

双膦酸盐在治疗儿童 McCune-Albright 综合征的应用

唐彦¹, 常苗苗², 杜博冉³, 朱惠娟^{4*}, 梅丹¹, 冯凯⁴, 阳洪波⁴, 王鸥⁴, 邢小平⁴ (1. 中国医学科学院北京协和医院药剂科, 北京 100730; 2. 解放军第309医院药剂科, 北京 100091; 3. 首都医科大学附属北京妇产医院药剂科, 北京 100026; 4. 中国医学科学院北京协和医院内分泌科, 北京 100730)

摘要:目的 报告5例 McCune-Albright 综合征患儿应用唑来膦酸治疗骨纤维异常增殖症, 为此类疾病的药物治疗提供参考。**方法** 对北京协和医院内分泌科收治的5例儿童 McCune-Albright 综合征患者应用唑来膦酸的临床资料进行总结分析, 并对应用双膦酸盐治疗的有效性、安全性以及影响双膦酸盐治疗结局的因素进行文献复习。**结果** 双膦酸盐在儿童 McCune-Albright 综合征的治疗中有一定疗效, 安全性较好。**结论** 儿童 McCune-Albright 综合征可应用双膦酸盐治疗骨纤维异常增殖症, 骨骼受累严重程度可能影响双膦酸盐的治疗结局。

关键词: McCune-Albright 综合征; 双膦酸盐; 儿童

doi:10.11669/cpj.2019.02.010 **中图分类号:**R95 **文献标志码:**A **文章编号:**1001-2494(2019)02-0132-05

Five Cases of Bisphosphonate Therapy on Children with McCune-Albright Syndrome and Literature Review

TANG Yan¹, CHANG Miao-miao², DU Bo-ran³, ZHU Hui-juan^{4*}, MEI Dan¹, FENG Kai⁴, YANG Hong-bo⁴, WANG Ou⁴, XING Xiao-ping⁴ (1. Department of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; 2. Department of Pharmacy, 309 Hospital of PLA, Beijing 100091, China; 3. Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100026, China; 4. Department of Endocrinology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China)

ABSTRACT:OBJECTIVE To provide references for clinical rational drug use through five empirical analysis of zoledronate's application on children with McCune-Albright syndrome. **METHODS** The clinical data of five children with McCune-Albright syndrome were analyzed and summarized. Literature review was conducted to analyze long-term outcome of bisphosphonate therapy and factors influencing outcome of bisphosphonate therapy in fibrous dysplasia. **RESULTS** Bisphosphonate therapy achieved certain effects, and there were no serious adverse events occurred. **CONCLUSION** Bisphosphonate therapy can be used on children with McCune-Albright syndrome, the prognostic factor that influencing outcome of bisphosphonate therapy is the extent of skeletal involvement.

KEY WORDS: McCune-Albright syndrome; bisphosphonate; children

McCune-Albright 综合征(MAS)是1936年由美国医生 McCune 和 Albright 首先提出的一种罕见遗传性疾病,其典型的临床表现是骨纤维异常增殖症、性早熟以及皮肤牛奶咖啡斑^[1]。骨纤维结构增殖通常累及颅面骨和长骨,常伴随着相关临床症状,如反复骨折、骨畸形甚至骨痛^[2],90%的 MAS 患者会有颅面部的骨结构异常^[3]。目前临床上治疗骨纤维异常增殖症应用相对广泛的药物为双膦酸盐类药物, MAS 患者的骨骼病变在儿童青少年的快速生长期进展较快,随年龄的增长,病变部位 GNAS 基因突变细胞所占比例下降快,青春期后骨质破坏趋于停

止,因此,双膦酸盐对儿童及青少年患者的疗效及安全性受到重视^[4]。对于双膦酸盐治疗骨纤维异常增殖症的疗效分析研究大部分为非盲法、无对照的临床试验或回顾性分析,基于儿童应用双膦酸盐的安全性和有效性研究更是较少。本研究对5例确诊的 McCune-Albright 综合征儿童应用唑来膦酸治疗骨纤维异常增殖症的病例进行总结及文献复习,为临床合理用药提供参考。

1 临床资料

1.1 患者基本情况

作者简介:唐彦,女,本科 研究方向:医院药学 * 通讯作者:朱惠娟,女,博士,教授 研究方向:下丘脑垂体 Tel:13801051973
E-mail:shengxin2004@163.com

5 例儿童患者,4 名女性,1 名男性,年龄在 3 岁 9 个月到 8 岁 6 个月(3.8~8.5 y),诊断为 McCune-Albright 综合症的年龄在 3 岁 9 个月到 6 岁 2 个月(3.8~6.2 y)。均为多骨型骨纤维异常增殖症,表现为骨骼畸形(表 1)。内分泌功能异常表现为周围性早熟。5 例患者入院时血钙(Ca)水平均正常,碱性磷酸酶(ALP)水平均明显升高, β -1 型胶原交联羧基末端肽(β -CTX)水平均升高(表 2)。

1.2 治疗方案

骨纤维异常增殖症是否治疗,取决于有无骨痛及 ALP 升高的程度,骨骼变形、膨胀增长速度。5 例患儿尽管没有骨痛,但 ALP 升高明显,且骨骼变形、膨胀速度快,有使用双膦酸盐指征。在双膦酸盐种类的选择上,既往帕米膦酸钠使用的较多,但近年来唑来膦酸钠的使用也越来越多。剂量选择上,第一次可按体重给予 $0.075 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。5 例患儿根据年龄采用不同剂量的唑来膦酸钠注射液静脉滴注治疗(表 3),临床药师在注射前提醒护士严格按照说明

书用药,滴注时间不应小于 15 min,并嘱患者进行适当的补水,如果出现肌肉痛、头痛或流感样症状不要惊慌及时与医生沟通,同时观察注射部位是否有红肿等局部反应。

1.3 治疗结果

双膦酸盐治疗骨纤维异常增殖症是否有效的标准通常是评估患者的骨痛是否缓解以及实验室检查包括血 Ca、血 P、ALP、 β -CTX,其中 ALP 水平的变化为关键指标。5 例患儿治疗后 5~6 d,ALP 水平均有不同程度的下降(图 1)。其中 1 例未规律随访,1 例治疗不足半年,5 例中有 2 例记录了治疗后 1 周内 β -CTX 的数值,均下降至正常值(表 2)。

1.4 不良反应

使用唑来膦酸钠治疗后 5 例患儿中有 4 例出现了发热的不良反应,布洛芬混悬液口服对症处理后好转,治疗 1 周后血钙水平有不同程度的下降(表 2)。

表 1 5 例儿童 McCune-Albright 综合征患者(MAS)的一般临床资料

病例	年龄	MAS 诊断年龄	性别	骨纤维异常增殖症类型	累及部位	牛奶咖啡斑
1	6 岁 3 月	5 岁	女	多骨型	颅骨、下颌骨、左侧股骨	无
2	5 岁 8 月	5 岁 8 月	女	多骨型	右侧颌面骨、左侧股骨及胫骨	左上臂、左背部、左臀部、左外阴
3	8 岁 6 月	4 岁 3 月	女	多骨型	颅骨、颜面骨、肋骨、股骨、髌骨	无
4	6 岁 8 月	6 岁 2 月	男	多骨型	颅骨、颜面骨、左侧尺骨、双侧股骨中上段、双侧胫骨	左臀部
5	3 岁 9 月	3 岁 9 月	女	多骨型	双额骨、颞骨、颧骨及左枕骨、左上颌骨、双侧肱骨干、左侧髌骨、双侧股骨干、左侧胫骨干	前胸、后背部、骶部

表 2 5 例 MAS 患儿的生化指标

病例	血 Ca /mmol · L ⁻¹	血 P /mmol · L ⁻¹	ALP/U · L ⁻¹ (治疗前/治疗后)	ρ PTH /pg · mL ⁻¹	ρ T-250HD /ng · mL ⁻¹	$\rho\beta$ -CTX/ng · mL ⁻¹ (治疗前/治疗后)
1	2.46	1.21	986/572	7.1	未记录	0.822
2	2.32	1.71	413/271	48.6	15.7	2.33/0.22
3	2.41	1.48	721/553	21.5	17.1	2.85
4	2.44	1.57	1 210/-	34.7	14.9	3.71
5	2.30	1.21	936/714	117.8	42.7	2.09/0.207

表 3 双膦酸盐在 5 例儿童 MAS 中的治疗方案及不良反应

病例	药物治疗方案	不良反应	
		发热	血 Ca/mmol · L ⁻¹ (治疗前/治疗后)
1	唑来膦酸钠注射液(天晴依泰),4 mg, ivgtt	发热 3 d, T_{\max} 40.2 °C	2.46/1.91
2	唑来膦酸钠注射液(密固达),2.5 mg, ivgtt	用药第 2 天出现发热, T_{\max} 38.5 °C	2.32/1.88
3	唑来膦酸钠注射液(密固达),3 mg, ivgtt	无发热、头痛等	2.41/2.18
4	唑来膦酸钠注射液(密固达),3 mg, ivgtt	用药当日出现发热症状, T_{\max} 38.9 °C	2.44/2.12
5	唑来膦酸钠注射液(密固达),2 mg, ivgtt	用药第 2 天出现发热, T_{\max} 39.8 °C	2.30/1.95

2 讨论

2.1 双膦酸盐治疗 MAS 的作用机制

双膦酸盐在诊断为成骨发育不全、骨纤维异常增殖症、神经肌肉性疾病、风湿病、特发性青少年骨质疏松的儿童中均有应用的报道^[5]。破骨细胞作用增强导致的溶骨性改变是 MAS 中发生骨纤维异常增殖症的主要发病机制之一。双膦酸盐可紧密吸附于骨表面的羟基磷灰石,通过抑制破骨细胞功能及促进破骨细胞凋亡以抑制骨质破坏^[4]。

2.2 双膦酸盐治疗 MAS 的安全性评价及用药过程中的药学监护

应用双膦酸盐的不良反应有上消化道反应、急性期反应、低钙血症、继发性甲状旁腺功能亢进、肌肉骨骼的疼痛、下颌骨坏死以及眼部症状等^[6]。有研究报道关于儿童使用双膦酸盐后的不良反应发生情况(表 4),其中 Lala 等^[2]的研究指出 78% 患者的发热为短暂性的,且低钙血症为一过性。Brown 等^[10]为研究双膦酸盐在儿童中使用是否引起下颌骨坏死,回顾性观察分析了 42 例因为骨质疏松接受双膦酸盐治疗的儿童,患儿平均应用双膦酸盐时间为 6.5 年,期间有 11 例患儿进行了侵入性的牙科治疗,但是并没有发生下颌骨坏死的不良反应。本研究 5 例儿童应用双膦酸盐后 1 例未发烧,4 例(80%)用药后有发烧情况,给予患者布洛芬混悬液口服退热治疗后观察体温降至正常。虽然均有一过性的低钙血症,但并未引起临床症状,安全性较好,未进行干预治疗。临床药师观察用药过程中 5 例患者均未注射部位的局部反应。

2.3 双膦酸盐治疗 MAS 的疗效评价

目前临床尚无有效的方法治疗儿童 MAS 引起的骨纤维异常增殖症,有报道双膦酸盐治疗可能延缓疾病的进展,以“双膦酸盐、McCune-Albright”为中文主题词在 CNKI、万方全文数据库检索,以

“diphosphonate”、“McCune-Albright”为英文主题词在 Pubmed 数据库检索,检索时间为建库至 2018 年 3 月 1 日,以 CNKI 为例,共检索出 3 篇,对文献进行筛选,筛选标准:非儿童患者剔除;非研究双膦酸盐有效性别除,检索结果见表 5。Lala 等^[2]研究了双膦酸盐在治疗儿童及青少年 McCune-Albright 综合征中的长期有效性和安全性,纳入了 14 名具有多骨型骨纤维异常增殖症的 McCune-Albright 综合征患者,结果显示,至随访结束 14 名患者均未有骨痛症状。骨折次数由基线水平的 22 次每年降至随访结束的 4 次每年。Chan 等^[12]认为对于严重骨纤维异常增殖症的 MAS 儿童患者,长期静脉注射帕米膦酸盐是安全的,并能够持续地缓解骨痛,但是并不能阻止病变的发展和扩张。Kos 等^[13]通过对 6 例患者进行随访分析,认为对于单骨型骨纤维异常增殖症来说,帕米膦酸盐可能是一种有效且可耐受的治疗方法。Aragão 等^[16]对阿仑膦酸钠在儿童 MAS 中的治疗随访进行评估,1 周 1 次口服阿仑膦酸钠对于改善该 MAS 患者的骨纤维异常增殖症(FD)是有效的,这种方法方便管理,且在本例中未出现明显的不良反应,但仍需大量研究的证实。

目前研究均为开放性研究及个案报道,Boyce 等^[17]进行了一项 2 年随机对照双盲试验评估了

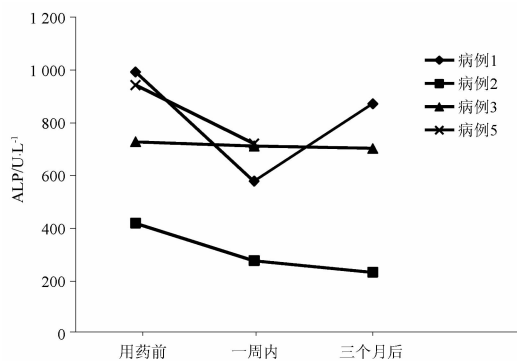


图 1 双膦酸盐治疗前后患儿 ALP 水平变化

表 4 儿童应用双膦酸盐治疗后的不良反应发生率

作者	病例数	应用药物	发热 /%	低钙血症 /%	骨痛 /%	消化道症状 /%	下颌骨坏死 /%
Lala 等 ^[2]	14	帕米膦酸钠	78	一过性,未记录例数	21	未出现	NA
George 等 ^[7]	2010~2014 年某医院接受唑来膦酸治疗的患者(年龄 <21 岁)	唑来膦酸	19.1	16.4	NA	NA	NA
Kumar 等 ^[8]	26	唑来膦酸	11	3	NA	NA	NA
Majoor 等 ^[9]	41	帕米膦酸钠	4.8	NA	NA	24	未出现

注:NA - 未记录

表5 关于双膦酸盐用于儿童 MAS 的报道

作者	例数	年龄	随访时间	给药方案	临床症状	生化指标	影像学改变
Chapurlat 等 ^[11]	58(儿童17例)	5~15岁	50个月	帕米膦酸钠,ivgtt	骨痛缓解	ALP、骨钙素、U-CTX 下降,25-OHD、骨密度增加	溶骨区病灶被填充和骨皮质增厚
Lala 等 ^[2]	14	5.3~18.7岁	1.9~9年	帕米膦酸钠,ivgtt	骨痛缓解、骨折次数减少	ALP 下降,骨密度增加	皮质骨增厚
Chan 等 ^[12]	3	2.5~5岁	8~10.5年	帕米膦酸钠,ivgtt	疼痛降低,骨折发生率降低	NA	骨骼膨胀性改变继续扩大
Kos 等 ^[13]	6	12~19岁	9~24个月	帕米膦酸钠,ivgtt	骨痛缓解	骨密度增加	骨溶解损伤逐渐骨矿化
Plotkin 等 ^[14]	18	4.0~17.5岁	1.2~9.1年	帕米膦酸钠,ivgtt	NA	ALP、UNTX/Gr 下降,骨密度增加	无明显改变
Aycan 等 ^[15]	1	14岁	8年	帕米膦酸钠,ivgtt	3年内未发生骨折	ALP、血Ca、P水平正常	NA
Aragão 等 ^[16]	1	10.5岁	3.5年	阿仑膦酸钠,口服	骨痛缓解	ALP水平下降	NA

阿仑膦酸钠在骨纤维异常增殖症中的疗效,该研究纳入了40例(24名成人,16名儿童)患者,结果提示,阿仑膦酸钠能够降低骨吸收指标 β -CTX,显著增加了受累部位骨密度,单独对儿童分析时这种差异也是有统计学意义的,但骨形成指标骨钙素没有明显改变。骨痛方面,对成人和儿童单独分析均没有发现阿仑膦酸钠能够缓解骨痛。影像学方面及骨骼受累面积评分也没有影响。

2.4 双膦酸盐治疗 MAS 疗效的影响因素

Collins 等^[18]发现了生长激素过高、FGF-23 水平过高以及骨骼受累程度严重都是骨纤维异常增殖症患者不良预后的因素。Majoor 等^[10]分析了双膦酸盐在 FD 患者和 MAS 患者中的长期有效性以及总结了影响双膦酸盐治疗预后的因素,纳入了某中心 1994~2014 年收治的 11 例 MAS 患者(诊断年龄 0~15 岁),30 例多骨型骨纤维异常增殖症(PFD)患者(诊断年龄 3~60 岁),41 例患者均应用帕米膦酸盐的治疗,得出结论双膦酸盐的治疗可以部分或完全缓解 MAS 和 PFD 的骨痛和骨转化指标,但是对于 MAS 的效果差于 PFD,作者通过骨骼受累面积评分证实 MAS 患者的骨骼受累情况更重,而双膦酸盐的疗效和患者骨骼受累情况有关,骨骼受累情况越严重,双膦酸盐治疗效果更差。

双膦酸盐在治疗儿童 MAS 中的长期疗效不同研究中心得出的结论不一,临床上也是根据骨纤维异常增殖的发病机制经验性应用双膦酸盐治疗。本研究中 5 例 MAS 患儿应用双膦酸盐治疗后,ALP 水平均有不同程度的下降,2 例 β -CTX 下降至正常值,短期的观察证实了双膦酸盐的疗效,且使用过程中无严重不良反应,患者均可耐受。

3 结论

虽然双膦酸盐用于治疗 MAS 的骨纤维异常增殖症尚未被批准,但目前双膦酸盐是唯一可能有效的药物,结合目前的个案报道及开放性研究,笔者认为双膦酸盐用于中国 MAS 儿童患者,有一定的降低 ALP 作用,延缓骨纤维异常增殖症的病情进展,且安全性较好。当然双膦酸盐用于治疗儿童 MAS 的效果仍需大量大样本研究证实。值得注意的是双膦酸盐在儿童中使用为超适应征用药,必须向家属告知,并签署知情同意书。临床药师在治疗过程中应配合医生做好用药监护,提高患者治疗的安全性。

REFERENCES

- [1] ALBRIGHT F, BUTLER A M, HAMPTON A O, et al. Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas, of pigmentation, and endocrine dysfunction, with precocious puberty in females[J]. *N Engl J Med*, 1937, 216: 727-746.
- [2] LALA R, MATARAZZO P, ANDREO M. Bisphosphonate treatment of bone fibrous dysplasia in McCune-Albright syndrome[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2006, 19 (suppl 2):583-593.
- [3] TESSARIS D, MATARAZZO P, LALA R, et al. Odontoiatric perspectives and osteonecrosis of the jaw as a possible adverse effect of bisphosphonates therapy in fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2016, 29(3):333-336.
- [4] WANG W B, WANG O, Pathogenesis and pharmacological treatment of fibrous dysplasia[J]. *Chin J Osteoporosis Bone Miner Res* (中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志),2014,12(4):350-356.
- [5] NGAN K K, BOWE J, GOODGER N. The risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in children. A case report and literature review[J]. *Dent Update*,2013,40(9):733-734, 736-738.
- [6] PAPANETROU P D. Bisphosphonate-associated adverse events [J]. *Hormones*,2009,8(2):96-110.
- [7] GEORGE S, WEBER D R, KAPLAN P, et al. Short-term safety of zoledronic acid in young patients with bone disorders: an ex-

- tensive institutional experience [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(11):4163-4171.
- [8] KUMAR C, PANIGRAHI I, SOMASEKHARAARADHYA A, *et al.* Zoledronate for osteogenesis imperfecta: evaluation of safety profile in children [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2016, 29(8):947-952.
- [9] MAJOOR B C, APPELMAN-DIJKSTRAN M, 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.
- [10] BROWN J, RAMALINGAM L, ZACHARIN M. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: does it occur in children? [J]. *Clin Endocrinol*, 2008, 68(6):863-867.
- [11] CHAPURLAT R D, HUGUENY P, DELMAS P D, *et al.* Treatment of fibrous dysplasia of bone with intravenous pamidronate: long-term effectiveness and evaluation of predictors of response to treatment [J]. *Bone*, 2004, 35(1):235-242.
- [12] CHAN B, ZACHARIN M. Pamidronate treatment of polyostotic fibrous dysplasia: failure to prevent expansion of dysplastic lesions during childhood [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2006, 19(1):75-80.
- [13] KOS M, LUCZAK K, GODZINSKI J, *et al.* Treatment of monostotic fibrous dysplasia with pamidronate [J]. *J Cranio-Maxillofac Surg*, 2004, 32:10-15.
- [14] PLOTKIN H, RAUCH, FZEITLIN L, *et al.* Effect of pamidronate treatment in children with polyostotic fibrous dysplasia of bone [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(16):4569-4575.
- [15] AYCAN Z, ÖNDER A, ÇETINKAYA S. Eight-year follow-up of a girl with McCune-Albright syndrome [J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2011, 3(1):40-42.
- [16] ARAGÃO A L, SILVA I N. Oral alendronate treatment for severe polyostotic fibrous dysplasia due to McCune-Albright syndrome in a child: a case report [J]. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2010:432060.
- [17] BOYCE A M, KELLY M H, BRILLANTE B A, *et al.* A randomized, double blind, placebo-controlled trial of alendronate treatment for fibrous dysplasia of bone [J]. *J Clin Endocrinol Metabol*, 2014, 99(11):4133-4140.
- [18] COLLINS M T, KUSHNER H, REYNOLDS J C, *et al.* An instrument to measure skeletal burden and predict functional outcome in fibrous dysplasia of bone [J]. *J Bone Miner Res*, 2005, 20(2):219-226.

(收稿日期:2018-07-10)