillary thyroid carcinoma (PTC) in a child with McCune-Albright syndrome (MAS): More than a random association? Abstract Book. 2000 Proc 82nd Ann Mtg Endo Soc. Toronto Canada 2000 2099.
7. De Sanctis C, Lala R, Matarazzo P. McCune-Albright syndrome: a longitudinal study of 32 patients. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1999;12(6):817–26.
8. Chan B, Zacharin M. Maternal and infant outcome after pamidronate treatment of polyostotic fibrous dysplasia and osteogenesis imperfecta before conception: a report of four treatments of bone fibrous dysplasia in McCune-Albright syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006 19 Suppl 2 583–93.
9. Lala R, Matarazzo P, Andreo M, Marzari D, Bellone J, Corrias A, et al. Bisphosphonate treatment of bone fibrous dysplasia in McCune-Albright syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006 19 Suppl 2 583–93.
10. Chapurlat RD. Medical therapy in adults with fibrous dysplasia of bone. *Journal of bone and mineral research*. 2006, vol. 21, Suppl 2 P114–P119.
11. Matarazzo P, Lala R, Andreo M, Einaudi S, Altare R, Viora E, Buzi F, Luca F, de Santis V, Rigon F, Wasniewska M, de Sanctis L, de Sanctis C. McCune-Albright Syndrome: Persistence of autonomous ovarian hyperfunction during adolescence and early adult age. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006;19:607–617.
12. Lala R, Andreo M, Pucci A, Matarazzo P. Persistent hyperestrogenism after precocious puberty in young females with McCune-Albright syndrome. *Pediatrics endocrinology reviews*. 2007;4:423–428.
13. Maesaka H, Abe Y, Tachibana K, Adachi M, Asakura Y. Ovarian function in three female patients with McCune-Albright syndrome with persistent autonomous ovarian activity. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002 15 Suppl 3:903–11.
14. Laven JS, Lumbroso S, Sultan C, Fauser BC. Management of infertility in a patient presenting with ovarian dysfunction and McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1076–1078.
15. Kaplan, Fallon, Boden, Schmidt, Senior, Haddad. Estrogen receptors in bone in a patient with polyostotic fibrous fibrous dysplasia (McCune-Albright syndrome) *New Eng J Med*. 1988;319:421–425.
16. Lietman SA, Ding C, Levine MA. A highly sensitive polymerase chain reaction method detects activating mutations of GNAS gene in peripheral blood cells in McCune-Albright syndrome or isolated fibrous dysplasia. *J Bone Joint Surg Am*. Nov 2005;87(11):2489–94.
17. De Sanctis L, Delmastro L, Russo MC, Matarazzo P, Lala R, de Sanctis C. Genetics of McCune-Albright syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. May 2006;19 Suppl 2:577–82.
18. Lumbroso S, Paris F, Sultan Ch. Activating Gs alpha mutations: Analysis of 113 patients with signs of McCune-Albright syndrome – A European collaborative study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(5): 2107–2113.