

## · 临床药学 ·

# McCune-Albright 综合征患儿超说明书用药并文献复习

唐彦<sup>1</sup>, 宫雯雯<sup>2</sup>, 张波<sup>1</sup>, 阳洪波<sup>3</sup>, 朱慧娟<sup>3</sup> (1. 中国医学科学院北京协和医院, 北京 100730; 2. 陆军总医院, 北京 100700; 3. 中国医学科学院北京协和医院内分泌科国家卫生和计划生育委员会内分泌重点实验室, 北京 100730)

**摘要:** 探讨甲羟孕酮、来曲唑和唑来膦酸超说明书用药的合理性。**方法:** 1例 6岁8个月男性患儿, 出生时发现左臀部咖啡样色斑, 4岁颅面部畸形, 5岁时出现第二性征发育, 同时出现骨龄超前, 诊断为“McCune-Albright综合征”。入院后, 相继给予甲羟孕酮片(4 mg bid po)+来曲唑片(1.25 mg qd po)+唑来膦酸注射液(3 mg once iv gtt)+碳酸钙片(250 mg qd po)和维生素AD滴剂(胶囊型)(1粒 qd po)治疗。**结果:** 经过23 d的对症治疗后, 患者一般情况及症状稳定, 要求出院。**结论:** 临床药师参与患者的药物治疗过程, 对唑来膦酸和甲羟孕酮、来曲唑的超说明书用药有了进一步的认识, 提高了药物的治疗水平。临床药师通过参与临床实践, 协助医师参与患者的用药监护, 提高药物治疗的安全性。

**关键词:** McCune-Albright综合征; 超说明书用药; 唑来膦酸; 甲羟孕酮; 来曲唑

中图分类号: R969.3; R725.8 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2019)01-0090-05  
doi:10.16153/j.1002-7777.2019.01.016

## Off-label Drug Use in A Child with McCune-Albright Syndrome and Its Literature Review

Tang Yan<sup>1</sup>, Gong Wewen<sup>2</sup>, Zhang Bo<sup>1</sup>, Yang Hongbo<sup>3</sup>, Zhu Huijuan<sup>3</sup> (1. Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing100730, China; 2. General Hospital of the Army, Beijing 100700, China; 3. Department of Endocrinology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences Key Laboratory of Endocrinology, National Health and Family Planning Commission, Beijing 100730, China)

**Abstract Objective:** To investigate the rationality of off-label drug use of medroxyprogesterone, letrozole and zoledronate. **Methods:** A male patient aged 6 years and 8 months was found to have coffee-like spots in the left hip at birth, cranial facial deformity at the age of four, secondary sexual development and advanced bone age at the age of 5 and was diagnosed as "McCune-Albright Syndrome". After admission, he was given medroxyprogesterone (4 mg bid po) + letrozole (1.25 mg qd po) + zoledronate (1.25 mg qd po) + calcium carbonate (250 mg qd po) and vitamin AD (capsule) (1 pill qd po). **Results:** After 23 days of treatment, the general situation and symptoms of the patient were stable and the patient required to be discharged. **Conclusion:** Through participating in drug therapy for the patient, clinical pharmacists acquired further understanding on off-label use of zoledronate and medroxyprogesterone, letrozole to improve the level of medication. Through participating in

clinical practice, clinical pharmacists assisted physicians in monitoring medication, which improved the safety of medication.

**Keywords:** McCune-Albright Syndrome; off-label drug use; zoledronate; medroxyprogesterone; letrozole

McCune-Albright综合征(MAS)又称为多发性骨纤维发育不良伴性早熟综合征,是一种罕见的疾病,发病率为1/100万~10/100万,男童发病率比女童低。该病典型的表现为周围性性早熟(preocious pseudopuberty, PPP)、牛奶咖啡斑和骨纤维异常增殖症(fibrous dysplasia, FD)三联征,可同时合并其他内分泌功能亢进,如甲状腺功能亢进症、垂体生长激素腺瘤、皮质醇增多症,或合并成纤维细胞生长因子23介导的低磷血症。MAS患者合并生长激素腺瘤者较为罕见,但垂体生长激素瘤不仅可导致患儿出现生长加速,同时能增加心血管系统疾病、糖尿病、骨关节性病变及继发性肿瘤的风险<sup>[1]</sup>。高生长激素还会促进骨纤维异常增殖病变的发展,加重颅面部畸形,压迫神经造成视觉、嗅觉、听觉的丧失,增加恶变的风险,严重影响患儿健康,因此,需要及早治疗。针对我院收治的1例MAS合并垂体生长激素(growth hormone, GH)腺瘤的患儿,治疗方案涉及到超说明书用药,结合文献复习如下。

## 1 病例资料

患儿,男,6岁8个月。属第1胎第1产,足月顺产,出生时发现左臀部咖啡样色斑。4岁时家人发现左额部包块、质硬,无红肿热痛及搏动感,未重视。同年起生长加速,每年身高增加约10 cm。5岁时出现面部痤疮,阴毛生长,双侧睾丸增大,阴茎增长,出现晨勃,未有遗精。

入院查体:身高145.2 cm,体重39 kg,头颅多个骨性隆起,位于左侧额颞骨处最大,直径约5 cm,质硬,无压痛,皮温正常。左侧臀部及大腿根部可见牛奶咖啡斑,面部及后背可见散在痤疮。阴毛3期,阴茎长10 cm、周径11 cm,左侧睾丸容积6 mL,右侧睾丸容积4 mL。

全身骨显像:颅骨、颜面骨、左侧尺骨、双侧股骨中上段、双侧胫骨中段见放射性摄取增高,可符合多骨型FD。

垂体MR:垂体横径18.8 mm,高12.7 mm,前后径7.7 mm,平扫垂体信号欠均匀,内可见长T1长T2信号,大小约7.6 mm×4.3 mm。垂体强化欠均

匀,早期显示垂体左翼片状强化减低,边界欠清,其强化程度弱于正常腺体,延迟强化仍呈稍低强化,内可见片状无强化区。考虑垂体腺瘤伴囊变。所及颅底及鼻窦骨质增厚,可见强化,符合骨纤维异常增殖改变。

阴囊超声:右侧睾丸2.3 cm×1.7×1.1 cm,包膜光滑完整,内部回声欠均,内可见中高回声,范围约1.4 cm×0.9 cm×0.6 cm,边界欠清,内见不规则低回声。左侧睾丸3.4 cm×1.9 cm×1.3 cm,包膜光滑完整,内部回声减低、欠均,内可见中高回声,范围约2.3 cm×0.8 cm×0.7 cm,边界欠清,内见不规则低回声。右侧附睾头0.9 cm×0.6 cm,左侧附睾头0.5 cm×0.6 cm,未见明显异常。

入院诊断:患儿为男性,出生后即发现左臀部牛奶咖啡斑,4岁颅面部畸形,血ALP升高,CT及骨显像提示多骨型骨纤,考虑FD(多骨型)明确。5岁开始出现阴毛增长、睾丸增大、骨龄提前,伴睾酮升高,促性腺激素释放激素(GnRH)兴奋试验不被兴奋,符合周围性性早熟表现。因此,患者MAS诊断基本明确。

## 2 治疗过程

由于男性周围性性早熟治疗经验较少,文献报道孕酮治疗较为安全,芳香化酶抑制剂在男性患者中效果未明确,但抑制雌激素合成可延缓骨龄进展,因此,入院第11 d时,加用甲羟孕酮4 mg bid口服,第14 d加用来曲唑1.25 mg qd口服。针对FD,第17 d加用唑来膦酸注射液3 mg 静脉输注,用药次日有一过性发热,给予退烧药对症处理。唑来膦酸注射液的输注需要通过输注管以恒定速度滴注,并且输注时间不得少于15 min。临床药师已嘱咐患者给药前适当补水。为预防低血钙症的出现,第17 d同时加用了碳酸钙和维生素AD口服,密切观察血钙的变化。该治疗方案中3种药物均为超说明书用药,患者已签署知情同意书,医生也已按照医院规定填写超药品说明书申请单,并在药剂科备案。口服用药过程中,临床药师对患者进行用药监护,未发现患者出现明显不适。针对垂体GH瘤,建议患者择期手术治疗,

同时行视神经孔减压术。

### 3 讨论

MAS 常有多系统受累、加之多个临床问题相互影响,因此,临床决策较为棘手。该患者存在3个主要临床问题:1)周围性早熟加速骨骺愈合,因此,患者虽然目前身高明显超过同龄人,但终身高很有可能严重受损。入院后,达必佳试验结果提示,黄体生成素(luteotropic hormone, LH)峰值 $<4\text{ mIU}\cdot\text{L}^{-1}$ ,支持周围性早熟,应尽早开始拮抗雄激素及雌激素治疗,防止性早熟对身高增长的影响;2)MAS可伴有其他内分泌的功能亢进,本例患儿GH及胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)升高,葡萄糖生长激素抑制试验不被抑制,垂体MR考虑垂体腺瘤伴囊变,眼科会诊考虑双眼压迫性视神经病变,GH瘤的一线治疗为手术,患者颅骨多发FD,手术难度极大,经垂体疑难病会诊中心会诊后,拟择期手术;3)牛奶咖啡斑一般不需要治疗,当累及生发毛囊导致秃头症<sup>[2]</sup>或累及口腔黏膜<sup>[3]</sup>时,应予以对症治疗。

#### 3.1 唑来膦酸注射液超说明书用药的文献依据

FD在少儿期呈进行性改变,常在青春期后趋于静止。颅神经高压者可通过手术矫正骨骼畸形。药物治疗方面,常用药物为双膦酸盐。患者于入院第17d给予唑来膦酸钠注射液3mg,第2d出现发烧,最高 $39^{\circ}\text{C}$ ,给予布洛芬混悬液 $10\text{ mL tid}$ 对症处理后好转,使用唑来膦酸的同时也加用钙剂和维生素AD口服。破骨细胞作用增强导致的溶骨性改变是FD的主要发病机制之一,双膦酸盐类药物吸附于骨表面上的羟磷灰石结合位点,尤其是在骨质吸收活跃的骨表面。当破骨细胞开始重吸收充满双膦酸盐的骨质时,骨质吸收期间释放的双膦酸盐就会损害破骨细胞形成皱褶缘、黏附于骨表面和产生持续骨质吸收所必需的质子的能力<sup>[4-6]</sup>。双膦酸盐类药物也可通过减少破骨细胞前体细胞的发育和募集以及促进破骨细胞凋亡,来降低破骨细胞的活性<sup>[7]</sup>。尽管双膦酸盐最初用于阻止FD的病情发展<sup>[8]</sup>,但现有研究表明,双膦酸盐也可以治疗FD引起的骨痛。唑来膦酸为第三代双膦酸盐,已经被证明比第二代双膦酸盐帕米膦酸二钠更安全、更有效<sup>[9-10]</sup>。Wu等报道了1例多骨型FD患者,静脉应用唑来膦酸治疗4年,每年应用5mg。患者临床骨痛症状

明显改善,放射X片显示纤维骨病灶减少,骨皮质增厚,并且未发现副作用<sup>[11]</sup>。唑来膦酸应用于头部FD患者,经过 $0.05\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的唑来膦酸治疗后,骨痛也可以得到一定的缓解<sup>[12]</sup>。

#### 3.2 唑来膦酸注射液用于FD的临床实践

目前,市场上唑来膦酸注射液有两种规格,一种为4mg,说明书中的适应症为恶性肿瘤溶骨性骨转移引起的骨痛,另一种为5mg,说明书中的适应症为用于治疗绝经期妇女的骨质疏松症和Paget's病。本例患者使用唑来膦酸注射液,是通过唑来膦酸的降低破骨细胞活性的作用进而抑制FD,属于超说明书适应症用药,临床药师密切监测用药过程中该药的副作用。追溯与查阅我院自2012年至今的MAS病例中,唑来膦酸注射液在儿童群体中用于FD治疗时使用剂量不同,FD治疗的儿童一共11例,使用年龄在5岁1个月至10岁之间,其中,5例使用5mg,2例使用4mg,2例使用 $0.075\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,1例使用 $0.077\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,1例使用 $0.08\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,以上均为首次使用,再次使用时均为5mg。首次使用后出现不良反应的有8例,其中5例出现发热,3例出现发热和低钙抽搐。再次使用时,其中4例未出现不适,1例出现发热、低钙抽搐和白细胞下降,余3例为外院使用具体不详。结合既往临床使用本品治疗FD的用药经验与文献用药剂量<sup>[11-12]</sup>,考虑到本例患者仅6岁8个月,又为首次使用唑来膦酸注射液,因此选择3mg静脉滴注,虽用药第2d出现发烧(最高 $39^{\circ}\text{C}$ ),在给予布洛芬混悬液 $10\text{ mL tid}$ 对症处理后即好转。

#### 3.3 甲羟孕酮与来曲唑超说明书用药的文献依据与临床实践

治疗PPP的药物按其作用机制以及作用部位通常分为4类:1)抗雌激素药物或雌激素受体阻断剂,如甲羟孕酮、他莫昔芬、氟维司群;2)抗雄激素药物,如螺内酯、环丙孕酮、比卡鲁胺;3)芳香化酶抑制剂,如睾内酯、法罗唑、阿那曲唑、来曲唑;4)P450酶抑制剂,如酮康唑等。

对于男性PPP治疗经验不多,治疗方面多参考家族性睾丸毒症(Familial Male-limited Precocious Puberty, FMPP)治疗,理论上应用螺内酯、睾内酯等直接抑制雄激素效果最为直接,但不良反应较大。Leschek等人的研究中,10例FMPP患儿予螺内酯 $[5.7\text{ mg}\cdot(\text{kg}\cdot\text{d})^{-1}]$

和睾内酯[ $40 \text{ mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$ ]联用6年, 出现中枢性早熟(Central Precocious Puberty, CPP)后加用促性腺激素释放激素激动剂地洛瑞林[ $4 \mu \text{g} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$ ]。1年后患儿生长速率明显降低, 在随后的治疗中病情控制良好。6年后从预测身高的( $160.7 \pm 14.7$ ) cm增加到( $173.6 \pm 10.1$ ) cm, 未发生明显的不良反应。但个别患者出现胃肠道不适, 这可能会造成患者长期用药依从性欠佳<sup>[13]</sup>。Leandro等报道使用酮康唑治疗5例FMPP的男孩, 初始给药剂量为 $19.5 \text{ mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$ , 根据睾酮的水平进行剂量调整, 即睾酮水平在 $0.5 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 以上, 酮康唑的剂量每天增加100 mg, 每日最大给药剂量为700 mg, 治疗时间为5~10年, 最终患者平均身高为173 cm<sup>[14]</sup>。但用药过程中, 通过对患者转氨酶的测定发现, 酮康唑存在一定的肝毒性<sup>[15]</sup>, 这可能也会限制其应用。鉴于本例患者为儿童, 且需要长期用药治疗, 考虑到螺内酯和酮康唑两种药物的副作用, 所以暂未选用这两种药物。

本例患者周围性早熟的治疗方案为甲羟孕酮4 mg bid, 来曲唑1.25 g q8h。甲羟孕酮具有抗雌激素和雄激素的双向作用, 其对抗性早熟具有多重作用机制: 1) 通过抑制下丘脑GnRH的脉冲式分泌; 2) 通过抑制3-羟基类固醇脱氢酶活性直接抑制性腺类固醇激素合成; 同时其糖皮质激素样作用能负反馈抑制ACTH以及皮质醇的分泌<sup>[16]</sup>。来曲唑为第三代芳香化酶抑制剂, 芳香化酶抑制剂与细胞色素P450部分结合, 可抑制雄激素向雌激素的转换。赵岫等对骨龄大于13岁、身高偏矮小的中枢性早熟男童应用来曲唑治疗。6个月后, 发现来曲唑可以有效减缓骨龄老化, 改善成年终身高, 且未见明显不良反应<sup>[17]</sup>。国外也曾有文献指出, 来曲唑可以改善身材矮小的男孩的成年终身高<sup>[18-20]</sup>。将23名身高增长迟缓的芬兰籍青春期男孩(平均年龄15.1岁)随机分为两组, 一组男孩肌注 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 庚酸睾酮6个月之后, 每日口服来曲唑2.5 mg、1次/日、共12个月; 另一组男孩肌注 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 庚酸睾酮6个月之后, 每日口服安慰剂12个月, 两组男孩身高差为 $5.1 \pm 3.7 \text{ cm}$ 两组比较具有显著性差异( $P < 0.004$ )<sup>[18]</sup>。另一个试验也证明, 17名青春期男孩经过来曲唑治疗后也达到了预期身高<sup>[19]</sup>。Hero等的试验证明, 30名身材矮小男孩分为两组, 一组男孩每日口服来曲唑2.5 mg, 另一组男

孩口服安慰剂, 两年后, 服用来曲唑组男孩的身高高出安慰剂组5.9 cm; 并且骨密度未发现明显改变<sup>[20]</sup>。

#### 4 结论

MAS为体细胞突变所致, 无遗传倾向, 第二胎及子代不受影响<sup>[21]</sup>。MAS患儿预后较好, 很少发生恶变, 一般不会缩短正常的生存寿命, 但严重的骨骼畸形常造成生活质量低下。MAS由于临床十分罕见, 病情特别复杂, 所以容易造成漏诊或误诊, 因此, 需提高对本病的认识, 并及早诊断, 给予合适的治疗, 进而改善日后患者的骨损害和性早熟所带来的生理和心理问题。本例患者确诊后, 结合文献报道, 住院期间使用3种药品超说明书用药方案12 d, 出院后予甲羟孕酮片、来曲唑片、维生素AD滴剂继续治疗, 尚有待临床药师继续关注与随访后期治疗效果。

#### 参考文献:

- [1] 许岭翎, 朱惠娟, 李梅, 等. McCune-Albright综合征伴巨人症临床特点及长期随访研究[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(6): 594-598.
- [2] Schwartz RA, Spicer MS, Leevy CB, et al. Cutaneous Fibrous Dysplasia: An Incomplete Form of the McCune-Albright Syndrome[J]. Dermatology, 1996, 192(3): 258-261.
- [3] Pichard D C, Boyce AM, Collins MT, et al. Oral Pigmentation in McCune-Albright Syndrome[J]. JAMA Dermatol, 2014, 150(7): 760-763.
- [4] Rodan GA, Fleisch HA. Bisphosphonates: Mechanisms of Action[J]. J Clin Invest, 1996, 97(12): 2692-2696.
- [5] Sato M, Grasser W, Endo N, et al. Bisphosphonate Action. Alendronate Localization in Rat Bone and Effects on Osteoclast Ultrastructure[J]. J Clin Invest, 1991, 88(6): 2095-2105.
- [6] Colucci S, Minielli V, Zamboni G, et al. Alendronate Reduces Adhesion of Human Osteoclast-like Cells to Bone and Bone Protein-coated Surfaces[J]. Calcif Tissue Int, 1998, 63(3): 230-235.
- [7] Hughes DE, Wright KR, Uy HL, et al. Bisphosphonates Promote Apoptosis in Murine Osteoclasts in Vitro and in Vivo[J]. J Bone Miner Res, 1995, 10(10): 1478-1487.

- [8] Liens D, Delmas P D, Meunier P J. Long-term Effects of Intravenous Pamidronate in Fibrous Dysplasia of Bone [J]. *Lancet*, 1994, 343 (8903) : 953-954.
- [9] Mansoori L S, Catel C P, Rothman M S. Bisphosphonate Treatment in Polyostotic Fibrous Dysplasia of the Cranium: Case Report and Literature Review [J]. *Endocr Pract*, 2010, 16 (5) : 851-854.
- [10] Chapurlat RD. Medical Therapy in Adults with Fibrous Dysplasia of Bone [J]. *J Bone Miner Res*, 2006, 21 (2) : 114-119.
- [11] Wu D, Ma J, Bao S J, et al. Continuous Effect with Longterm Safety in Zoledronic Acid Therapy for Polyostotic Fibrous Dysplasia with Severe Bone Destruction [J]. *Rheumatol Int*, 2015, 35 (4) : 767-772.
- [12] Di Pede C, Congedi C, Rossin S, et al. Use of Zoledronic Acid in Paediatric Craniofacial Fibrous Dysplasia [J]. *Case Rep Pediatr*, 2016, 2016: 1-6.
- [13] Leschek EW, Jones J, Barnes KM, et al. Six-year Results of Spironolactone and Testolactone Treatment of Familial Male-limited Precocious Puberty with Addition of Deslorelin after Central Puberty Onset[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84 (1) : 175-178.
- [14] Soriano-Guill é L, Lahlou N, Chauvet G, et al. Adult Height after Ketoconazole Treatment in Patients with Familial Male-limited Precocious Puberty [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90 (1) : 147-151.
- [15] Yan JY, Nie XL, Tao QM, et al. Ketoconazole Associated Hepatotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *Biomed Environ Sci*, 2013, 26 (7) : 605-610.
- [16] Brito VN, Latnicio AC, Amhold IJ, et al. Update on the Etiology, Diagnosis and Therapeutic Management of Sexual Precocity[J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2008, 52 (1) : 18-31.
- [17] 赵岫, 张琴. 来曲唑治疗特发性中枢性性早熟男童的临床观察[J]. *中国当代儿科杂志*, 2014, 16 (4) : 397-400.
- [18] Wickman S, Sipila I, Ankarberg-Lingren C, et al. A Specific Aromatase Inhibitor and Potential Increase in Adult Height in Boys with Delayed Puberty: A Randomized Controlled Trial[J]. *Lancet*, 2001, 357 (9270) : 1743-1748.
- [19] Hero M, Wickman S, Dunkel L. Treatment with the Aromatase Inhibitor Letrozole During Adolescence Increases Near-final Height in Boys with Constitutional Delay of Puberty[J]. *Clin Endocrinol*, 2006, 64 (5) : 510-513.
- [20] Hero M, Wickman S, Dunkel L. Inhibition of Estrogen Biosynthesis with A Potent Aromatase Inhibitor Increases Predicted Adult Height in Boys with Idiopathic Short Stature: A Randomized Controlled Trial[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90 (12) : 6396-6402.
- [21] 陈焯. 儿童McCune-Albright 综合征的临床特点[J]. *临床儿科杂志*, 2013, 31 (12) : 1188-1189.

(收稿日期 2018年2月27日 编辑 范玉明)