

· 标准 · 方案 · 指南 ·

中国儿童 McCune-Albright 综合征 诊疗共识(2023)

中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组

中华儿科杂志编辑委员会

国家儿童健康与疾病临床医学研究中心

通信作者:傅君芬,浙江大学医学院附属儿童医院内分泌科 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,杭州 310052, Email: fjf68@zju.edu.cn;李燕虹,中山大学附属第一医院儿科,广州 510080, Email: lyanh@mail.sysu.edu.cn

【摘要】 McCune-Albright 综合征(MAS)是因GNAS基因体细胞获得功能性变异所致的罕见病,通常以皮肤牛奶咖啡斑、外周性早熟及骨纤维发育不良“三联征”为典型特征,但随基因变异发生时间、所涉及的器官和组织范围不同,疾病症状及严重程度可呈现多样化表现。常规的外周血基因检测阳性率较低,诊断主要依靠典型临床表现,临床表型复杂多样者容易误诊、漏诊。MAS尚无根治方法,主要为对症治疗,但治疗方法复杂,治疗药物多为超说明书用药。尽早诊断并及时评估和处理并存疾病,规范及合理用药,多学科协同长期随访和管理,对改善预后提高生存质量至关重要。

基金项目:国家重点研发计划(2021YFC2701901)

Expert consensus on diagnosis and management of McCune-Albright syndrome in children (2023)

The Subspecialty Group of Endocrinology, Hereditary and Metabolic Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; the Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics; National Clinical Research Center for Child Health

Corresponding author: Fu Junfen, Department of Endocrinology, Children's Hospital of Zhejiang University School of Medicine, National Clinical Research Center for Child Health, Hangzhou 310052, China, Email: fjf68@zju.edu.cn; Li Yanhong, Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China, Email: lyanh@mail.sysu.edu.cn

McCune-Albright 综合征(McCune-Albright syndrome, MAS, OMIM#174800)是一组罕见的临床综合征,发病率1/1 000 000~1/100 000^[1-2],致病机制为编码G蛋白 α 亚基的GNAS基因的体细胞获得功能性变异^[3]。G蛋白受体遍布全身各组织,介导了多种糖蛋白肽类,包括促甲状腺素(thyroid stimulating hormone, TSH)、促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、生长激素

(growth hormone, GH)等,以及神经肽类激素、非神经组织和非内分泌器官细胞功能的调节,因此该基因变异可导致多种内分泌腺体高功能状态及多系统、多器官组织病变,并造成临床表现谱系广泛、诊断困难,治疗方案复杂且药物多属于超说明书用药,诊治具有挑战性^[4-5]。MAS是全生命周期的疾病,儿童期出现的病变可持续至成年,过渡期则可能面临月经紊乱、性腺功能和生育等问题,GNAS基因变异与某些肿瘤的发生可能有关,因此需长期随访和多学科协同管理^[4, 6]。为提高临床医生对

DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20231002-00241

收稿日期 2023-10-02 本文编辑 苗时雨

引用本文:中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,中华儿科杂志编辑委员会,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心.中国儿童McCune-Albright综合征诊疗共识(2023)[J].中华儿科杂志,2024,62(2):101-107. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20231002-00241.



中华医学会儿科学分会
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



MAS 的整体认识,规范临床诊治和管理,现由中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组、中华儿科杂志编辑委员会和国家儿童健康与疾病临床医学研究中心组织专家,在参考国内外相关研究进展和诊疗指南基础上,历时 1 年制订中国儿童 MAS 诊疗共识。

一、MAS 的诊断

(一) 临床表现

典型三联征包括外周性性早熟(peripheral precocious puberty, PPP)、皮肤牛奶咖啡斑和骨纤维发育不良(fibrous dysplasia of bone, FD),但三联征只约占 24%^[7]。随GNAS基因变异发生时间及在各组织、器官体细胞变异的嵌合程度不同,MAS 病变范围和严重程度不同,从仅有皮肤表现到发生危及生命的病变(如新生儿皮质醇增多症),临床表现多样且存在个体差异^[4-7]。

1. 皮肤牛奶咖啡斑:较常见,可在出生时或出生后不久即出现。为皮肤的淡棕色色素斑。典型者常见于颈部、臀部,小如钱币状,大至融合成片,甚至占据半个躯干,边缘不规则、呈锯齿状,多位于躯体一侧不越过中线,但部分可超越中线。色素斑的大小、范围与疾病严重程度无关联。近年认为色素斑分布与FD发生位置无相关性^[4-8]。

2. 内分泌系统病变:(1)PPP发生年龄从出生后数月龄至6~7岁不等,女童多见,男女比例约1:9^[9]。女童约85%发生PPP,是最常见的内分泌系统表现,也常是初诊症状。表现为乳房发育,身高生长加速,并可出现乳晕和小阴唇着色,处女膜水肿,阴道大量白色分泌物,同时B超可发现卵巢囊肿(一侧或双侧)。PPP可反复发作,半数在4岁之前第1次发作,后续是否、何时会再次发作则难以预测。发作间期乳房消退、卵巢囊肿消失,并可产生撤退性出血。反复发作者除复发性卵巢囊肿外,骨龄显著超前,部分后续可转为中枢性性早熟(central precocious puberty, CPP)。男童则以一侧或双侧睾丸增大和(或)睾丸B超检查异常更常见,约占85%,仅10%~15%发生PPP,表现为阴茎增大、阴毛生长、痤疮等和生长加速、骨龄超前,部分后续同样可继发CPP^[9-11]。(2)10%~30%患儿发生轻至中度甲状腺功能亢进症并可持续至成年。GNAS基因变异导致5'-脱碘酶活性增加,故可表现为T3型甲状腺功能亢进症(以下简称甲亢)。甲状腺超声异常的检出率为31%~54%,为甲状腺混合性囊肿或结节,超声可见双侧弥漫性甲状腺肿大及

多发的高或低回声结节,可伴或不伴甲状腺功能异常。少数病例发生甲状腺癌^[12-14]。(3)15%~20%患儿出现GH分泌过多,其中46%~80%合并高泌乳素血症,但影像学检查仅30%~65%可检出垂体腺瘤^[15]。垂体高功能以男童更常见,文献报道可达80%^[15-16]。与成人不同,垂体高功能的患儿很少出现泌乳、肢端肥大症表现,需要通过辅助检查明确诊断。(4)非ACTH依赖性皮质醇增多症是MAS罕见但严重的病变之一,多于1岁内发病,新生儿起病者可以是MAS的首发症状。患儿通常出生时为小于胎龄儿,除生长迟缓、喂养困难外可有库欣面容并出现高血压、高血糖和呼吸系统等症状。1/3~1/2患儿可自行缓解,但少数患儿症状严重需要肾上腺切除。新生儿期的皮质醇增多可影响远期的神经发育,自行缓解的患儿后续可能发生迟发型肾上腺皮质功能低下,故需要长期随访评估^[17]。

3. FD与成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor 23, FGF23)介导的低磷血症:GNAS基因变异导致骨祖细胞分化异常,正常骨骼被不规则新生骨和纤维基质替代从而产生FD,可单独出现也可与其他病变并存,在PPP表现的患儿中FD检出率46%~98%^[5,7]。FD临床表现因受累部位和病变程度不同各异,可呈单个病灶、无症状、仅在检查中被意外发现,也可累及全身多处骨骼并导致严重并发症。常见部位为颅面骨和股骨近端,表现为头面部无痛性的“包块”、头颅不对称或大头畸形、腿痛、跛行、病理性骨折,反复的病理性骨折又可加剧骨骼畸形并导致功能障碍。颅底FD可压迫颅神经致视力和听力受损。脊柱FD可致脊柱侧弯,少数进行性加重并影响心肺功能。FD常在幼儿期(3~5岁)才出现,后可呈静止状态或逐渐扩展,包括原病灶增大和新病灶出现,某些患儿成年后FD进展停止,但某些患儿(尤其合并GH分泌过多者)FD仍持续加重^[18]。骨痛在儿童较少见,一般在青少年期出现并进展至成年。当发生骨折、FD内出血或动脉瘤样骨囊肿时,会出现急性、剧烈疼痛,局部快速肿大、畸形,甚至压迫视神经引起失明。FD有恶性变可能,尤其合并GH分泌过多或有放疗史者骨肉瘤的发生风险增加^[19]。FD可产生过量FGF23导致低磷血症并因此加剧骨痛、增加骨折和畸形的风险^[20]。

4. 其他非内分泌系统病变:婴儿可有肝炎、胆汁淤积症,儿童期可发生胃食管反流^[21]。其他病变包括胃肠息肉、肝炎、肝硬化、肝腺瘤、肝脏局灶性

结节增生、肝母细胞瘤、肝细胞癌、胰腺炎及胆道及胰腺肿瘤等^[22-23]。心血管系统症状包括猝死、恶性心律失常、高输出量心力衰竭和主动脉根部扩张等,是导致患儿早期死亡的原因^[24-25]。肌内黏液瘤(也称 Mazabraud 综合征)为肢体或躯干无痛性包块,多无自觉症状,仅在体检时被偶然发现^[26]。罕有发生骨髓造血功能衰竭^[27]。MAS 女性罹患乳腺癌的风险高于普通人群,且发生年龄较早,需要关注^[28]。

(二) 辅助检查

1. 实验室检查:(1)基础雌二醇、睾酮、FSH 和 LH 水平。MAS 呈现典型 PPP 表现,血雌二醇、睾酮增高而基础 FSH、LH 呈现抑制状态,甚至低于检测下限。但需要注意在发作间期性激素水平可正常。必要时可行促性腺激素释放激素(luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH)或促性腺激素释放激素类似物(gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRHa)激发试验鉴别或判断是否继发 CPP,检测肾上腺源雄激素以排除肾上腺疾病。(2)甲状腺功能包括 TSH、游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素、总三碘甲状腺原氨酸、总甲状腺素及抗甲状腺抗体。(3)8:00 及 0:00 血皮质醇、8:00 ACTH、24 h 尿游离皮质醇、小剂量地塞米松抑制试验及大剂量地塞米松抑制试验(必要时)。新生儿期曾经有皮质醇增多症且能自发缓解者,后续可能需要 ACTH 兴奋试验了解是否有肾上腺皮质功能减退。(4)空腹血 GH、血泌乳素和血胰岛素样生长因子 1(insulin-like growth factor-1, IGF-1),疑诊 GH 分泌过多者需行口服葡萄糖抑制生长激素试验了解 GH 分泌状态。(5)肝功能、肾功能、血常规、血钙、血磷、尿磷、碱性磷酸酶、25-羟维生素 D、甲状旁腺素并计算肾小管最大磷酸盐重吸收率(tubular maximum reabsorption of phosphate, TmP)/肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR),有条件者可检测 FGF23。

2. 影像学检查:(1)女童盆腔 B 超可见子宫增大、内膜增厚,一侧或双侧卵巢囊肿(囊性或囊实性)。男童睾丸 B 超可见一侧或双侧睾丸增大,内见多个分散的低或高回声病变或睾丸微石症。甲状腺、肝胆胰脾及心血管彩超视病情需要选择。(2)左手正位 X 线片可见骨龄超前,临床提示有脊柱侧弯时行脊柱全长正侧位 X 线片。(3)全身骨扫描或全身磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)可协助了解和评估全身 FD 病灶分布及负荷

情况。头颅 CT 可了解颅底 FD 情况,也可选择低辐射剂量的 2D 或 3D EOS X 线影像系统。已经明确只有局部 FD 病灶,可采用局部 X 线片。(4)临床疑诊垂体高功能时需行鞍区 MRI 检查, MAS 垂体瘤常呈多灶性。(5)合并非 ACTH 依赖性皮质醇增多症者肾上腺 CT 可见一侧或双侧肾上腺大结节样增生。(6)临床疑诊有肝胆道及胰腺病变时可选择肝胆超声、上腹部 MRI 或磁共振胰胆管成像检查。

3. GNAS 基因检测:GNAS 基因变异的细胞分布和比例状况由发生变异的时期决定,且呈镶嵌式分布,因此外周血进行常规 PCR 及二代测序的阳性率往往比较低,仅 20%~30%^[6]。报道的 GNAS 基因变异热点为第 8 外显子的第 201 位精氨酸被组氨酸或半胱氨酸取代。采用热点变异位点的二代深度测序技术、实时荧光焦磷酸解激活聚合反应技术以及微滴式数字化 PCR 等更敏感的检测方法,可以增加检测阳性率。也可采取病变组织进行基因检测,卵巢、骨骼等病变组织基因分析的阳性率可达 80%^[6, 29-30],但皮肤病变基因检出率低,有文献指出即使具三联征者也仅有 1/7 的患儿可在皮肤组织检测到基因变异^[7, 31],故需要注意避免不必要的活检。

(三) 诊断、鉴别诊断

1. 临床诊断标准:FD 和 FD 以外任何 1 项及以上的主要临床表现或无 FD 但有 FD 以外任何 2 项及以上的主要临床表现,可临床诊断^[4-6]。FD 以外的主要临床表现包括:(1)符合 MAS 的典型皮肤牛奶咖啡斑。(2)女童非 GnRH 依赖性性早熟,复发性卵巢囊肿。男童非 GnRH 依赖性性早熟(睾丸自主产生雄激素)或超声检测到符合 MAS 的典型睾丸病变表现(可伴或不伴 PPP)。(3)甲状腺超声提示符合 MAS 的甲状腺病变表现(参见临床表现),可伴或不伴非自身免疫性甲状腺功能亢进症。(4)GH 分泌过多。(5)新生儿非 ACTH 依赖性皮质醇增多症。

2. 基因诊断:有 FD 或典型三联征者临床诊断较明确,基因检测并非必需。不典型患儿(如只有 1 项 FD 以外的临床表现)则常需要进一步基因诊断,但建议只在性腺、骨骼病变性质无法明确,需要手术活检或与肿瘤鉴别;或因卵巢巨大囊肿、卵巢扭转、肝脏占位、垂体腺瘤等需要手术治疗时,取组织作病理诊断同时行 GNAS 基因检测。

3. 鉴别诊断:(1)与其他类型 PPP 及 CPP 鉴别:性腺(卵巢或睾丸)和肾上腺肿瘤、先天性肾上腺皮

质增生症以及外源性性激素摄入等,男童还需要排除家族性男性限性早熟以及分泌绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)的肿瘤(生殖细胞瘤、肝脏肿瘤和神经母细胞瘤等)。依据病史、临床表现(肿瘤者可有异性性早熟表现)、检测肾上腺源雄激素及肿瘤标志物(如甲胎蛋白、 β -HCG)、影像学检查可鉴别。在 PPP 发作间歇期需要行 LHRH 或 GnRHa 激发试验与 CPP 鉴别^[32-33]。(2)与其他骨骼疾病鉴别:FD 者需要排除骨肿瘤、郎格罕细胞组织细胞增生症(骨嗜酸性肉芽肿)、动脉瘤样骨囊肿、骨坏死等,尤其是单骨、单病灶且无其他 MAS 典型表现者,有时需要手术活检病理诊断明确^[5-6]。(3)与其他有牛奶咖啡斑的疾病鉴别:RAS 信号通路疾病如神经纤维瘤病 1 型、努南综合征伴多发雀斑、Castello 综合征、Legius 综合征等,咖啡斑边界光整,数量多,可随年龄增长而增多,并具有特殊面容、智力低下或长骨骨皮质发育不良等临床表现可鉴别。特纳综合征、Silver-Russell 综合征、Rubinstein-Taybi 综合征、Kabuki 综合征等虽有咖啡斑但同时有矮小、特殊面容等特征。必要时可通过染色体或基因检测明确。(4)表现为孤立卵巢囊肿者:需与卵巢肿瘤或其他卵巢囊肿鉴别。儿童的卵巢肿瘤除性早熟,尚可腹痛(包括卵巢扭转的急腹症)、腹部包块等表现。鉴别依靠盆腔超声或 CT 等影像学、血肿瘤标志物检测。Van Wyk-Grumbach 综合征或垂体腺瘤(分泌 FSH 为主)可有卵巢增大、卵巢囊肿、高雌激素表现,但依据典型原发性甲状腺功能减退症表现及血 FSH 增高可资鉴别。

二、MAS 的治疗和管理

MAS 的治疗较为复杂且具有挑战性,临床通常使用芳香化酶抑制剂及雌激素受体拮抗剂减少阴道流血并缓解乳房发育等性早熟症状^[34-36],采用双磷酸盐等缓解骨痛^[36-37],但上述药物均属于超说明书用药,在治疗前需与患儿家长充分沟通,并建议转诊至有治疗经验的儿科内分泌专科治疗。多系统的病变(如垂体瘤、肝胆系统肿瘤等)或卵巢囊肿扭转的处理需要多学科参与,并需要长期追踪随访和管理。

(一)性早熟管理

当骨龄提前 2 年以上,或根据骨龄的预测成年身高低于人群平均身高 $-2s$ 或 P_3 以下,或出现反复阴道出血和(或)因 PPP 带来的心理问题时,应考虑药物治疗^[4, 6]。

1. 女童 PPP:芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors, AIS)是一线药物。AIS 可以阻断雄激素

向雌激素转化从而降低体内雌激素水平,从而缓解乳房发育和子宫增大,终止或减少阴道出血症状,并延缓骨龄进展,改善预测成年身高。未经治疗女童成年身高多低于正常人群身高的 $-2s$ 以下,治疗后成年身高可达到正常范围^[34]。临床常用第三代 AIS,来曲唑剂量为 $1\sim 2\text{ mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$,最大量 $2.5\text{ mg}/\text{d}$,每天 1 次口服,疗程至少半年,以后视 PPP 发作情况判断和调整疗程。阿那曲唑治疗 MAS 的疗效尚需要更多研究证实,剂量为 $1\text{ mg}/\text{d}$,每天 1 次口服。MAS 女童在长期使用 AIS 期间较少高雄激素表现。长期使用 AIS 虽未见明显的不良反应,但仍需要注意头痛、关节痛等症状及定期监测血脂、糖代谢、肝功能、血常规及骨密度等情况。部分患儿在来曲唑治疗期间会有脱逸现象,雌激素再次升高,此时可考虑联合或更改二线药物(雌激素受体拮抗剂),包括他莫昔芬、氟维司琼。他莫昔芬剂量为 $0.4\sim 0.6\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,分次口服,最大量 $30\text{ mg}/\text{d}$,长期使用需要注意远期子宫内膜增生或癌变的风险^[35]。氟维司琼是竞争性雌激素受体拮抗剂,效果优于他莫昔芬且不增加子宫内膜增生风险,国际多中心研究显示 $4\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{次})$,每个月 1 次注射可有效减少阴道出血和延缓骨龄进展^[36]。

2. 男童 PPP: AIS 剂量同上。因 AIS 可导致雄激素异常增高,需要联合雄激素拮抗剂,如螺内酯[也称安体舒通,剂量 $5\sim 7\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]、氟他胺[起始剂量 $5\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,后可逐渐增加,最大至 $10\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]或比卡鲁胺[剂量 $1.5\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]^[6, 11]。

当 MAS 患儿 PPP 转为 CPP 后,则按 CPP 共识联合 GnRHa 治疗。MAS 卵巢囊肿呈复发性,且手术可能影响卵巢储备,故需谨慎,只在高度怀疑发生了囊肿破裂、出血、扭转等急腹症;或卵巢囊肿较大(5 cm 以上)且存在扭转的高风险情况;或临床无法排除肿瘤需要病理诊断时可考虑手术。MAS 男童的睾丸病变也尽量避免不必要的手术,但需要每年定期体检睾丸容积及质地及复查 B 超^[4, 6, 11, 32]。

(二)甲状腺病变

超声结果异常者遵循儿童甲状腺结节的处理流程并定期复查。合并甲状腺功能亢进症者可采用甲巯咪唑(剂量同儿童甲亢的治疗),部分患儿可能需要手术治疗,放疗可增加甲状腺癌风险故不推荐^[11]。

(三)垂体 GH 和(或)泌乳素分泌过多或垂体腺瘤

1. 药物是一线治疗,且需长期治疗,目标为使

血 IGF-1 维持在 $-2 \sim +1 s$ 水平。首选生长抑素类药物 (somatostatin analogues, SSA), 代表性药物有奥曲肽、帕瑞肽、兰瑞肽及其长效释放剂型 (long-acting release, LAR, 常用兰瑞肽 LAR, 可每 4 周用药 1 次)。不良反应包括恶心、腹痛、腹泻等。培维索孟是 GH 受体拮抗剂, 可单独使用或联合 SSA。多巴胺受体激动剂如卡麦角林对于轻中度的 GH 分泌过多可有效^[4, 6, 13, 15]。

2. 手术: 适用于药物治疗失败者。颅底的 FD 会增加经蝶鞍手术难度, 且 MAS 垂体瘤须行全垂体切除术, 可遗留永久性的多种或全垂体功能减退症, 需要终生替代治疗。

3. 放疗: 可能增加远期骨肉瘤发生的风险, 故仍存在争议。仅作为药物治疗失败且手术也不能完整切除垂体腺瘤情况下的选择。

(四) 新生儿或小婴儿皮质醇增多症

轻症者可先观察是否能自发缓解。症状严重且不缓解的患儿需要肾上腺切除术, 多数需要双侧肾上腺全切除, 术后会造成永久性的肾上腺皮质功能减退, 需要终生替代治疗。如果 CT 显示仅一侧肾上腺结节样增生, 尽量选择一侧肾上腺切除。暂不能手术者, 可予甲吡酮、酮康唑或米托坦等药物治疗^[4, 6]。

(五) FD 处理

尚无药物可以终止 FD 的进程。治疗重点围绕缓解骨痛、减少骨折和骨骼畸形以便最大限度保留运动功能。

1. 缓解骨痛: (1) 骨痛时可酌情使用非甾体抗炎药。局限性、急性的骨痛常提示骨折、局部出血或动脉瘤样骨囊肿形成, 需要外科协助处理。(2) 合并 FGF23 介导的肾小管磷酸盐排泄过多情况, 需要补充活性维生素 D [$15 \sim 60 \text{ ng}/(\text{kg} \cdot \text{d})$] 及磷酸盐 [以磷元素计算, $15 \sim 60 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 分 4~6 次口服], 并注意避免继发甲状旁腺功能亢进^[4, 6]。(3) 慢性、持续性、弥漫性的骨痛可使用双磷酸盐, 静脉用药效果优于口服。多采用帕米磷酸盐剂量 $0.5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{次})$ (成人 $60 \sim 90 \text{ mg}/\text{次}$) 静脉滴注, 或唑来磷酸盐 $0.075 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{次})$ (成人 $4 \sim 5 \text{ mg}/\text{次}$) 静脉注射。给药间隔时间尚未统一, 一般根据骨痛改善情况, 每 4~12 周至半年不等。静脉使用双磷酸盐可有寒战、发热、关节肌肉疼痛等, 需要及时处理。下颌骨坏死是严重不良反应, 虽然在患儿中少见, 也需要特别关注^[4, 37-39]。(4) 双磷酸盐只能缓解部分患儿的骨痛, 也无法阻止 FD 的进展。近年也尝试使用

FGF23 的靶向抑制剂布罗索优单抗、RANKL 抑制剂地舒单抗缓解骨痛和减缓 FD 进展, 但仍需要更多研究提供治疗依据^[40-41]。

2. 外科及其他治疗: 修复骨折和纠正骨骼畸形, 定期随访四肢、脊柱骨骼状况及 FD (尤其是颅底) 进展情况以及肢体功能锻炼等。

(六) 随访管理

1. 内分泌系统病变初筛与随访管理: 初诊无 PPP 表现但有骨龄加速者, 需注意是否合并甲亢或垂体高功能, 并需要定期随访性征发育情况, 以免漏诊。男童每次随诊需要注意触诊睾丸容积和质地, 已经有睾丸病变者, 每年复查睾丸超声^[4, 6, 32]。初诊无皮质醇增多症病史或表现者, 后续每 6 个月评估 1 次 (临床症状、体检, 必要时复查皮质醇节律、24 小时尿游离皮质醇等) 直至 3 岁^[42]。曾发生皮质醇增多症接受肾上腺次全切除或能自发缓解者, 在儿童期、成年期需要注意是否合并肾上腺皮质功能减退, 必要时行 ACTH 兴奋试验。初诊已经有甲状腺病变者按相应疾病流程治疗和随诊评估。每次随访需要注意体检甲状腺大小及结节情况。初诊甲状腺检查结果可疑异常者则需要定期复查, 3 岁以下每 4~6 个月、3 岁以上每年复查 1 次^[4, 6]。呈现身高生长加速且无法用性早熟或甲亢等疾病解释并疑诊垂体腺瘤和 (或) 垂体高功能状态、空腹 GH 增高者, 需行口服葡萄糖抑制生长激素试验, 若结果正常不能完全排除病变, 后续需定期观察生长速度, 每 4~6 个月复查空腹 GH、IGF-1 水平, 必要时重复口服葡萄糖抑制试验。有严重颅底 FD 者, 即使儿童期无生长加速、空腹 GH 及 IGF-1 等检查也正常者, 仍建议随访监测 IGF-1 水平, 因少数患儿 GH 分泌过多可在过渡期才出现^[4, 6]。

2. FD 初筛与随访管理: FD 初筛年龄建议在 5 岁。5 岁前已经有明显 FD 症状者可先对症并评估畸形和功能受损程度、避免加重因素等, 待 5 岁后再作全身骨扫描评估 FD 负荷情况^[4, 6, 18]。5 岁以上筛查明确未见 FD 者后续可以不必再复查骨扫描。筛查时仍未完全排除 FD 或后续出现骨痛等 FD 症状者可以采用局部 X 线复查。需要注意的是, EOS 系统可能漏诊颅骨的 FD。已经确诊有 FD 者需要定期复查 FD 的负荷 (病灶是否增大、是否有新 FD 发生)、血磷和 Tmp/GFR 、25-羟维生素 D 水平。颅面 FD 需每 5 年复查 1 次头颅 CT, 每年评估颅神经 (尤其是听、视神经) 情况。脊柱和四肢 FD 者, 需要定期体检和评估脊柱侧弯、肢体长度 (是否



不对称及程度)及运动能力状况,同时需要记录骨痛次数、持续时间和程度,有无骨折及次数等。脊柱侧弯严重者,还需要注意评估心肺功能。FD强调长期的综合管理,需要告知患儿及家长FD的相关知识,鼓励适当的运动,注意避免维生素D缺乏等因素。发生严重骨骼问题时,需要及时转诊给外科^[4, 6, 16, 43]。

3. 过渡期管理:MAS女童的卵巢自主性高功能状态可以持续存在直至成年,故容易出现异常子宫出血甚至继发贫血等问题,不孕症发生率也较高^[44]。MAS男童在成年后的睾丸功能状况仍然需要追踪和评估。此外,MAS患儿在儿童期发生的并发症,如FD、内分泌系统及其他系统的并发症仍然会持续存在。因此,在过渡期来临之际,儿科医生应该把相关信息告知患儿及家长,有计划性地评估,把有需要的患儿转诊给相关科室,以使其后续能获得合理的随访和治疗。

综上,MAS是一种罕见、复杂的综合征,可涉及多系统、多器官,临床症状多样,诊断和治疗均较复杂且具有挑战性。MAS是全生命周期的疾病,不同年龄段关注重点不同,需长程追踪随访和多团队参与管理。全面、充分认识MAS的各系统病变,适时、及时、规范评估和处理相关的疾病可改善预后。在过渡期及时转诊,以提高患儿的远期生存质量。

(李燕虹 高慧慧 陆文丽 执笔)

参加本共识制定的专家名单(按单位及姓名拼音排序):成都市妇女儿童中心医院(程昕然);重庆医科大学附属儿童医院(朱岷);复旦大学附属儿科医院(罗飞宏);福建医科大学附属福州儿童医院(陈瑞敏);河南省儿童医院(卫海燕);华中科技大学同济医学院附属同济医院(梁雁、罗小平);华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院(姚辉);上海交通大学医学院附属儿童医院(李斌);上海交通大学医学院附属瑞金医院(董治亚、陆文丽、王伟);深圳儿童医院(苏喆);首都儿科研究所附属儿童医院(陈晓波);首都医科大学附属北京儿童医院(巩纯秀);苏州大学附属儿童医院(陈临琪);天津医科大学总医院(郑荣秀);浙江大学医学院附属第一医院(王春林);浙江大学医学院附属儿童医院(董关萍、傅君芬、高慧慧、孙莉颖);中南大学湘雅二医院(张星星);中山大学附属第一医院(杜敏联、李燕虹、马华梅)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] Albright F, Butler AM, Hampton AO, et al. Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation and endocrine dysfunction, with precocious puberty in females: report of five cases[J]. *New Eng J Med*, 1937;216: 727-746. DOI:10.1056/NEJM193704292161701.

[2] Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2008, 3: 12. DOI: 10.1186/1750-1172-3-12.

[3] Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, et al. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome[J]. *N Engl J Med*, 1991, 325(24): 1688-1695. DOI: 10.1056/NEJM199112123252403.

[4] Javaid MK, Boyce A, Appelman-Dijkstra N, et al. Best practice management guidelines for fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: a consensus statement from the FD/MAS international consortium[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14(1): 139. DOI: 10.1186/s13023-019-1102-9.

[5] Boyce AM, Collins MT. Fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: a rare, mosaic disease of G α s activation[J]. *Endocr Rev*, 2020, 41(2): 345-370. DOI: 10.1210/edrv/bnz011.

[6] Boyce AM, Florenzano P, de Castro LF, Collins MT. Fibrous Dysplasia/McCune-albright syndrome[M/OL]. WA Seattle: University of Washington, 2015[2023-08-16]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK274564/pdf/Bookshelf_NBK274564.pdf.

[7] Lumbroso S, Paris F, Sultan C. Activating G α mutations: analysis of 113 patients with signs of McCune-Albright syndrome--a European collaborative study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(5):2107-2113. DOI: 10.1210/jc.2003-031225.

[8] Spencer T, Pan KS, Collins MT, et al. The clinical spectrum of McCune-Albright syndrome and its management[J]. *Horm Res Paediatr*, 2019, 92(6): 347-356. DOI: 10.1159/000504802.

[9] Corica D, Aversa T, Pepe G, et al. Peculiarities of precocious puberty in boys and girls with McCune-Albright syndrome[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 337. DOI: 10.3389/fendo.2018.00337.

[10] Wasniewska M, Matarazzo P, Weber G, et al. Clinical presentation of McCune-Albright syndrome in males[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2006, 19 Suppl 2 : 619-622. DOI: 10.1515/jpem.2006.19.s2.619.

[11] Boyce AM, Chong WH, Shawker TH, et al. Characterization and management of testicular pathology in McCune-Albright syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(9):E1782-1790. DOI: 10.1210/jc.2012-1791.

[12] Celi FS, Coppotelli G, Chidakel A, et al. The role of type 1 and type 2 5'-deiodinase in the pathophysiology of the 3, 5, 3'-triiodothyronine toxicosis of McCune-Albright syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(6): 2383-2389. DOI: 10.1210/jc.2007-2237.

[13] Collins MT, Sarlis NJ, Merino MJ, et al. Thyroid carcinoma in the McCune-Albright syndrome: contributory role of activating Gs alpha mutations[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(9):4413-4417. DOI: 10.1210/jc.2002-021642.

[14] França MM, Levine RL, Pappa T, et al. Nonautoimmune hyperthyroidism caused by a somatic mosaic GNAS Mutation involving part of the thyroid gland[J]. *Thyroid*, 2020, 30(4):640-642. DOI: 10.1089/thy.2019.0471.

[15] Salenave S, Boyce AM, Collins MT, et al. Acromegaly and McCune-Albright syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(6):1955-1969. DOI: 10.1210/jc.2013-3826.



- [16] Boyce AM, Glover M, Kelly MH, et al. Optic neuropathy in McCune-Albright syndrome: effects of early diagnosis and treatment of growth hormone excess[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(1): E126-134. DOI: 10.1210/jc.2012-2111.
- [17] Brown RJ, Kelly MH, Collins MT. Cushing syndrome in the McCune-Albright syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(4):1508-1515. DOI: 10.1210/jc.2009-2321.
- [18] Hart ES, Kelly MH, Brillante B, et al. Onset, progression, and plateau of skeletal lesions in fibrous dysplasia and the relationship to functional outcome[J]. *J Bone Miner Res*, 2007, 22(9):1468-1474. DOI: 10.1359/jbmr.070511.
- [19] Liu F, Li W, Yao Y, et al. A case of McCune-Albright syndrome associated with pituitary GH adenoma: therapeutic process and autopsy[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2011, 24(5-6): 283-287. DOI: 10.1515/jpem.2011.178.
- [20] de Castro LF, Ovejero D, Boyce AM. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Mosaic disorders of FGF23 excess: Fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome and cutaneous skeletal hypophosphatemia syndrome[J]. *Eur J Endocrinol*, 2020, 182(5): R83-R99. DOI: 10.1530/EJE-19-0969.
- [21] El-Rifai N, Lumbroso S, Cartigny M, et al. Infant cholestasis in McCune-Albright syndrome[J]. *Acta Paediatr*, 2004, 93(1): 141. DOI: 10.1080/08035250310007880.
- [22] Johansen L, Haller W, Thyagarajan M, et al. Hepatic lesions associated with McCune Albright syndrome[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2019, 68(4): e54-e57. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002266.
- [23] Gaujoux S, Salenave S, Ronot M, et al. Hepatobiliary and pancreatic neoplasms in patients with McCune-Albright syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(1): E97-101. DOI: 10.1210/jc.2013-1823.
- [24] Shenker A, Weinstein LS, Moran A, et al. Severe endocrine and nonendocrine manifestations of the McCune-Albright syndrome associated with activating mutations of stimulatory G protein GS[J]. *J Pediatr*, 1993, 123(4): 509-518. DOI: 10.1016/s0022-3476(05)80943-6.
- [25] Collins MT, Singer FR, Eugster E. McCune-Albright syndrome and the extraskeletal manifestations of fibrous dysplasia[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2012, 7Suppl 1(Suppl 1):S4. DOI: 10.1186/1750-1172-7-S1-S4.
- [26] Hagelstein-Rotman M, Appelman-Dijkstra NM, Boyce AM, et al. Extent of extraskeletal manifestations of fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome in patients with Mazabraud's syndrome[J]. *Calcif Tissue Int*, 2022, 110(3): 334-340. DOI: 10.1007/s00223-021-00918-0.
- [27] Mahdi AJ, Connor P, Thakur I. McCune-Albright syndrome-associated bone marrow failure and extramedullary haematopoiesis secondary to fibrous dysplasia[J]. *Br J Haematol*, 2017, 178(2): 179. DOI: 10.1111/bjh.14690.
- [28] Majoor BC, Boyce AM, Bovée JV, et al. Increased risk of breast cancer at a young age in women with fibrous dysplasia[J]. *J Bone Miner Res*, 2018, 33(1): 84-90. DOI: 10.1002/jbmr.3286.
- [29] 谢轶雯, 陆文丽, 马晓宇, 等. 微滴式数字化 PCR 方法在 McCune-Albright 综合征患儿 GNAS 热点激活突变检测中的应用[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2020, 36(5): 416-420. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20190805-00315.
- [30] Elli FM, de Sanctis L, Bergallo M, et al. Improved molecular diagnosis of McCune-Albright syndrome and bone fibrous dysplasia by digital PCR[J]. *Front Genet*, 2019, 10:862. DOI: 10.3389/fgene.2019.00862.
- [31] 周吉, 孙立昊, 崔斌, 等. McCune-Albright 综合征多病变部位基因诊断[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2007, 23(3): 235-238. DOI: 10.3760/j.issn:1000-6699.2007.03.013.
- [32] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 中枢性性早熟诊断与治疗专家共识(2022)[J]. *中华儿科杂志*, 2023, 61(1): 16-22. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20220802-00693.
- [33] 李燕虹. 性早熟的规范诊断[J]. *中华全科医师杂志*, 2023, 22(4): 361-366. DOI: 10.3760/cmaj.114798-20230206-00104.
- [34] Estrada A, Boyce AM, Brillante BA, et al. Long-term outcomes of letrozole treatment for precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome[J]. *Eur J Endocrinol*, 2016, 175(5): 477-483. DOI: 10.1530/EJE-16-0526.
- [35] de G Buff Passone C, Kuperman H, Cabral de Menezes-Filho H, et al. Tamoxifen improves final height prediction in girls with McCune-Albright syndrome: a long follow-up[J]. *Horm Res Paediatr*, 2015, 84(3): 184-189. DOI: 10.1159/000435881.
- [36] Sims EK, Garnett S, Guzman F, et al. Fulvestrant treatment of precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome[J]. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2012, 2012(1): 26. DOI: 10.1186/1687-9856-2012-26.
- [37] Boyce AM, Kelly MH, Brillante BA, et al. A randomized, double blind, placebo-controlled trial of alendronate treatment for fibrous dysplasia of bone[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(11): 4133-4140. DOI: 10.1210/jc.2014-1371.
- [38] 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]. *J Bone Miner Res*, 2018, 33(9): 1641-1648. DOI: 10.1002/jbmr.3446.
- [39] Majoor BC, Appelman-Dijkstra NM, Fiocco M, et al. Outcome of long-term bisphosphonate therapy in McCune-Albright syndrome and polyostotic fibrous dysplasia[J]. *J Bone Miner Res*, 2017, 32(2): 264-276. DOI: 10.1002/jbmr.2999.
- [40] Gladding A, Szymczuk V, Auble BA, et al. Burosumab treatment for fibrous dysplasia[J]. *Bone*, 2021, 150: 116004. DOI: 10.1016/j.bone.2021.116004.
- [41] Huzum B, Antoniu S, Dragomir R. Treatment of fibrous dysplasia: focus on denosumab[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2022, 22(3): 397-405. DOI: 10.1080/14712598.2022.2022118.
- [42] Carney JA, Young WF, Stratakis CA. Primary bimorphic adrenocortical disease: cause of hypercortisolism in McCune-Albright syndrome[J]. *Am J Surg Pathol*. 2011, 35(9): 1311-1326. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31821ec4ce.
- [43] Boyce AM, Brewer C, DeKlotz TR, et al. Association of hearing loss and otologic outcomes with fibrous dysplasia [J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018, 144(2): 102-107. DOI: 10.1001/jamaoto.2017.2407.
- [44] Boyce AM, Casey RK, Ovejero Crespo D, et al. Gynecologic and reproductive outcomes in fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14(1): 90. DOI: 10.1186/s13023-019-1057-x.