

APPD

Association 007

**Une tache peut en cacher une autre
(syndrome de Mc Cune Albright)**

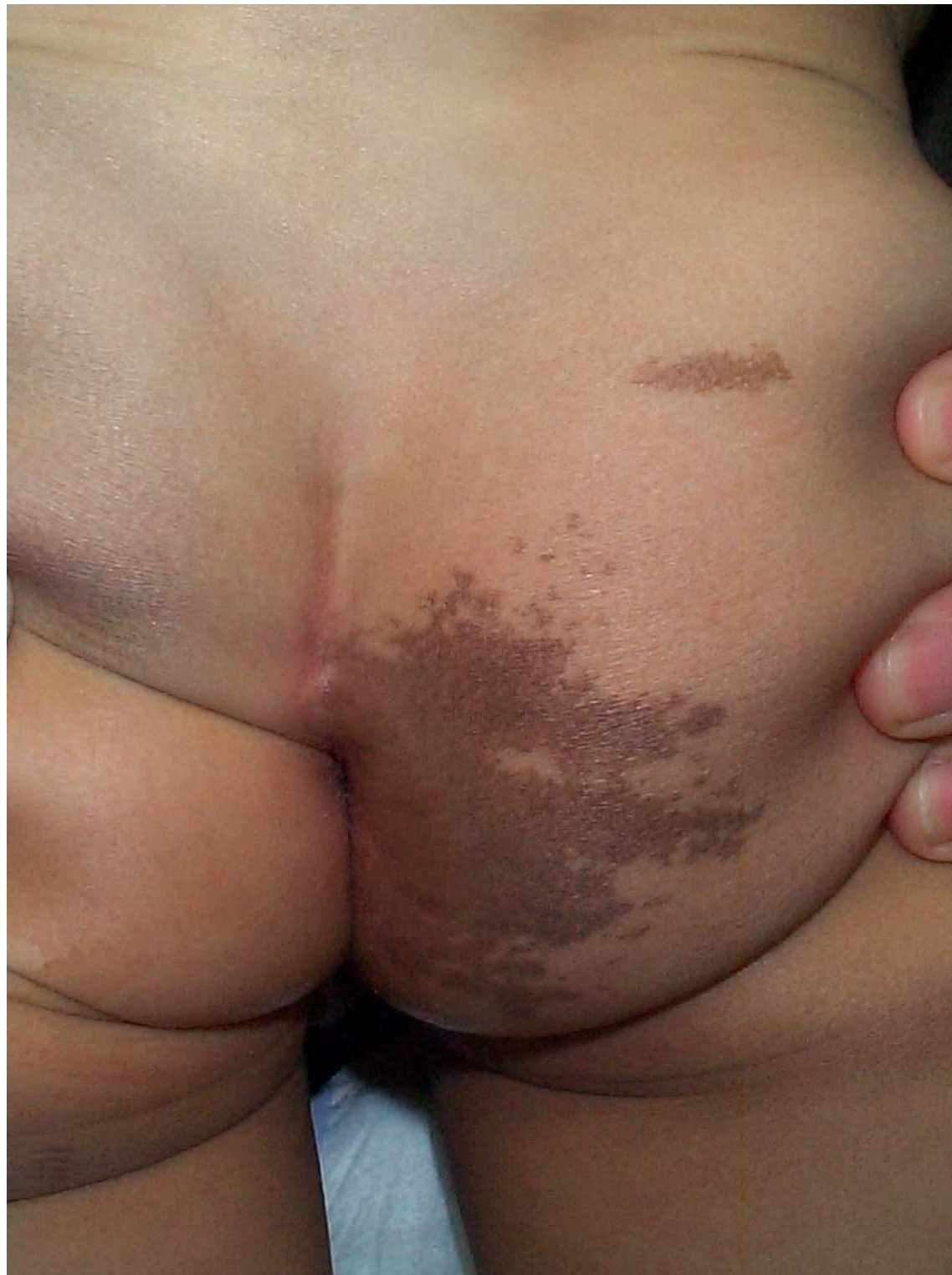


LE CAS CLINIQUE

- Un petit garçon de 15 mois consulte pour une tache mongoloïde du dos présente depuis la naissance



- L'examen met en évidence une tache "café au lait" de la fesse droite



- Son contour très émietté fait évoquer un **syndrome de Mac Cune Albright (SMCA)**

Syndrome de Mac Cune Albright

= peau + os + glandes endocrines

- **Des radiographies** des tibias recherchent une dysplasie fibreuse des os, souvent homolatérale à la tache cutanée :
 - ▶ Arcature osseuse
 - ▶ Epaissement des corticales internes
 - ▶ Plages ostéolytiques arrondies ou ovalaires avec liseré de condensation périphérique
- **Les fonctions endocriniennes** sont surveillées
- **Chaque atteinte est variable et inconstante**



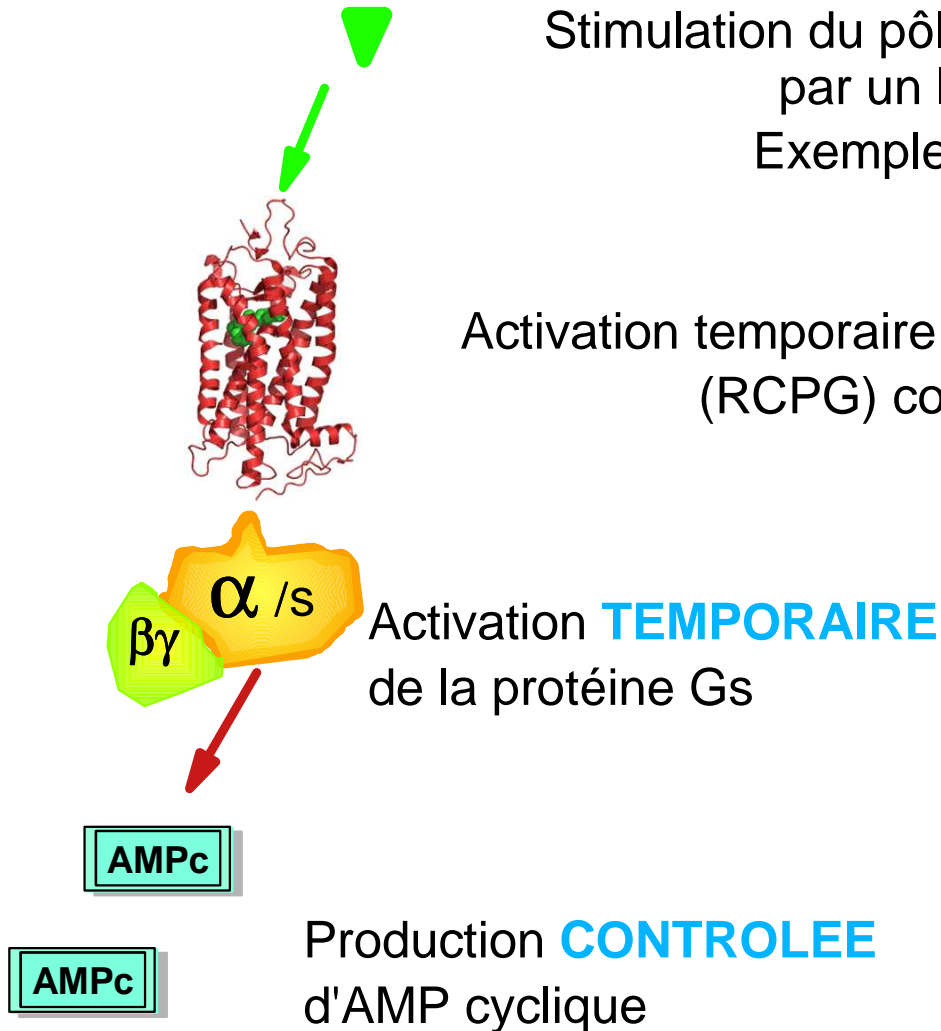
DPOIT

La mutation GNAS1

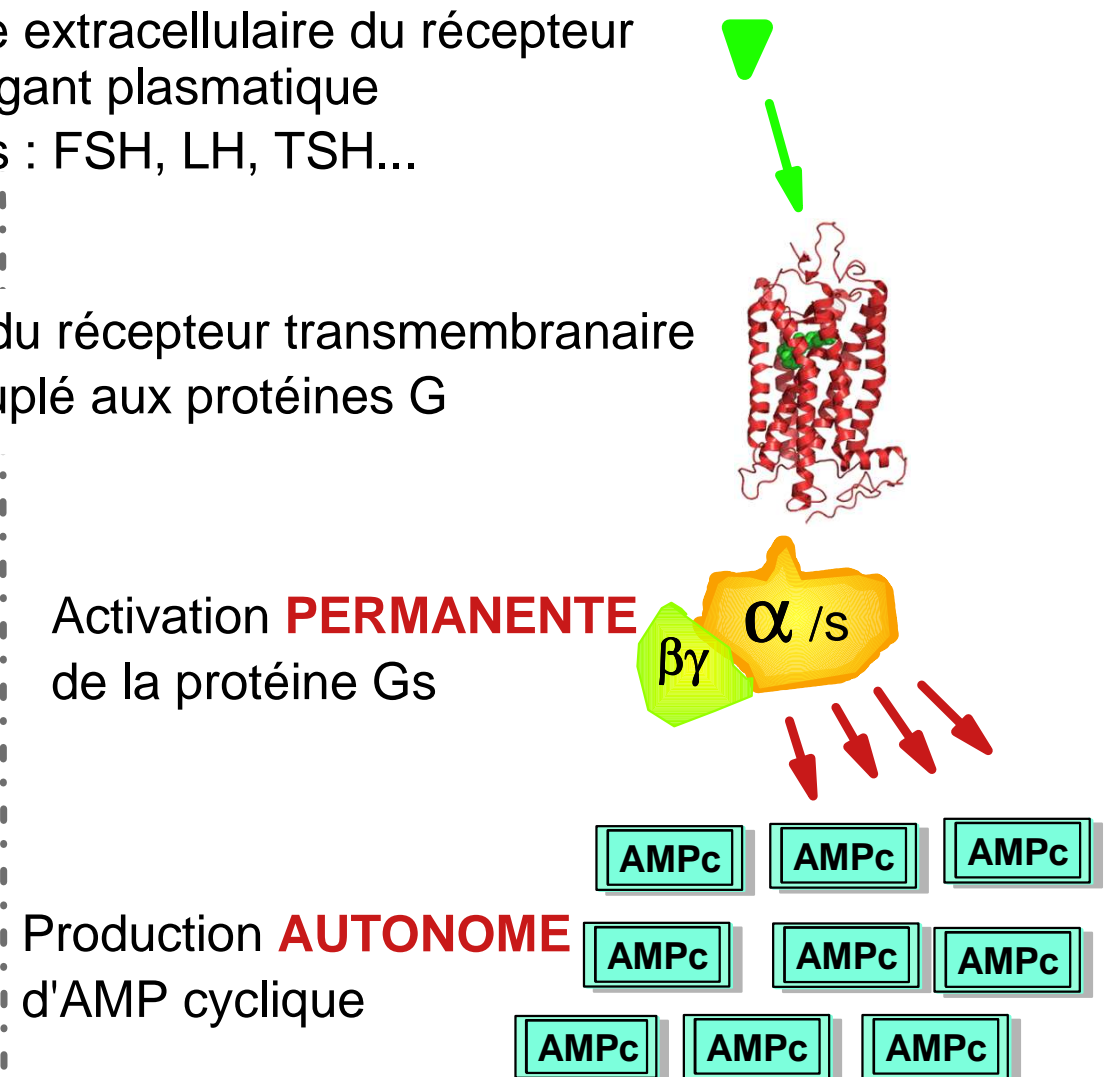
L'activation des cellules

- Mutation somatique du gène GNAS1 codant pour la protéine Gs activatrice de la production d'AMP cyclique intracellulaire
- **Production d'AMP cyclique permanente dans les tissus contenant la protéine Gs mutée**
 - ▶ Puberté précoce, hyperthyroïdie, acromégalie et hyperprolactinémie
 - ▶ plus rarement : hyperparathyroïdie, syndrome de Cushing
ACTH-indépendant
- Echappement total au contrôle endocrinien "central" des tissus atteints
- Le gène GNAS1 muté est appelé gène gsp (=protéine Gs) et est considéré comme oncogène

Protéine Gs normale : Désactivation spontanée de la protéine Gs



Protéine Gs mutée : Pas de désactivation spontanée de la protéine Gs



DIAGNOSTIC DU SMCA

- L'expression clinique variable est le reflet d'un mosaïcisme gène muté / gène normal
- Le diagnostic est habituellement clinique sur l'association de signes cutanés + signes osseux (radio, IRM voire scintigraphie) ou endocriniens périphériques
- La mutation n'est pas présente dans tous les tissus. Elle est retrouvée le plus souvent sur
 - ▶ biopsie osseuse (rarement pratiquée)
 - ▶ liquide de ponction de kyste ovarien (souvent pratiquée dans un but thérapeutique)

LE DEVENIR DU SMCA

- **Taille variable** en fonction de l'âge de la puberté et de la réponse au traitement, ou d'une acromégalie associée
- **Pc osseux incertain,**
 - ▶ stabilisé après la puberté excepté pour les atteintes crâniennes
 - ▶ déformations douleurs fractures, compressions nerveuses
 - ▶ Formes polyostotiques
 - risque de sarcomes (ostéosarcome 4%)
 - diabète phosphaté (50%)
- **Troubles cardiaques :**
 - ▶ tachycardie grave
 - la protéine Gs sert de relai intracellulaire aux récepteurs bêta-adrénergiques
 - hyperthyroïdie fréquente (30%)
- **Mutation des cellules somatiques**
 - ▶ Les troubles endocrines sont parfois absents, souvent multiples, toujours autonomes
 - ▶ maladie non transmissible
 - ▶ pas de diagnostic anténatal
 - ▶ conseil génétique peu utile

PUBERTE PRECOCE

Traitement

- Inhibiteurs de l'aromatase (bloquent la conversion de la testostérone en oestradiol)
 - ▶ testolactone (Fludestrin®) 1 prise toutes les 4 à 6 heures
 - ▶ inhibiteurs de 3^{eme} generation
 - létrozole (Femara®), Anastrozole (Arimidex®)
 - avantages : 1 prise /jour
- Anti-oestrogènes (Tamoxifène, Nolvadex®)
- Kétoconazole 400 mg/jour à fortes doses (inhibe la stéroïdogénèse)
- La résection de kyste ovarien volumineux peut être nécessaire

Les antagonistes du GnRH ne sont pas efficaces.

PUBERTE PRECOCE

Diagnostic différentiel

Pubertés précoces indépendantes des gonadotrophines

■ Filles

- ▶ kystes ovariens récidivants
- ▶ tumeurs ovariennes
- ▶ prise inavouée d'oestrogènes

■ Garçons

- ▶ pubertés précoces limitées aux garçons
(mutation ponctuelle activatrice du récepteur de LH)
- ▶ testotoxicose, tumeur des cellules de Leydig
- ▶ tumeurs sécrétant de l'HCG (foie, médiastin)

Hyperandrogénies d'origine surrénalienne

- ▶ cortico-surrénales,
- ▶ blocs enzymatiques surrénaliens

Centre de Référence des Dysplasies Fibreuses des Os et du Syndrome de Mc Cune-Albright

Coordonnateur : Pr Roland CHAPURLAT
Service de Rhumatologie et Pathologie Osseuses
Hôpital Edouard Herriot - Hospices Civils de Lyon

<http://www.dysplasie-fibreuse-des-os.info/>

CONCLUSION

- Les trois expressions cliniques dominantes du syndrome de Mc Cune Albright sont reliées par une mutation unique :
 - ▶ cutanée
 - ▶ endocrinienne
 - ▶ osseuse
- La mutation de la protéine Gs est somatique
 - ▶ maladie congénitale mais non héréditaire
- La production non contrôlée de l'AMP cyclique par la protéine Gs mutée emballe le moteur du fonctionnement cellulaire