

MCCUNE ALBRIGHT SINDROME DI

Codice di esenzione: RNG060 (OSTEODISTROFIE CONGENITE)

Sinonimi

Displasia fibrosa/sindrome di McCune-Albright
Spettro della displasia fibrosa/sindrome di McCune-Albright
Fibrous Dysplasia / McCune-Albright Syndrome
FD/MAS

Definizione

La Sindrome di McCune-Albright appartiene al gruppo delle Osteodistrofie congenite. Si tratta di una rara sindrome genetica a mosaico, non ereditaria, descritta per la prima volta nel 1937 dai dottori D. McCune e F. Albright, e che interessa il tessuto osseo, la cute e le ghiandole endocrine. La forma classica è caratterizzata dalla triade "displasia fibrosa poliostotica, pubertà precoce, iperpigmentazione cutanea", alla quale possono associarsi varie patologie endocrine da iperfunzione.

Descrizione

La displasia fibrosa, ovvero l'anomala sostituzione del tessuto osseo con tessuto fibroso ed isole cartilaginee, può essere monostotica, cioè interessare una sola area scheletrica, oppure poliostotica, colpire cioè zone diverse dell'apparato scheletrico, frequentemente gli arti inferiori e il cranio. Essa comporta deformità anatomiche focali o diffuse, a loro volta condizionanti lo sviluppo di anomalie quali: scoliosi e dismetria degli arti; fragilità ossea con tendenza alle fratture; dolore e limitazione funzionale. Se è colpita la base del cranio, possono verificarsi anomalie dello sviluppo della mandibola e delle ossa del volto con asimmetrie facciali, oblitterazione dei seni nasali, dolore e parestesie da compressione dei nervi cranici, disturbi visivi e uditivi per compressione del nervo ottico e acustico.

Una caratteristica peculiare nella sindrome di McCune-Albright è la sovrapproduzione del fattore di crescita dei fibroblasti 23 (in inglese: *Fibroblast Growth Factor 23/FGF23*) da parte di cellule staminali scheletriche mutate. L'FGF23 è un potente regolatore del metabolismo del fosfato e agisce a livello del tubulo renale prossimale e aumentandone l'escrezione urinaria. L'aumento dell'FGF23 sierico rilasciato dalle cellule scheletriche mutate e la conseguente perdita di fosfato renale si riscontra nella maggior parte dei pazienti (e può variare nel tempo), tuttavia l'ipofosfatemia franca è rara grazie a meccanismi compensatori e il rachitismo con osteomalacia si sviluppano solo nei pazienti con un elevato carico di malattia scheletrica.

Le lesioni scheletriche sono in genere associate a iperpigmentazione della cute, presente di solito sin dalla nascita sotto forma di macchie color "caffè-latte", piane, con bordi irregolari e frastagliati, localizzate a

volte in corrispondenza del segmento scheletrico interessato dalla displasia fibrosa, anche se non vi è una stretta relazione tra dimensioni delle macchie cutanee e gravità della malattia scheletrica, né tra localizzazione scheletrica e cutanea.

Tra le anomalie endocrine, la più frequente è la pubertà precoce, che può essere responsabile della comparsa di menarca in bambine piccole e macro-orchidismo e anomalie testicolari ecografiche nei ragazzi. La pubertà precoce può causare anche iposviluppo in altezza per anticipata saldatura delle cartilagini epifisarie, cioè dei centri di accrescimento delle ossa. La fertilità in età adulta non è in genere compromessa. Sebbene il coinvolgimento delle gonadi avvenga in egual misura nei due sessi, la iperproduzione di ormoni gonadici è più frequente nelle femmine (85% femmine versus 15% dei maschi).

Può essere presente ipercorticismismo, o Sindrome di Cushing, da iperproduzione di cortisolo da parte della corteccia surrenale. Questa è una complicanza rara che si può avere nel primo anno di vita, ma che può anche essere fatale. In 1/3 dei casi regredisce spontaneamente. Le sequele a lungo termine dell'ipercortisolismo neonatale includono problematiche del neurosviluppo e insufficienza surrenalica per la spontanea involuzione della ghiandola surrenalica.

In circa il 30% dei casi è presente ipertiroidismo, nel 15-20% dei pazienti un'iperincretazione (eccessiva produzione) di ormone della crescita con gigantismo (quest'ultimo, associato spesso a iperprolattinemia). Il segno clinico più comune è l'espansione della eventuale fibrodisplasia ossea a livello craniofaciale. Questo comporta macrocefalia progressiva, perdita della vista e perdita dell'udito. Altre manifestazioni includono l'accelerazione della crescita, caratteristiche acromegaliche e lo sviluppo di insufficienze ormonali ipofisarie secondarie.

A livello dell'apparato digerente è spesso presente reflusso gastroesofageo nei primi anni di vita, mentre in età adulta sono comuni i polipi a livello del tratto gastroenterico superiore. Circa il 15% degli affetti ha complicanze pancreatiche quali pancreatiti e IPMN (*neoplasie mucinose papillari intraduttali*). A livello epatico possono essere presenti epatite e colestasi neonatale che si attenua fino ad una forma lieve e persistente in età adulta. Sono stati segnalati anche adenomi epatici ed epatoblastoma.

In meno dell'1% dei pazienti è descritta una degenerazione tumorale delle lesioni scheletriche; rara è anche la comparsa di patologie neoplastiche, quali tumore alla mammella o alla tiroide, verosimilmente correlate ad un eccesso di stimolazione ormonale su alcuni organi e tessuti.

Sono stati descritti casi di insufficienza midollare ossea con pancitopenia e eritropoiesi extra-midollare.

Gli esami ematochimici sono in genere normali, ma è possibile l'aumento della fosfatasi alcalina in 1/3 dei pazienti. Possono contribuire alla diagnosi anche elevati livelli di ormoni sessuali nei bambini, ed in generale il riscontro di alterazioni endocrinologiche.

Radiologicamente la displasia fibrosa ha un aspetto caratteristico: le lesioni ossee consistono in aree di rarefazione con aspetto cistico, a vetro smerigliato, con bordi netti e ben demarcati e corticale sottile; il loro studio dettagliato con indagine RMN è quasi sempre indispensabile nell'ambito della diagnosi differenziale con altre patologie scheletriche progressive. La scintigrafia con radioisotopi fornisce inoltre utili informazioni sull'estensione e sulla diffusione della malattia.

Nella maggior parte degli individui, la diagnosi si basa sul riscontro clinico e/o strumentale (radiologico e di

laboratorio) di due o più caratteristiche cliniche tipiche. La diagnosi può risultare difficile per la diversa severità della patologia, correlata sia al grado di mosaicismo del tessuto coinvolto, sia dal fatto che ci possano essere segni e sintomi apparentemente non correlati fra loro, ma che sottendono invece una origine tissutale comune. Nei soggetti il cui unico riscontro clinico è la Displasia fibrosa monostotica, per stabilire la diagnosi è necessaria l'analisi genetica (vedi paragrafo successivo).

Cause

E' una malattia genetica, a mosaico, non ereditaria, causata a livello somatico (post-zigotico) da varianti patogenetiche che insorgono spontaneamente nel *gene GNAS* (sul cromosoma 20) durante lo sviluppo embrionale in alcune cellule somatiche (non in quelle germinali). Ad oggi, sono note solo due varianti patogenetiche nel *gene GNAS* implicate nella sindrome di McCune-Albright e sono a livello dei residui amminoacidici *p.Arg201* e *p.Gln227*. Queste due varianti patogenetiche determinano un guadagno di funzione (*gain-of function*) e alterano la *proteina Gs-alfa*, dalla quale dipende la regolazione dell'*adenosina monofosfato (AMP) ciclico* cellulare: la mancanza di tale regolazione provoca iperfunzione di alcune cellule, in particolare di quelle ossee ed endocrine, con aumentata proliferazione e iperproduzione di ormoni. Non sono note correlazioni genotipo-fenotipo e la gravità della malattia è correlata al grado di mosaicismo e al tipo di tessuti coinvolti.

I test genetici ai fini diagnostici sono volti ad individuare le 2 varianti patogenetiche ricorrenti nel *gene GNAS*. Il tasso di individuazione della variante genetica (*detection-rate*) dipende dal livello di mosaicismo nel tessuto (cioè dalla percentuale di cellule con la mutazione in quel tessuto) e dalla sensibilità della tecnica utilizzata. Ad esempio, mediante il sequenziamento standard la *detection-rate* più elevata si ha nel DNA estratto dagli organi endocrini e quella più bassa dal DNA estratto dalle cellule cutanee. Utilizzando altre metodiche, la *detection-rate* è pressoché del 100% nel DNA degli organi affetti e del 75% nel DNA estratto da sangue periferico.

Consulenza Genetica

La consulenza genetica è volta a spiegare che la Sindrome di McCune-Albright non è ereditaria poiché è una condizione somatica a mosaico. Questo significa che la mutazione non è trasmessa dai genitori, ma si verifica durante le prime fasi della maturazione dell'embrione, pertanto la patologia si manifesta solo nei tessuti derivanti da quella prima cellula embrionale mutata. Per tale motivo, il rischio di ricorrenza per i genitori di un bambino affetto (e quindi anche il rischio per i suoi fratelli/sorelle) è il medesimo della popolazione generale. Inoltre, nessun genitore di un bambino affetto presenta manifestazioni significative e distintive del disturbo, non essendo presente nelle cellule germinali (cellula uovo e spermatozoi). Non esistono casi accertati di trasmissione verticale da un affetto alla prole. Per i motivi sopra elencati, la diagnosi prenatale non trova indicazione.

Popolazione Affetta

E' una malattia molto rara, con pochi casi descritti in letteratura scientifica. Si manifesta in bambini o

giovani adulti; sembra che colpisca con uguale frequenza maschi e femmine. La prevalenza stimata va da 1/100.000 a 1/1.000.000.

Trattamento

Non esiste una terapia causale per la Sindrome di McCune-Albright.

Il ricorso a farmaci antirassorbitivi scheletrici, (quali bisfosfonati, pamidronati, zolendronato) è utile per prevenire le fratture, limitare le deformità scheletriche e ridurre la sintomatologia dolorosa. Le limitazioni dell'uso prolungato di tali farmaci sono legate ai potenziali effetti avversi, quali l'osteonecrosi mandibolare e le fratture femorali atipiche, descritte nei pazienti con osteoporosi. Molti studi hanno riportato un miglioramento della sintomatologia dolorosa dopo la somministrazione di Denosumab, un anticorpo monoclonale contro l'attivatore del *recettore del ligando nucleare kappa B (RANKL)*. Tuttavia, esso è anche stato associato a significativi problemi del metabolismo osseo, sia durante il trattamento, sia dopo la sua interruzione e particolarmente nei pazienti più giovani e in quelli più severamente ammalati. Per questa ragione deve essere usato in Centri con elevata esperienza nel trattamento dei pazienti con Sindrome di McCune-Albright.

La perdita di fosfati FGF23-mediata è trattata attualmente con assunzione di fosforo orale e calcitriolo. E' in fase di valutazione il Burosumab, un anticorpo monoclonale umano *anti-FGF23*, utilizzato già in altre patologie (come la *ipofosfatemia X linked*) che ha dimostrato una normalizzazione persistente del fosfato sierico, un miglioramento dei livelli di fosfatasi alcalina e soprattutto il miglioramento del dolore osseo.

In casi selezionati, è necessario prendere in considerazione gli interventi di chirurgia correttiva ortopedica.

I pazienti con fibrodisplasia ossea craniofacciale devono essere monitorati in merito al rischio di sindrome compressiva a carico del nervo ottico e acustico e per i sintomi associati alle deformità della base cranica, come l'invaginazione basilare e la malformazione di Chiari I. La decompressione profilattica del nervo ottico non è indicata.

A tutti i pazienti si raccomandano cicli di fisioterapia attiva, utili per mantenere il tono e il trofismo muscolare e minimizzare il rischio di fratture.

Le endocrinopatie sono in genere suscettibili di terapia medica ghiandola-specifica con preparati che contrastano l'eccesso della produzione ormonale o ne inibiscono l'attività, secondo le linee guida correnti per i vari tipi di endocrinopatia.

Per le raccomandazioni anestesilogiche si rimanda al seguente link:

<https://www.orphananesthesia.eu/en/rare-diseases/published-guidelines/mccune-albright-syndrome/306-mccune-albright-syndrome>

Sono inoltre da evitarsi gli sport di contatto nei soggetti con un significativo coinvolgimento scheletrico. Deve essere limitata, a causa del rischio potenziale di trasformazione maligna, l'esposizione alle radiazioni delle lesioni ossee fibrodisplasiche. E' stata ad esempio osservata una trasformazione sarcomatosa delle

lesioni fibrodisplastiche della base cranica dopo l'irradiazione ipofisaria per il trattamento dell'eccesso di ormone della crescita.

Anche la radioablazione per l'ipertiroidismo è da evitare, a causa del potenziale aumento del rischio di malignità nella ghiandola non affetta rimanente.

Bibliografia

Spencer T, Pan KS, Collins MT et al, Horm Res Paediatr, 2019

Javaid MK, Boyce A, Appelman-Dijkstra N, Orphanet J Rare Dis, 2019

Szymczuk V, Florenzano P, de Castro LF, et al. GeneReview (Updated 2024 Feb). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK274564/>

Redazione e Aggiornamenti

Data di redazione: 10-2011

Data di aggiornamento: 03-2016

Data di aggiornamento: 07-2025

Per ulteriori informazioni e/o aggiornamenti è possibile contattare
E-mail: raredis@marionegri.it - Sito web: <https://malattierare.marionegri.it>
Telefono: 035-4535304

Gli autori delle schede informative hanno compiuto tutti gli sforzi possibili per fornire informazioni accurate ed aggiornate. Tuttavia, considerando che la medicina è una scienza in costante evoluzione, che la terapia di alcune malattie non è stata stabilita con chiarezza e che l'errore umano è sempre possibile, gli autori e l'editore delle schede informative non garantiscono che le informazioni contenute in queste schede siano accurate e complete, e non devono essere considerati responsabili per errori od omissioni derivanti dall'uso di queste informazioni. Inoltre, le informazioni fornite non sostituiscono in alcun modo il giudizio del medico curante, l'unico autorizzato a fornire una consulenza medica.