

## Reseptör Gs alfa altyapısını kodlayan gende aktive edici somatik mutasyonunun yol açtığı hastalıklar: İki vaka takdimi ve literatürün gözden geçirilmesi

Enver Şimşek<sup>1</sup>, Serhat Emeksiz<sup>2</sup>, Pınar Koşar<sup>3</sup>, M. Koray Demirel<sup>4</sup>, Yıldız Dallar<sup>1</sup>

Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi <sup>1</sup>Pediyatri Doçenti, <sup>2</sup>Pediyatri Araştırma Görevlisi, <sup>3</sup>Radyoloji Uzmanı, <sup>4</sup>Nükleer Tıp Uzmanı

**SUMMARY:** Şimşek E, Emeksiz S, Koşar P, Demirel MK, Dallar Y. (Department of Pediatrics, Ankara Research and Training Hospital, Ulucanlar, Ankara, Turkey). Clinical spectrum of somatic activation mutation of Gs alpha-subunit: report of two cases and review of the literature. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2010; 53: 23-32.

The activation mutation of Gs $\alpha$  subunit appears in three distinctive clinical patterns: single bone involvement (monostotic form), which is the most common presentation (70% of patients); multiple bone involvement (polyostotic form), a less common form (30%); and McCune-Albright syndrome, a rare variant of the polyostotic form with pigmentation and one or multiple endocrine hyper functions. We report here two cases of Gs $\alpha$  subunit mutation. One of the cases was polyostotic fibrous dysplasia in a five-year-old boy and the other case was McCune-Albright syndrome presented with combined precocious puberty. Treatment of the polyostotic fibrous dysplasia was unsuccessful; however, the combined precocious puberty was treated successfully. We conclude that the progression and response to treatment of bone fibrous dysplasia is age-dependent. This conclusion is based on the many studies that have reported clinical and radiological improvement in bone fibrous dysplasia with pamidronate treatment in adult patients; however, the same successful results were not achieved in childhood.

**Key words:** Gs $\alpha$  alpha-subunit, mutation, polyostotic fibrous dysplasia, McCune-Albright syndrome.

**ÖZET:** Reseptör Gs $\alpha$  alt yapısında aktivasyon mutasyonu üç farklı klinik tabloya yol açmaktadır. En sık görülen klinik tablo tek kemik tutulumu ile seyir gösteren "monostotik" fibroz displazidir (olguların %70'i). Çok sayıda kemik tutulumu ile gidiş gösteren "poliostotik" fibroz displazi olguların %30'unu oluşturmaktadır. En az görülen klinik tablo "café-au-lait" deri lekeleri, poliostotik fibroz displazi, ve bir veya birden fazla endokrin hiperfonksiyonun eşlik ettiği McCune-Albright sendromudur (%5). Burada reseptör Gs $\alpha$  altyapısı aktivasyon mutasyonunun neden olduğu iki olgu sunuldu. Olgulardan birisi beş yaşında erkek olguda poliostotik kemik fibröz displazisi, diğeri kombine erken pubertenin eşlik ettiği McCune-Albright sendromu idi. Fibroz displazi olgusunda tedavide başarısız olunurken, kombine erken puberte başarılı bir şekilde tedavi edildi. Kemik fibröz displazisinin seyri ve tedaviye yanıtı yaşa bağımlı olduğunu düşünmekteyiz. Erişkin yaş grubunda bulunan hastalarda pamidronat tedavisi ile kemik fibröz displazi lezyonlarında klinik ve radyolojik düzelmede başarılı sonuçlar alındığını bildiren çok sayıda çalışma olmasına rağmen, çocukluk çağında aynı başarılı sonuçlar bildirilmemiştir.

**Anahtar kelimeler:** Gs $\alpha$  altyapısı, mutasyon, polrostatik fibroz displazi, McCune, Albright sendromu.

Fibröz displazi bir veya birkaç kemiği içine alan, kemik ağrısı, kemik deformitesi ve kırıklar ile karakterize bölgesel, iyi huylu kemik lezyonudur. Altta yatan neden, kromozom

20q13.2-13.3'de lokalize, reseptörün uyarıcı G-proteininin  $\alpha$ -altyapısını kodlayan geninde aktive edici somatik mutasyonudur<sup>1</sup>. Sürekli reseptör aktivasyonuna paralel olarak adenil

siklaz enziminin aktivasyonunda devamlılık hücre içi cAMP'nin artışına yol açmaktadır. Artmış cAMP nükleus içinde protein kinaz A (PKA)'nın fosforilasyonuna neden olur. Fosforile PKA ile nükleusta iki önemli işlev ortaya çıkar; hormon sentezinde ve hücre proliferasyonunda artış. Bu mutasyonun yol açtığı osteoblastik farklılaşma defekti kemik rezorpsiyonun artışı sonuçlanmaktadır<sup>2</sup>. "Fibro-osseöz" lezyonlar proliferatif karakterde olup, tek kemik tutulumu ile gidiş gösteren "monostotik tip" (%80) veya birden fazla kemik tutulumu ile gidiş gösteren "poliostotik tip" olarak iki grup kemik hastalığına yol açmaktadır. Monostotik tipteki olgularda hastalığın başlangıç yaşı süt çocuğundan yetmişli yaşlara kadar farklılık göstermekte olup, ortalama başlangıç yaşı beş ile yirmi yaş arasındadır. Monostotik lezyonlar en sık kafatası ve yüz kemiklerinde, üçte biri femur ve tibia gibi uzun ekstremitte kemiklerinde ve hastaların yaklaşık %20'sinde olguda kaburga kemiklerinde görülür.

Hastalığın geniş klinik yelpazesi olup, olguların çoğu hastalıkla ilgili semptomlar sergilerler. Klinik belirti ve bulgular tutulan bölgeye göre değişkenlik gösterir. Kafatası ve yüz kemiklerinde tutulumda semptomlar hafif, ancak ciddi deformiteler ile sonuçlanmaktadır. Uzun kemik tutulumu ağrı ve tekrarlayan kırıklara neden olur. McCune-Albright sendromu (MAS) poliostotik fibröz displazi, deride "café-au-lait" lekeleri ve bir veya birden fazla endokrin otonom hiperfonksiyonun (periferik tip erken puberte, Cushing sendromu, akromegali veya jigantizm gibi) eşlik etmesi ile karakterizedir. MAS fibröz displazi olgularının %5'den azını temsil etmektedir<sup>3</sup>. Bu olguların bazılarında yumuşak doku tümörleri eşlik edebilir. Bu birliktelik Mazabraud sendromu olarak bildirilmiştir<sup>4</sup>. Poliostotik hastalar genellikle on yaşından önce iskelet kemiklerinin etkilenmesine bağlı aksama, ağrı veya kırıklar ile başlangıç gösterir. Poliostotik fibröz displazi olgularının %75-90'ında femur, tibia ve pelvis kemikleri etkilenmektedir. Kemik fibröz displazinde tanı, klinik semptomlar, radyolojik ve patolojik bulgular ile konulmaktadır.

Kemik fibröz displazisinin tedavisinde kemik ağrılarının azaltılması ve litik lezyonların düzeltilmesi için henüz klinik araştırma aşamasında bulunan bisfosfonat grubu ilaçlar kullanılmaktadır<sup>5-7</sup>. Kalsiyum, fosfor ve vitamin D desteği bazı olgularda yararlı olmaktadır.

Kırık ve deformitelerin tedavisinde cerrahi tedavi yöntemi kullanılmaktadır. Endokrin hiperfonksiyonları tedavisi hastalığa özgün düzenlenmektedir<sup>3</sup>. Burada yazıda poliostotik fibröz displazi ve McCune-Albright sendromu tanısı konulan iki olgu eşliğinde güncellenmiş literatür bilgileri tartışılacaktır.

### Vakaların Takdimi

**Vaka 1:** Beş yaş, dört aylık erkek hasta, bacaklarında ağrı yakınmaları ile ortopedi polikliniğine başvurduğu, kemik mineral dansitometre ölçümünde osteoporoz saptanması ve kemik kırılabilirlik indeksinin yüksek saptanması üzerine metabolik kemik hastalığı açısından araştırılmak üzere çocuk endokrinoloji kliniğine yönlendirildiği öğrenildi. Hastanın öyküsünden, iki yıldır her iki alt ekstremitesinde yürürken ve geceleri belirginleşen ağrılarının olduğu ifade edildi. Travma ve kronik ilaç kullanım öyküsünün olmadığı, zamanında normal doğum olduğu, nöromotor gelişiminin normal olduğu ve bir yıl öncesine kadar herhangi bir sağlık probleminin olmadığı öğrenildi. Aralarında akrabalık bulunmayan eşlerin ikinci çocukları, diğer kardeşi sağ ve sağlıklı, ailede benzer hastalık öyküsünün bulunmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde; vücut ağırlığı 16 kg (10-25. persentil), boy 96.5 cm (-2.5 SDS), yüzün sol tarafında çeneyi kaplayan, mandibula köşesine kadar uzanan, kenarları düzensiz, girintili çıkıntılı maküler tarzda kahverengi deri lekeleri ("café-au-lait spots"), sol orbital ve sol frontotemporal kemikteki şişliğe bağlı yüzde asimetri (Şekil 1a), puberte gelişimi Tanner



**Şekil 1.** A, Hastanın asimetrik yüz yapısı, sol orbita ve frontal kemikte şişlik, sol mandibulayı kaplayan, kenarları düzensiz, kahverengi maküler deri lezyonunu ("café-au-lait spots") gösteren fotoğraf. B, anterior-posterior kranium grafisi; sol orbita ve sol maksiller sinüs çevresinde homojen dansite artışı, sol orbital "distorsiyon" izlenmektedir, (Vaka 1).

evre I ile uyumlu, sol kalça eklemi hareketleri kısıtlı ve ağrılı idi. Diğer sistem muayenelerinin normal değerlendirildi.

**Vaka 2:** Sekiz buçuk yaşında kız hasta, adet kanamasının başlaması üzerine çocuk endokrin kliniğine getirildiği, öyküsünden beş yaşında akranlarına göre daha hızlı gelişiminin dikkat çektiği ve göğüs gelişiminin başladığı, altı yaşında beyaz renkte vajinal akıntısının olduğu, başvurdukları bir sağlık kuruluşunda yapılan tetkikler sonucu erken puberte tanısı konulup, ayda bir gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analogu (Lucrin Depot 3.75 mg) ile tedavi başlandığı, tedavinin üzerinden birbuçuk yıl geçmesine rağmen göğüs gelişiminin devam ettiği ve menarşının başlaması üzerine ailenin kendi isteği ile hastanemiz çocuk endokrinoloji birimine getirildiği öğrenildi. Özgeçmişinden erken puberte başlaması açısından ilaç kullanımı, kafa travması veya radyoterapi öyküsünün olmadığı, aralarında akrabalık bulunmayan eşlerin tek çocukları olup, ailede benzer hastalık öyküsünün olmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde; vücut ağırlığı 32 kg (75. persentil), boy 137.2 cm (90. persentil), takvim yaşı 8.5 yıl, boy yaşı 10 yıl, sol uyluk iç yüzü üçte bir proksimal üst bölümünü kaplayan, labium majusa kadar uzanan, kenarları düzensiz kahverengi maküler deri lekeleri ("café-au-lait"), pubertal gelişimi (Tanner evreleme sistemine göre) aksiller ve pubik kıllanma evre I, göğüs gelişimi evre IV ile uyumlu idi. En son GnRH analogunu başvurusundan altı hafta önce yaptığı öğrenildi. McCune-Albright sendromu ve erken puberte ön tanıları ile araştırılmak üzere hastaneye yatırıldı. Bazal FSH, LH, östradiol, tiroid fonksiyon testleri, kortizol, ve ACTH düzeylerine bakıldı. Abdominopelvik ultrasonografi ile overler ve mesane değerlendirildi. Periferik ve santral erken puberte ayırımı için GnRH uyarı testi yapıldı.

### *İncelemeler*

**Biyokimyasal incelemeler:** Serum total kalsiyum, fosfat, alkalin fosfat, idrarda kalsiyum ve kreatinin atılımı standart kolorimetrik yöntemle çalışıldı. Folikül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), testosteron ve estradiol ticari kitleri kullanılarak "immunofluorometric assay" yöntemi (Perkin-Elmer, Courtaboeuf, France) ile ölçüldü. Serum parathormon düzeyi ("fragment 39-84") RIA yöntemi ile

çalışıldı. 25-OH vitamin D "radioimmunassay" yöntemiyle (25-OH vitamin D, OsteoSP; Incstar Corp., Stillwater, MN) çalışıldı. Serum osteokalsin düzeyi IRMA yöntemi ile (Nichols Institute Diagnostics) çalışıldı. Yirmidört saatlik idrarda tip-1 kollagen yıkım ürünü (CTX) kit metoduna göre (Crosslaps EIA, Osteometer Biotech A/S, Herlev, Denmark) "enzimimmunassay" (EIA) yöntemi ile çalışıldı. 24 saatlik idrarda hidroksiprolin daha önce tanımlanmış bir metodla Beckman-Spincotomatik aminoasid analizatörüyle (Beckman Instruments Inc., Spincot Div., Oalo Alto, Calif.) çalışıldı<sup>8</sup>. Bulgular yaş grubuna ve metoda göre normal değerler ile karşılaştırıldı. GnRH testi LH-RH ampül 0.1 mg (LH-RH Fering, Pharma.) ile yapıldı. Analizler için 0, 20, 40 ve 60. dakikalardan kan örnekleri alındı.

**Kemik röntgen grafileri ve kemik mineral dansite ölçümü:** Vaka 1'de kemik displazisini araştırmak için hastanın başvurusundan (beş yaş) on yaşına kadar her yıl tüm vücut kemik grafileri ve tüm vücut kemik sintigrafisi çekildi. Kemik sintigrafisi için Tc-99m metildifosfonat üç fazlı bölgesel ve tüm vücut kemik sintigrafisi yöntemi kullanıldı. Hastanın izlemi süresince elde edilen görüntüleme grafileri yıllara göre karşılaştırıldı. Ekstremitte kırığı nedeniyle platin plak yerleştirme sırasında lezyon bölgesinden kemik biyopsisi alındı. Kemik fibroz displazisi için Feuillan skorlama yöntemi kullanıldı<sup>9</sup>. Bu yöntemde kranium asimetri ve ekstremiteler arasında farklılık yok ise hafif dereceli kemik displazisi, kranium asimetrisi ve ekstremiteler arasında farklılık var, kemik kırığı yok ise orta dereceli kemik fibroz displazisi, orta derecedeki bulgulara ek olarak kemik kırıklarının olması veya cerrahi düzeltme girişimi gerektirecek deformitelerin eşlik etmesi durumunda ileri veya ciddi derecede kemik fibroz displazisi olarak sınıflandırılmaktadır. Kemik mineral dansitesi (KMD) lomber vertebralardan (L1-L4) ön-arka pozisyonda Hologic QDR 2000W cihazı (Hologic Inc., Waltham, MA) kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar yaş, cinsiyet ve puberteye göre sağlıklı çocuklarından elde edilen değerler ile karşılaştırıldı<sup>10</sup>.

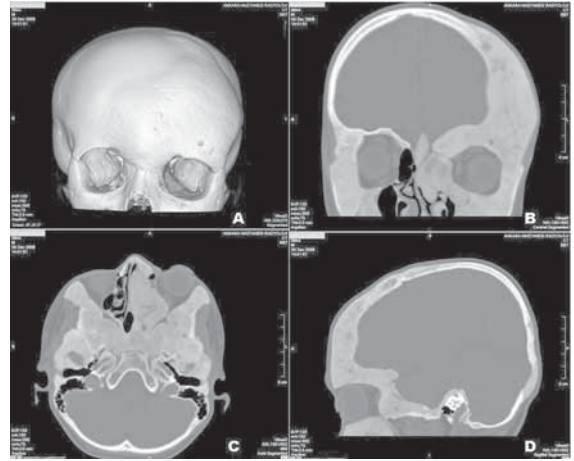
### *Bulgular*

**Vaka 1:** Hastanın başvurusunda total kalsiyum 9.1 mg/dl, fosfor 3.29 mg/dl, alkalin fosfat 456 IU/ml, 24 saatlik idrarda kalsiyum/



kreatinin oranı 0.15 (normal <0.20), TSH 0.78 mIU/ml, total T<sub>4</sub> 8.49 µg/dl, kortizol (sabah saat 8.30) 23.6 µg/dl (tekrarı 11.2 µg/dl) (normal 4.5-19.0 µg/dl), ACTH 25 pg/ml (normal 10-100 pg/ml), FSH 0.62 mIU/ml, LH 0.1 mIU/ml, total testosteron 8.96 ng/ml, parathormon (PTH) 3.33 pmol/l (normal 0.8-5.2 pmol/l), 25-hidroksi vitamin D 73 nmol/l (normal 25-125 nmol/l) ve sedimentasyon 10 mm/saat olarak bulundu. Kemik metabolizması ile ilgili parametreler yıllara göre Tablo I'de verildi. Vertebra kemik mineral dansitometrik (KMD) analizinde lomber L1-L4 vertebra ortalama KMD değeri 0.440±0.01 g/cm<sup>2</sup>, Z skoru -2.66, iki yıl sonra tekrarlanan KMD analizinde lomber L1-L4 vertebra ortalama KMD değeri 0.396±0.01 gr/cm<sup>2</sup>, Z skoru -3.45 bulundu. Hastanın başvurusunda ve izleminde çekilen kemik röntgen filmleri, kranial röntgen filmi; kranium kemik bilgisayarlı tomografisi, alt ekstremitte grafileri ve tüm vücut kemik sintigrafisi sırasıyla Şekil 1-4'de verildi. Yirmidört saatlik idrarda tip 1 kollajen yıkım ürünü (CTX) 1.740 ng/ml (normal <0.584 ng/ml) bulundu. Optik sinir topografisi ve işitme testi normal sınırlar içerisinde değerlendirildi. Klinik, laboratuvar, radyolojik ve sintigrafik bulgular doğrultusunda "poliostotik kemik fibröz displazisi" tanısı konuldu. Kemik biyopsisinin histopatolojik incelemesi ile kemik fibroz displazisi tanısı doğrulandı (Şekil 5). Feuillan skorlama yöntemine göre orta derecede kemik fibröz displazisi olarak değerlendirildi. Başvurudan beş yıl sonra Feuillan skoru sıfıra düştü ve ağır fibröz displazi olarak değerlendirildi.

**Vaka 2:** Kronolojik yaş 8.5 yıl iken kemik yaşı 12 yıl ile uyumlu idi. Bazal FSH 5.4 mIU/ml, LH 4.8 mIU/ml, östradiol 72 pg/ml, GnRH (LH-RH) uyarı testinde en yüksek FSH 26.4 mIU/ml, en yüksek LH 18.2 mIU/ml

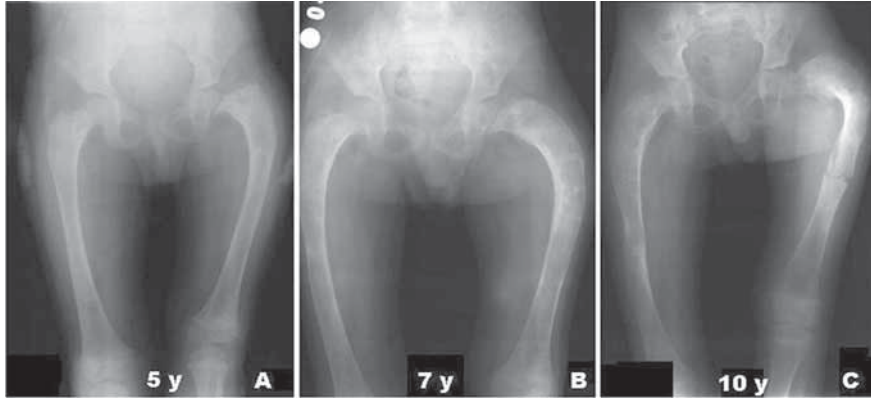


**Şekil 2.** Kranial bilgisayarlı tomografi (BT). A, üç boyutlu BT, kemik penceresi, frontal görünüm, solda frontotemporal asimetri ve şişlik. B, koronal kesit, kemik penceresi, sol frontal, temporal ve bilateral maksiler diploe aralığında diffüz genişleme ve buzlu cam görünümü. C, aksial BT kesiti, kemik penceresi, her iki temporal kemik skuamöz kesimleri ve krista gali düzeyinde diffüz genişleme ve buzlu cam görünümü, aksiller kanallarda daralma, sfenoid sinüsler ve sol etmoidal sinüsler obliteredir. D, sol orbitadan geçen sagittal BT kesiti, frontal, sfenoid ve maksiler kemiklerde diffüz genişleme ve buzlu cam görünümü, frontal sinüs obliteredir, (Vaka 1).

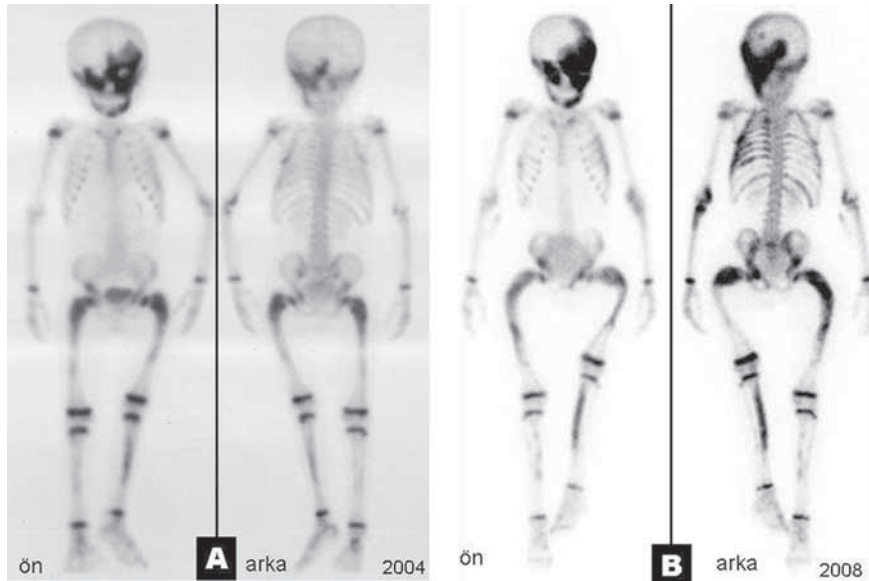
bulundu. Pelvik ultrasonografisinde uterus orta hatta, 45x13x24 mm boyutlarında, myometriyum homojen, endometrial santral eko lineer ince çizgi şeklinde, sağ over boyutları 24x11 mm, sol over boyutları 27x13 mm, her iki overde milimetrik foliküller yanında, sağ overde 8x6 mm, sol overde 5x4 mm çaplarında folikül gelişimi ile uyumlu olabileceği düşünülen kistik oluşumlar izlendi. Derideki büyük "café-au-lait" lekelerinin olması, depo GnRH analogu ile tedaviye rağmen puberte bulgularının ilerlemesi, menstürel kanamanın başlaması, overin USG bulguları ve GnRH testi sonuçları birlikte değerlendirildiğinde "kombine erken puberte" tanısı konuldu. Direkt kemik grafilerinde fibroz displazi ile uyumlu lezyonlara rastlanmadı.

**Tablo I.** Vaka 1'in başvurudan itibaren yıllara göre kemik metabolizması ile ilgili biyokimyasal parametreleri.

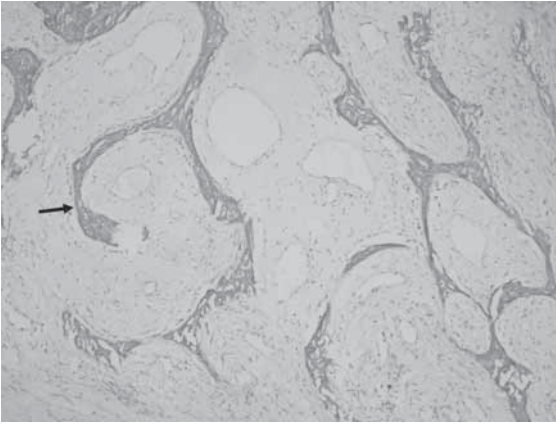
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Normal
Total kalsiyum (mg/dl)	9.1	9.3	10.7	10	9.8	9.8	8.8-10.8
Fosfat (mg/dl)	3.3	3.6	3.9	3.8	3.8	4.4	3.7-5.6
Alkalen fosfataz (U/l)	456	636	758	1074	1081	1045	145-420
Kemik spesifik alkalen fosfataz (U/l)	318	507	599	745	3204	2485	21-58
Osteokalsin (ng/ml)	38	78	85	109	115	118	3-13
Hidroksiprolin (mg/gün)	15	98	108	115	168	359	35-99



**Şekil 3.** Yaşa göre femur kemiklerindeki lezyonların seyrini gösteren alt ekstremitte grafileri. **A**, kalça oynaklarının normal, her iki femur proksimal uçta şaftta kalınlaşma, düzensizlik, kistik ve porotik alanlar ve içe doğru açılanma, sol femurda daha belirgin olmak üzere kemik korteksinde düzensizlik ve incelmeye; **B**, sol femur sağa göre lineer uzunluğu daha kısa, her iki femur korteksinde dansite düzensizlikleri, yama tarzında litik lezyonlar, içe doğru açılanma artışı, kortekste belirgin incelmeye, üçte bir proksimal femur şaftında kalınlaşma; **C**, sol femurun üçte bir proksimalindeki açılanma artışı nedeniyle sola göre lineer uzunluğunda belirgin kısalma, femur boynunu da içine alan üçte bir proksimal uçta tümoral görünüm veren kalınlaşma, medial kesimde açılanma bölgesinde korteks dansitesinde artış, diğer bölgelerde her iki femur korteks dansitesinde azalma, düzensizlikler, yama tarzında infiltrasyon, orta kesimde ayrılmış transvers kırık, üçte bir altta ayrılmamış transvers kırık çizgisi, sağ femurda orta kesimde açılanma, korteks kaybı, yama tarzında infiltrasyonlar ve üçte bir proksimal şaftta femur boynunu da içine alan kalınlaşma dikkat çekmektedir, (Vaka 1).



**Şekil 4.** Tüm vücut anterior ve posterior pozisyonunda Tc-99m metildifosfonat tüm vücut kemik sintigrafisi: **A**, beş yaşında yapılan kemik sintigrafisi; kraniumda solda daha belirgin olmak üzere her iki maksiler bölgede ve sağda daha belirgin olmak üzere her iki zigomatik kemikte, frontonazal bölge solunda belirgin artmış radyoaktivite tutulumu, ayrıca sol frontal kemikte ve mandibula solunda rölatif artmış osteoblastik aktivite tutulumu, sol 7, 8 ve 9. kostaların posterolateralinde, sol 11. kosta posteriorunda ve sağda 11. kostada lineer tarzda rölatif radyoaktivite tutulum alanları, solda daha belirgin olmak üzere her iki femur torakanterik bölge ve ½ proksimal kesimde, sağ asetabuler bölge superiorunda, sol tibia diafizine uyan alanda lineer tarzda artmış radyoaktivite alanları dikkat çekmiş olup, diğer vücut kemiklerinde ve epifiz hatlarında radyoaktivite dağılımı homojen, simetrik ve beklenen düzeyde. **B**, sekiz yaşında yapılan kemik sintigrafisi; üç yıl önceki kemik sintigrafisi ile karşılaştırılınca, kranial ve alt ekstremitte lezyonlarında belirgin aktivite artışı, ayrıca sol dirsek ve pelvis kemiklerinde radyoaktivite tutulum alanlarının da lezyonlara eklendiği dikkat çekmektedir, (Vaka 1).



**Şekil 5.** Trabeküler kemik yapısında yoğun fibroz doku adacıkları ve karakteristik “çoban sopası” (siyah ok ile gösterilen oluşum) görünümü kemik fibroz displazisi ile uyumlu değerlendirildi (H&E, X200), (Vaka 1).

#### Tedavi ve klinik gidiş

**Vaka 1:** Hastanın başvurusunda kemik fibroz displazisinin orta ciddiyette olduğuna karar verilip, daha önce tanımlanan bir protokole göre intravenöz pamidronat tedavisi planlandı<sup>11</sup>. Disodyum pamidronat (Aredia amp.) 1 mg/kg dozunda dört saatlik sürede intravenöz infüzyon ile verilmekte ve her 4-6 ayda bir kürün tekrarlanması önerilmektedir<sup>5,7</sup>. Tedavi süresi alınan cevaba göre iki üç yıl arasında değişmektedir. Hastamıza bir kür pamidronat tedavisi uygulandı. İlaç temininde yaşanan problem nedeniyle pamidronat tedavisine devam edilemedi. Alternatif tedavi olarak 10 mg/gün dozunda oral alendronat (Fosomax 10 mg tb) başlandı. Yıllık KMD, kemik röntgen filmleri ve tüm vücut kemik sintigrafisi tekrarlanarak hastalığın seyri ve tedaviye yanıtı değerlendirildi (Şekil 1-3). Başvuruda orta derecede kemik fibroz displazisi varken, iki yıl sonra alt ekstremitelerinde ağrı, yürümede güçlük ve uzunluk farkı ortaya çıktı. Kemik lezyonları ilerleyerek orta dereceden ağır derecede fibröz displaziye dönüştü. Başvurusundan dört yıl sonra sonra desteksiz yürüme becerisi kayboldu. Hastanın alt ekstremitelerinde belirgin uzunluk farkı ve tekrarlayan kemik kırıkları gerçekleşti. Klinik olarak sekiz yaşında iken kemik fibroz displazi evresinin ileri evreye ulaştığı gözlemlendi. Radyolojik ve sintigrafik tekrarlanan incelemelerde kemik lezyonlarında belirgin ilerleme izlendi. Oral bisfosfanat tedavisine rağmen KMD iki yıl içinde hızla azalarak Z skoru -2.66’dan -3.45’e düştü. Bu gelişmeler karşısında kemik fibroz displazi tedavisinde oral alendronat tedavisinin başarısız

olduğuna ve intravenöz pamidronat tedavi protokolünün başlanmasının zorunlu olduğuna karar verildi. Dört ay ara ile iki kür pamidronat infüzyonu yapıldı. İnfüzyon tedavisi sırasında ilk gün 38.5°C ateşi oldu. İnfüzyon kesildikten sonra ateş devam etmedi. Birinci kürü takiben ikinci haftadan itibaren kemik ağrılarının hızla azaldığı, geceleri rahat uyuyabildiği, ikinci kürden sonra ekstremitelerde ağrıları tamamen düzeldiği ifade edildi. Henüz desteksiz yürüyemediği, tekerlekli sandalyeye bağlı olarak yaşamını idame ettirdiği, aile ve hasta bu tedaviden yarar gördüklerini ifade ettiler. Bu nedenle pamidronat infüzyon tedavisinin devamına karar verildi.

Hastanın başvurusunda tiroid fonksiyon testleri normal sınırdaki iken, üç yıl sonra tiroid antikorlarının negatif olduğu dönemde TSH 0.46 mIU/ml, total T4 7.1 µg/dl, serbest T4 0.59 ng/dl bulunması üzerine subklinik santral hipotiroidi tanısı konuldu. Na-L-thyroxin 7 µg/kg/gün dozunda başlandı. Sekiz buçuk yaşında iken boyu 113.7 cm (SDS -2.9), kemik yaşı kronolojik yaştan 2.5 yıl geri olduğu saptandı. Hipofiz MR incelemesinde sfenoid, etmoid ve maksiler kemikteki fibroz kemik lezyonlarının “sella turcica” kemiğini de içine almasına bağlı sella turcica boşluğunun daraldığı, hipofiz bezi yüksekliğinin 4 mm olarak bulundu. Tiroid fonksiyonları normal iken yapılan büyüme hormonu uyarı testine (Clonidin testi) normal büyüme hormonu yanıtı (14.6 ng/ml) alındı. Sekiz yaşında yapılan işitme testi ve optik sinir topografi testleri normal değerlendirildi.

**Vaka 2:** Kombine erken puberte tanısı konulan hastaya depo GnRH analogu (Lucrin Depot 3.75 mg) üç haftada bir intramusküler, periferik puberte prekoks tedavisi için üçüncü jenerasyon aromataz enzim inhibitörü anastrozol (Arimidex 1 mg) 1 mg/gün dozunda başlandı. GnRH analogu ve anastrozol ile kombine tedavinin altı ayda puberte bulgularında belirgin gerileme izlendi. Göğüs gelişimi evre III’e geriledi, menstrüasyon kanaması ve vajinal akıntı tamamen kesildi. Oniki yaşına kadar bu tedavi protokolü ile izlenmesine karar verildi.

#### Tartışma

Poliostotik fibröz displazi tipik olarak erken yaşlarda başlayan, adolesan ve erişkin yaşlara doğru daha yavaş glidiş göstererek yayılım gösteren proliferatif kemik lezyonları ile



karakterizedir<sup>12</sup>. Sıklıkla etkilenen kemikler femur, kranium, tibia, humerus, kaburgalar, radius, ulna, mandibula ve seyrek olarak vertebra kemikleridir. Olguların %85’de görülen komplikasyon patolojik kırıklar ve ekstremitelerde deformiteleridir<sup>3,12</sup>. Sunulan ilk olguda hastalığın tanısı beş yaş dört aylıkken yaşında alt ekstremitelerinde ağrı nedeniyle başvurusu sonrasında konulmuş idi. Başlangıçta tutulan kemikler kranium kemikleri, humerus, kaburga kemikleri, femur üçte bir proksimali ve tibia kemikleri olup, literatür bilgileri ile uyumlu idi. Başvuruda hafif derecede fibroz displazi saptanan hastada, oral bisfosfonat tedavisine rağmen üç yıl içerisinde klinik ve radyolojik bulgular hızla ilerleyerek (Şekil 3), hastayı tekerlekli sandalyeye mahkûm edecek şekilde hızlı gidiş göstermesi ise literatürde sık karşılaşılan bir özellik değildi. Geniş serileri kapsayan literatür çalışmaları gözden geçirildiğinde fibroz displazinin yavaş gidişli, iyi huylu kemik lezyonu olduğu bildirilmektedir<sup>3,7,12</sup>. Sunulan olgunun üç yıl içinde günlük aktivitelerini yapamaz hale gelmesi, sık kemik kırıkları, ileri derece ekstremitelerde deformiteleri ve tıbbi tedavi yanında cerrahi tedavi yaklaşımının da başarısız kalması, hastalığın klinik olarak “malign” gidişinin objektif göstergeleridir. Kemik fibroz displazisinde yıllar içinde sarkomatöz değişim sıklığının %18’e yakın olduğu bildirilmiştir<sup>13</sup>. Bu olgularda tekrarlayan kemik kırıkları, kranial ve ekstremitelerde deformiteleri, körlük ve sağırılık gibi nörolojik komplikasyonlar, ekstremitelerde fonksiyon kaybı ve malign transformasyonun bu derece yüksek olması nedeniyle günümüze kadar değişik tedavi seçenekleri kullanılmıştır. Halen hastalık aktivitesini önleyecek ve özellikle çocuk yaş grubu hastalarda kullanılacak üzerinde uzlaşı sağlanmış başarılı bir tedavi seçeneği yoktur.

G<sub>s</sub>α aktive edici somatik mutasyonunu düzeltmek mümkün değildir. Tedavide esas amaç etkilenen sistemlerde G protein hiperaktivitesini kontrol altına almaktır<sup>3</sup>. G<sub>s</sub>α mutasyonuna bağlı ortaya çıkan iki ana sorundan birincisi ağrı, sık tekrarlayan kırıklar, ekstremitelerde deformiteleri ve osteosarkom sıklığında artış gibi kemik fibroz displazisi, diğeri ise bir veya birden fazla endokrin bezin otonom aşırı aktivitesidir. Parasetamol ve “non-steroid” anti-enflamatuar ilaçlar hafif şiddetteki kemik ağrılarının tedavisinde kullanılmaktadır. Şiddetli kemik ağrılarında narkotik ağrı kesicilere başvurulabilir. Kemik fibroz displazisinde proliferatif karakterdeki lezyonları kontrol altına almak için önceki yıllarda

kalsitonin ve klondronat disodyum kullanılmış, ancak geniş serileri içine alan başarılı sonuçlar bildirilmemiştir<sup>14,15</sup>. Kemik rezorpsiyonunun arttığı Paget hastalığı, kemik metastazları ve osteoporoz gibi kemik hastalıklarının tedavisinde fosfat analogu bisfosfanat grubu ilaçlar ile tedavi yaklaşımlarından başarılı sonuçlar alınmıştır<sup>6</sup>.

Fibroz displazi lezyonlarından yapılan histolojik incelemelerde osteoklast sayısında ve kemik rezorpsiyonunda artış vardır<sup>16,17</sup>. İnterlökin-6 (IL-6) osteoklastları uyaran sitokin olup, fibroz displazi lezyonlarında üretiminin arttığı ve lezyonların artmış osteoklastik aktivite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>16,18</sup>. Gs alfa altyapısını kodlayan gendeki aktive edici somatik mutasyonu ile IL-6 üretimi arasında direkt ilişki de kanıtlanmıştır<sup>19</sup>. Bu bulgular kemik fibroz displazisi olgularında kemik rezorpsiyonunu baskılamada etkili bisfosfanatların kullanımına dayanak oluşturmaktadır. Bisfosfanatlar kemik mineral yapı içinde hidroksiapatit kristalleri yüzeyine emilirler ve yapılarının karakteristik özelliği nedeniyle yıkım enzimlerine dirençli olduklarından kemik rezorpsiyonunu inhibe ederler<sup>20</sup>. Bisfosfanatlar osteoklastların fonksiyonlarını etkilemeleri yanında osteoblastları aktive ederek osteoklast inhibe edici faktör üretimine de neden olduğu gösterilmiştir<sup>6</sup>. Bu özellikleri nedeniyle bisfosfanatlar günümüze kadar çocukluk çağında kemik rezorpsiyonunda artışın eşlik ettiği hiperfosfatazyaya, Gaucher hastalığı, primer oksalozis ve malign osteoporoz gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır<sup>20</sup>. Paget hastalığını ile kemik fibroz displazisi arasındaki biyokimyasal ve histolojik benzerlikler nedeniyle bisfosfanat grubu ilaçlar erişkin hastalarda fibroz displazi tedavisinin primer seçeneği haline gelmişlerdir<sup>5,6,12,21</sup>. Kemik fibroz displazisi nedeniyle pamidronat tedavisi alan hastaların çoğunda kemik ağrılarının azaldığı, uyku bozukluklarının düzeldiği, hastanın mobilizasyonunda artış gözleendiği, kırık sıklığının azaldığı, osteolitik bölgelerin geri doluşunda ve kemik korteksinde artış izlendiği bildirilmiştir<sup>3,5,12</sup>. Pamidronat infüzyonundan sonra kemik döngüsü belirteçlerinde (kemik spesifik alkalen fosfataz, osteokalsin ve idrar ile hidroksiprolin atılımı gibi) belirgin azalma gözlenmiştir<sup>3,5</sup>. Tedavi alan olguların tamamında kemik mineral dansitesinde artış bildirilmiştir<sup>6,22</sup>. Pamidronat tedavisinden sonra kemik ağrılarının azalmasının nedeni osteoklastik aktivitenin baskılanmasıdır.

Kemik rezorpsiyonunun baskılanması ve kemik dansitesindeki artışa paralel olarak mikrofraktürlerin de azalması ağrıların azalmasına katkıda bulunan faktörlerdendir<sup>23</sup>. Kemik kırık sıklığındaki azalmanın ve cerrahi tedavi başarı oranındaki artışın nedeni ise, bisfosfanat grubu ilaçlar ile tedavi sırasında kemik dansitesinde ve kortikal kalınlığındaki artışın olduğu öne sürülmektedir<sup>24</sup>. Bisfosfanatların kemik yüzeyine bağlanarak, kemik döngüsünü ve “c-fos” transkripsiyonunu yavaşlattıkları gösterilmiştir<sup>6</sup>. “c-fos” transkripsiyonunda yavaşlama ileride gelişebilecek olası kanser riskini de azaltacaktır. Pamidronat tedavisinin kemik fibroz displazisindeki başarılı sonuçları genellikle erişkin yaşlardaki hastalar üzerinde yapılan çalışmalara aittir.

Çocuklarda pamidronat infüzyon tedavisi ile ilgili çalışmalar az olup, genellikle olgu sunumları ile sınırlıdır. Çocukluk yaş grubunda pamidronat tedavisi ile kemik ağrılarında ve kemik kırıklarında belirgin azalma izlendiği bildirilmiştir<sup>6,22,25-27</sup>. Kemik fibröz displazisinde pamidronat tedavisi ile erişkin yaş grubunda gözlenen radyolojik düzelme oranı çocuk yaş grubunda gözlenmediği bildirilmiştir<sup>7</sup>. Ayrıca pamidronat tedavisinin çocuklarda kemik histolojisi üzerine de önemli etkisinin olmadığı gösterilmiştir<sup>6,7,22</sup>. Benzer tedavi protokolü ile Chapurlat ve arkadaşları<sup>5</sup> erişkin yaş grubunda bulunan hastaların yarısından fazlasında radyolojik düzelme tanımlamışlardır. Bu sonuçlar göstermektedir ki çocuklarda ve erişkinlerde bisfosfanat tedavisi etkinliği farklılık göstermektedir. Bu farklılığın birden fazla nedeni üzerinde durulmaktadır. Kemik fibröz displazisinde leyonlar büyüme çağında daha hızlı gidiş göstermektedir<sup>28</sup>. Çocukluk çağında gözlenen fibröz displazi leyonlarındaki hızlı gidiş adolesan yaş grubundan sonra daha yavaş gidiş göstermektedir<sup>3</sup>. Çocuklarda tedavi başarısızlığının diğer nedeni, kemik fibröz displazisine sıklıkla hipofosfateminin de eşlik ediyor olmasıdır<sup>7</sup>. Fibröz displazi olgularında görülen hipofosfatemi generalize tübüler fonksiyon bozukluğunun bir parçası olduğu bildirilmiştir<sup>29</sup>. Bizim olgumuzda uzun süre oral bisfosfanat (alendronat) tedavisine rağmen klinik ve radyolojik bulguların çok hızlı ilerlemesi nedeniyle oral bisfosfanat tedavisinin yararlı olmadığına, intravenöz pamidronat tedavisine geçilmesine karar verildi. Serum fosfat düzeyinin normal sınırlarda olması nedeniyle

olgumuzdaki tedavi başarısızlığı nedeni olarak hipofosfatemi gösterilemez. Aynı olguda pamidronat tedavisini takiben kemik ağrılarının hızla azalması bisfosfanat grubu ilaçların kendi aralarında etki spektrumlarındaki farklılık ve ilacın uygulama şekli ile açıklanabileceğini düşünmekteyiz. Tedavinin üzerinden yeterli süre geçmediğinden henüz uzun süreli tedavi sonuçları hakkında yorum yapamıyoruz.

Bisfosfonat grubu ilaçların özgün olarak kemik lezyon bölgesini değil, lezyonun olmadığı sağlam kemiklerin döngüsünü de etkilediğinden, çocuklarda tedavinin bu yönü de dikkate alınmalıdır. Pamidronat tedavisi sırasında kemik döngüsü belirteçlerindeki azalmanın, pamidronatın fibrodizplastik lezyonlar üzerine olan etkisinden mi, yoksa etkilenmeyen kemikleri de içine alan genel kemik döngüsünü azaltmasından mı kaynaklandığını söylemek mümkün değildir<sup>7</sup>. Çocuklarda bisfosfanat grubu ilaçlarla tedavi sırasında normal kemik dokusunda metabolik döngünün yavaşlamasının uzun dönem sonuçları henüz bilinmemektedir. Pamidronat tedavisi sırasında ilk infüzyonlarda ateş, venöz irritasyon ve soğuk algınlığına benzer semptomlar gözlenebilir. Çocuklarda tekrarlayan pamidronat infüzyon tedavisi sonrasında büyüme plağında kalınlaşma olduğu, ancak tedavinin kesilmesi ile düzeldiği bildirilmiştir<sup>12</sup>. Bununla birlikte pamidronat tedavisinin güvenilir olduğu, uzun süreli izlemlerde büyümenin etkilenmediği ve lomber vertebra kemiklerinin boyutlarının normal hızda arttığı gözlenmiştir<sup>7</sup>.

Kemik fibröz displazisi ile birlikte endokrin hiperfonksiyonların ve “café-au-lait” lekelerinin eşlik etmesi McCune-Albright sendromu (MAS) olarak bilinmektedir. MAS kemik fibroz displazili olguların %5’den azında görülmekte ve eşlik eden endokrin hiperfonksiyonlar olarak periferik veya kombine erken puberte, aşırı büyüme hormonu salgılanımı, hipertiroidi, ve Cushing sendromu olarak bildirilmektedir<sup>3</sup>. McCune-Albright sendromunda endokrin hiperfonksiyonların nedeni olarak da Gs alfa alt yapısını kodlayan gende aktive edici somatik mutasyonun olduğu gösterilmiştir<sup>1,3</sup>. Erken puberte kız çocuklarında daha sık görülmektedir. Erken puberte genellikle periferik tipte başlayıp, zamanında uygun tedavi yaklaşımı yapılmazsa kemik yaşındaki hızlı ilerleme nedeniyle santral tip erken puberte de aktive edilerek, kombine erken puberteye dönüşmektedir. Periferik erken pubertenin nedeni overlerde tek veya



çift taraflı folikül kistinden siklik değişiklik göstermeyen östradiol sentezlenmesidir. Yüksek kan östradiol düzeyi sekonder cinsiyet karakterlerinin erken başlaması yanında başlangıçta boy uzama hızında ve kemik yaşında da artışa yol açmaktadır. Önlem alınmayan olgularda epifiz büyüme plağının erken kapanması boy kısalığının bu olgulardaki esas nedenlerinden birisidir. Burada sunulan olgu kliniğimize kombine erken puberte tablosunda getirildi. Hasta başlangıçta periferik puberte tablosunda iken tanı almamış veya uygun tedavi alamamış olabilir. İlk gittiği sağlık kuruluşunda kombine erken puberte tablosunda iken, sadece GnRH analogu ile tedaviye başlanmış olması tedavinin başarısızlıkla sonuçlanmasına neden olmuştur. Çünkü GnRH analogları sadece gonadotropin salgılanımını kontrol altına alırlar, MAS olgularında overlerdeki folikül kistlerinden sentezlenen seks steroidleri üzerine etkileri yoktur. Sunulan olguda GnRH analogu tedavisine rağmen göğüs gelişiminin, kemik yaşı ilerleyişinin devam etmesi ve tedaviye rağmen menarş olması tedavi başarısızlığının göstergeleridir. MAS olgularında mutlaka gonadal seks steroidi sentezinin de baskılanması gerekir<sup>3</sup>. Günümüze kadar MAS olgularında periferik erken puberte tedavi yaklaşımları incelendiğinde zaman içinde çeşitli tedavi yaklaşımlarına başvurulmuştur. Bu amaçla medroksiprogesteron asetat<sup>30</sup>, siproteron asetat<sup>31,32</sup>, östrojen reseptör blokleri ve antiöstrojen etkili tamoksifen<sup>33</sup> kullanıldığı, artık bu tedavi yaklaşımlarının günümüzde tercih edilmediği görülecektir. Günümüzde MAS olgularında erken puberte tedavisinde en fazla kullanılan yaklaşım mikrozomal aromataz enzim inhibitörleridir<sup>3</sup>. MAS olgularında periferik erken puberte tedavisinde uzun süre kullanılan aromataz enzim inhibitörü testolakton'dur<sup>34</sup>. Testolaktonun her olguda benzer başarıyı göstermediği, abdominal kramp ve ishal gibi yan etkileri olduğu bildirilmiştir<sup>3</sup>. Son yıllarda günde tek doz alınan ve testolaktona göre daha güçlü östrojen sentezini baskılayan üçüncü jenerasyon aromataz enzim inhibitörleri (anastrozole, letrozol, fadrozole) tercih edilmeye başlamıştır<sup>35</sup>. Bu amaçla letrozol ve anastrozol ile yürütülen iki ayrı çalışma devam etmektedir<sup>3</sup>. Burada sunulan ikinci olgunun kombine erken puberte tanısı konuldu. Tedavi olarak aylık intramusküler enjeksiyon şeklinde depo GnRH analogu (Lucrin Depot 3.75 mg) ve

oral 1 mg/gün dozunda anastrozol (Arimidex 1 mg tb) kullanılması önerildi. Bu yaklaşım ile puberte bulguları kontrol altına alındı. Telarş evre IV'den evre 3'e geriledi, kemik yaşındaki hızlı ilerleme durakladı ve adet kanamaları tekrarlamadı. Bu tedavi protokolünün 12,5 -13 yaşına kadar devam edilmesi planlandı. MAS olgularında diğer endokrin hiperfonksiyon tedavi yaklaşımları için konu ile ilgili ayrıntılı derleme yazılarından yararlanılabilir<sup>3,36</sup>.

Sonuç olarak reseptör Gs alfa altyapısında aktive edici somatik mutasyon nadir görülen, klinik seyri birbirinden farklı hastalık yelpazesine sahiptir. Bu hastalıklardan birisi kemik fibröz displazisidir. Kemik fibröz displazisi her yaşta görülebilen, klinik gidiş ve tedaviye cevabı yaş grubuna farklılık sergileyen, asemptomatik olabileceği gibi yaşam kalitesini ciddi derecede bozabilecek potansiyele de sahip hastalıktır. Çocuk ve adolesanlarda ciddi seyir gösteren kemik fibröz displazisinde oral alendronatın yararlı olmadığı, intravenöz pamidronat infüzyon tedavisi ise kemik ağrılarının ve tekrarlayan kırıkların düzeltilmesinde etkili, diğer taraftan leyonların histolojik ve radyolojik olarak düzeltilmesinde etkisiz bulunmuştur. Endokrin hiperfonksiyonlar erken tanı ve doğru tedavi seçeneği ile kemik fibroz displazisine oranla daha kolay kontrol altına alınabilen hastalıklardır.

#### KAYNAKLAR

1. Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, Merino MJ, Friedman E, Spiegel AM. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med* 1991; 325: 1688-1695.
2. Marie PJ, de Pollak C, Chanson P, Lomri A. Increased proliferation of osteoblastic cells expressing the activating Gs alpha mutation in monostotic and polyostotic fibrous dysplasia. *Am J Pathol* 1997; 150: 1059-1069.
3. Diaz A, Danon M, Crawford J. McCune-Albright syndrome and disorders due to activating mutations of GNAS1. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20: 853-880.
4. Mazabraud A, Toty L, Roze R, Semat P. A recent case of associated fibrous dysplasia of bone and soft tissue myxoma. *Sem Hop* 1969; 45: 862-868.
5. Chapurlat RD, Hugueny P, Delmas PD, Meunier PJ. Treatment of fibrous dysplasia of bone with intravenous pamidronate: long-term effectiveness and evaluation of predictors of response to treatment. *Bone* 2004; 35: 235-242.
6. Zacharin M, O'Sullivan M. Intravenous pamidronate treatment of polyostotic fibrous dysplasia associated with the McCune Albright syndrome. *J Pediatr* 2000; 137: 403-409.

7. Plotkin H, Rauch F, Zeitlin L, Munns C, Travers R, Glorieux FH. Effect of pamidronate treatment in children with polyostotic fibrous dysplasia of bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4569-4575.
8. Krane SM, Kantrowitz FG, Byrne M, Pinnell SR, Singe FR. Urinary excretion of hydroxylysine and its glycosides as an index of collagen degradation. *J Clin Invest* 1977; 59: 819-827.
9. Feuillean PP, Jones J, Cutler GB Jr. Long-term testolactone therapy for precocious puberty in girls with the McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 647-651.
10. Gökşen D, Darcan S, Çoker M, Kose T. Bone mineral density of healthy Turkish children and adolescents. *J Clin Densitom* 2006; 9: 84-90.
11. Chapurlat RD, Delmas PD, Liens D, Meunier PJ. Long-term effects of intravenous pamidronate in fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1746-1752.
12. Chapurlat RD, Orcel P. Fibrous dysplasia of bone and McCune-Albright syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22: 55-69.
13. Lopez-Ben R, Pitt MJ, Jaffe KA, Siegal GP. Osteosarcoma in a patient with McCune-Albright syndrome and Mazabraud's syndrome. *Skeletal Radiol* 1999; 28: 522-526.
14. Danon M, Crawford JD. The McCune-Albright syndrome. *Ergeb Inn Med Kinderheilkd* 1987; 55: 81-115.
15. Jorgensen JO, Feldt-Rasmussen U, Frystyk J, et al. Cotreatment of acromegaly with a somatostatin analog and a growth hormone receptor antagonist. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5627-5631.
16. Yamamoto T, Ozono K, Kasayama S, et al. Increased IL-6-production by cells isolated from the fibrous bone dysplasia tissues in patients with McCune-Albright syndrome. *J Clin Invest* 1996; 98: 30-35.
17. Riminucci M, Liu B, Corsi A, et al. The histopathology of fibrous dysplasia of bone in patients with activating mutations of the Gs alpha gene: site-specific patterns and recurrent histological hallmarks. *J Pathol* 1999; 187: 249-258.
18. Stanton RP, Hobson GM, Montgomery BE, Moses PA, Smith-Kirwin SM, Funanage VL. Glucocorticoids decrease interleukin-6 levels and induce mineralization of cultured osteogenic cells from children with fibrous dysplasia. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1104-1114.
19. Riminucci M, Kuznetsov SA, Cherman N, Corsi A, Bianco P, Gehron Robey P. Osteoclastogenesis in fibrous dysplasia of bone: in situ and in vitro analysis of IL-6 expression. *Bone* 2003; 33: 434-442.
20. Allgrove J. Bisphosphonates. *Arch Dis Child* 1997; 76: 73-75.
21. Liens D, Delmas PD, Meunier PJ. Long-term effects of intravenous pamidronate in fibrous dysplasia of bone. *Lancet* 1994; 343: 953-954.
22. Lala R, Matarazzo P, Bertelloni S, Buzi F, Rigon F, de Sanctis C. Pamidronate treatment of bone fibrous dysplasia in nine children with McCune-Albright syndrome. *Acta Paediatr* 2000; 89: 188-193.
23. Chapurlat R, Meunier PJ. Bisphosphonates and bone remodeling: effectiveness in Paget's disease, fibrous dysplasia and osteoporosis. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 1998; 84: 743-751.
24. Weinstein RS. Long-term aminobisphosphonate treatment of fibrous dysplasia: spectacular increase in bone density. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1314-1315.
25. Pfeilschifter J, Ziegler R. Effect of pamidronate on clinical symptoms and bone metabolism in fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome. *Med Klin (Munich)* 1998; 93: 352-359.
26. Cheung MS, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta: update on presentation and management. *Rev Endocr Metab Disord* 2008; 9: 153-160.
27. Glorieux FH, Rauch F. Medical therapy of children with fibrous dysplasia. *J Bone Miner Res* 2006; 21 (Suppl): 110-113.
28. Ozaki T, Sugihara M, Nakatsuka Y, Kawai A, Inoue H. Polyostotic fibrous dysplasia. A long-term follow up of 8 patients. *Int Orthop* 1996; 20: 227-232.
29. Collins MT, Chebli C, Jones J, et al. Renal phosphate wasting in fibrous dysplasia of bone is part of a generalized renal tubular dysfunction similar to that seen in tumor-induced osteomalacia. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 806-813.
30. Lee TC, Miller WL, Auchus RJ. Medroxyprogesterone acetate and dexamethasone are competitive inhibitors of different human steroidogenic enzymes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2104-2110.
31. Holland FJ. Gonadotropin-independent precocious puberty. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20: 191-210.
32. Tanaka T, Suwa S. A case of McCune-Albright syndrome with hyperthyroidism and vitamin D-resistant rickets. *Helv Paediatr Acta* 1977; 32: 263-273.
33. Eugster EA, Rubin SD, Reiter EO, et al. Tamoxifen treatment for precocious puberty in McCune-Albright syndrome: a multicenter trial. *J Pediatr* 2003; 143: 60-66.
34. Feuillean PP, Jones J, Oerter KE, Manasco PK, Cutler GB Jr. Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-independent precocious puberty unresponsive to LHRH agonist therapy in two girls lacking features of the McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1370-1373.
35. Wickman S, Dunkel L. Inhibition of P450 aromatase enhances gonadotropin secretion in early and midpubertal boys: evidence for a pituitary site of action of endogenous E. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4887-4894.
36. Völkl TM, Dörr HG. McCune-Albright syndrome: clinical picture and natural history in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19 (Suppl): 551-559.