

СКЛЕРОТИЧЕСКИЕ ОСТЕОДИСПЛАЗИИ (обзор литературы)

А.Л. Петрушин¹, Н.Н. Тюсова², Т.В. Нехорошкова³

¹ ГБУЗ Архангельской области «Карпогорская центральная районная больница», ул. Ленина, д. 47, с. Карпогоры, Архангельская обл., Россия, 164600

² ГБУЗ Архангельской области «Областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова», пр. Обводный канал, д. 7, г. Архангельск, Россия, 163002

³ ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич», наб. Северной Двины, д. 124, г. Архангельск, Россия, 163001

Реферат

Склеротические остеодисплазии – группа относительно редко встречающихся заболеваний, общим признаком которых является диффузное или очаговое уплотнение костной ткани. Причиной их развития являются врожденные нарушения энхондрального и интрамембранозного остеогенеза как наследственного характера, так и возникающие вследствие спонтанных мутаций. Основные диагностические проблемы возникают при дифференцировании склеротических дисплазий от различных симптоматических остеопатий, сопровождающихся уплотнением костной ткани.

Целью настоящей работы является информация о группе редких врожденных заболеваний, характеризующихся распространенным и локальным остеосклерозом, и анализ литературы по их диагностике и дифференциальной диагностике от другой патологии, сопровождающейся уплотнением костной ткани.

Выполнен поиск публикаций на русском и английском языках в электронных базах данных PubMed, PubMed Central, Google Scholar и eLIBRARY по ключевым словам: sclerosing bone displasias, hyperostosis, osteopetrosis, osteopoikilosis, pyknodisostosis, melorheostosis, osteopathia striata, progressive diaphyseal dysplasia, diaphyseal sclerosis, enostosis и их русским аналогам за период с 1953 по 2015 г.

В настоящем обзоре представлены клинические и рентгенологические признаки остеопетроза, полосчатой остеопатии, остеопойкилии, энностоза, пикнодисостоза, прогрессивной диафизарной дисплазии, генерализованных кортикальных гиперостозов, мелорестоза и ряда других форм склеротических остеодисплазий. Основное внимание уделено клинической и рентгенологической диагностике и дифференциальной диагностике с остеобластическими метастазами, первичными доброкачественными и злокачественными костными опухолями, хроническим остеомиелитом и другой патологией, сопровождающейся локальным или диффузным остеосклерозом.

Ключевые слова: склеротические остеодисплазии, остеосклероз, остеопетроз, остеопойкилия, энностоз.

Склеротические остеодисплазии – группа относительно редко встречающихся заболеваний, общим признаком которых является диффузное или очаговое уплотнение костной ткани. В настоящее время считается, что в основе их механизма развития лежат наследуемые или спонтанные генетические нарушения [30, 65]. Склеротические остеодисплазии характеризуются широким размахом клинических, рентгенологических и генетических характеристик. Некоторые формы имеют тяжелое течение и неблагоприятный прогноз, другие клинически не проявляются и диагностируются случайно при рентгенографическом исследовании. Для ряда склеротических остеодисплазий характерны патогномичные клинические и рентгенологические признаки. Однако в большинстве

наблюдений относительная редкость заболевания и неоднородность клинических и рентгенологических данных вызывают значительные затруднения в дифференциальной диагностике [65]. Основные проблемы возникают при необходимости отличать склеротические дисплазии от различных симптоматических остеопатий, сопровождающихся уплотнением костной ткани, в первую очередь, от остеобластических метастазов. В ряде случаев склеротические остеодисплазии могут имитировать первичные костные опухоли. Очаговая остеоконденсация при некоторых формах остеодисплазий может маскировать костные метастазы [53, 55]. Ряд авторов указывают на необходимость дифференциальной диагностики склеротических остеодисплазий от склеротической формы

Петрушин А.Л., Тюсова Н.Н., Нехорошкова Т.В. Склеротические остеодисплазии (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2016; (1):136-150.

Петрушин Александр Леонидович. Ул. Ленина, д. 47, с. Карпогоры, Архангельская обл., Россия, 164600; e-mail: petrushin.59@mail.ru

1 Рукопись поступила: 11.01.2016; принята в печать: 01.02.2016

болезни Педжета, флюороза, стрессовых переломов, хронических отравлений солями тяжелых металлов и бериллия и другой патологии, при которой остеосклероз проявляется как вторичный феномен [22, 30].

Целью настоящей работы является информация о группе редких врожденных заболеваний, сопровождающихся распространенным и локальным остеосклерозом, и анализ литературы по их диагностике и дифференциальной диагностике от другой патологии, сопровождающейся уплотнением костной ткани.

Для реализации цели выполнен поиск публикаций на русском и английском языках в электронных базах данных PubMed, PubMed Central, Google Scholar и eLIBRARY по ключевым словам: sclerosing bone displasias, hyperostosis, osteopetrosis, osteopoikilosis, pyknodisostosis, melorheostosis, osteopathia striata, progressive diaphyseal dysplasia, diaphyseal sclerosis, enostosis и их русским аналогам за период с 1953 по 2015 г. Из более 3000 найденных публикаций выбраны научные работы, посвященные клинике, рентгенодиагностике и дифференциальной диагностике склеротических остеодисплазий. Исключены работы, в значительной степени посвященные эмбриогенезу костной ткани, генетическим и биохимическим аспектам развития остеодисплазий, нюансам медикаментозного лечения, а также публикации с аннотациями отсутствующими или не отражающими суть работы.

Костные дисплазии (остеохондродисплазии) – обширная гетерогенная группа заболеваний, включающая аномалии роста, развития и структуры кости и хряща, являющихся след-

ствием генетических мутаций. Клинические проявления остеодисплазий могут возникать и развиваться в течение всей жизни индивидуума [47]. Остеодисплазии необходимо отличать от дизостозов, которые являются пороками развития одной или нескольких костей вследствие аномального blastogenesis и фенотипически не изменяются в течение жизни [44]. По данным К. Subbarao, частота возникновения остеодисплазий оценивается как 15:100 000 родов [61]. К настоящему времени в научной литературе описано около 450 различных форм остеодисплазий, различающихся как по клиническому, так и по биохимическим, радиологическим и генетическим критериям [67]. По причинам возникновения выделяют остеодисплазии, наследуемые по рецессивному или доминантному типу, и возникающие вследствие спонтанных мутаций [61]. Основным методом диагностики и дифференциальной диагностики остеодисплазий является рентгенография. Классификация остеодисплазий по рентгенологической картине представлена на рисунке 1.

Среди представленных форм остеодисплазий склеротические остеодисплазии наиболее часто становятся объектом дифференциальной рентгенологической диагностики и представляют наибольший интерес для ортопедов [47, 61]. Общим в патогенезе большинства склеротических остеодисплазий являются нарушения функции остеокластов – специализированных клеток, функция которых заключается в разрушении минерального и органического костного матрикса [60]. Остеокласты развиваются из мононуклеарных предшественников миелоидной линии клеток гемопоэза, которые также дают начало развитию макрофагов.

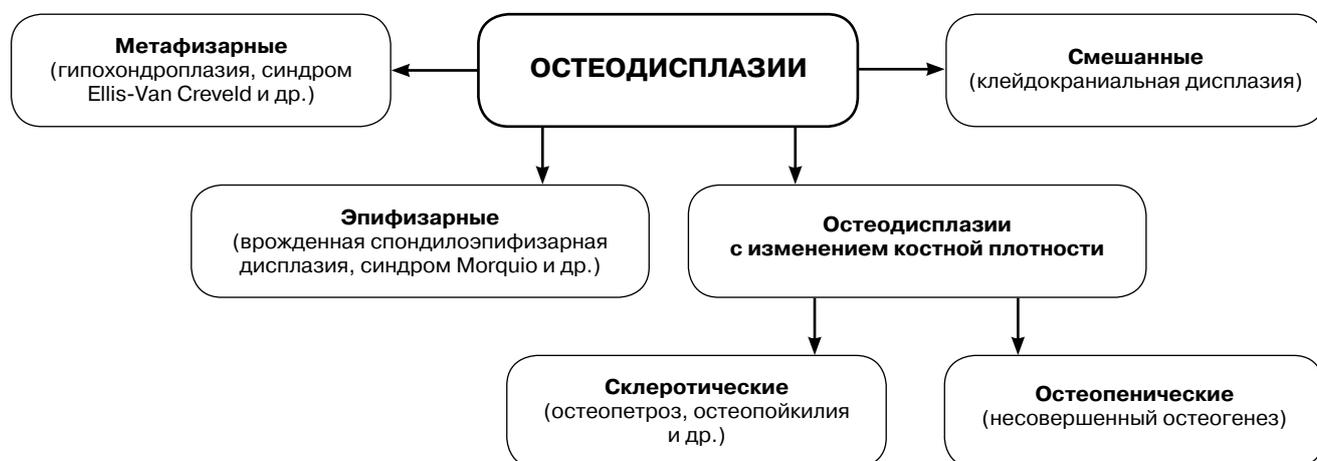


Рис. 1. Классификация остеодисплазий [47]

Предшественники остеокластов в своем развитии объединяются, образуя взрослые клетки с несколькими ядрами. Таким образом, развитие остеокластов имеет общие корни с системой гемопоэза [60].

Являясь врожденной патологией, склеротические остеодисплазии развиваются вследствие нарушений энхондрального и интрамембранозного остеогенеза. Энхондральная оссификация начинается с формирования первичной спонгиозной ткани, которое происходит на седьмой неделе эмбрионального развития [30]. Нарушения резорбции первичной спонгиозы остеокластами приводит к аккумуляции кальцифицированного хряща внутри формирующейся костномозговой полости. Дефекты физиологической резорбции первичной спонгиозы приводят к развитию таких видов склеротических остеодисплазий, как остеопетроз и пикнодизостоз [30, 65]. Подвергаясь резорбции, первичная спонгиоза к девятой неделе эмбрионального развития конвертируется во вторичную, которую остеокласты ремоделируют, образуя трабекулы и костномозговой канал [65]. Нарушения резорбции вторичной спонгиозы приводят к образованию очаговых и линейных участков остеосклероза и являются причиной остепойкилии, полосчатой остеопатии и ряда других форм [30].

В основе интрамембранозной оссификации лежит трансформация мезенхимальных клеток в кортикальную кость без вовлечения хрящевого матрикса, что начинается на девятой неделе эмбрионального развития и продолжается до закрытия ростковых зон метафизов [30]. При нарушениях интрамембранозной оссификации развиваются остеосклеротические дисплазии, протекающие с поражением кортикального слоя: прогрессирующая диафизарная дисплазия, наследственный множественный диафизарный склероз, генерализованный кортикальный гиперостоз и др. Патология как энхондрального, так и интрамембранозного остеогенеза является причиной смешанной остеодисплазии – синдрома наложения [30, 65].

Остеопетроз (мраморная болезнь, врожденный остеосклероз, болезнь Albers-Schönberg). Название происходит от греческого «остео» – кость и «петрос» – камень. Является наследственной патологией, характеризующейся избыточным остеообразованием, ведущим к утолщению костей, сужению, а в ряде случаев – полному исчезновению костномозговых пространств [4]. Впервые заболевание было описано немецким радиологом Н.Е. Albers-Schönberg в 1904 г. [цит. по 60]. В широком смысле термин «остеопетрозы» иногда используется для обо-

значения группы заболеваний, характеризующихся уплотнением скелета и нарушениями моделирования кости [14, 63]. В этиологической основе остеопетроза лежит генетический дефект, в литературе описана мутация как минимум 8 генов [1]. В настоящее время различают аутосомно-рецессивную, аутосомно-доминантную, связанную с X-хромосомой и промежуточную формы остеопетроза [47, 60].

Аутосомно-рецессивная форма остеопетроза является наиболее тяжелым вариантом заболевания, ее частота составляет 1 случай на 250 000 родов, достигая в республике Коста-Рика 3,4 случая на 100000 родов [38]. По данным Е.Л. Сахаровской с соавторами, в эндемичных зонах частота данного заболевания может возрастать до 1 случая на 4000 родов [7]. В зависимости от патогенетических механизмов и клиники аутосомно-рецессивный остеопетроз подразделяется на классическую, нейропатическую форму и форму с почечным тубулярным ацидозом [1]. Клиническая картина заболевания проявляется в течение первых месяцев после рождения [26, 60]. В течение первого года развивается микроцефалия с выступающими лобными буграми, придавая лицу характерный вид. Нарушение роста костей приводит к укорочению туловища [60]. Вследствие сужения естественных отверстий черепа развиваются стеноз хоан, гидроцефалия и компрессионные невропатии [8]. Характерны парезы лицевого нерва, снижение зрения, у 75% пациентов развивается глухота [24]. Следствием редукции костномозговых каналов является развитие анемии, тромбоцитопении и очагов компенсаторного гемопоэза (гепатоспленомегалии) [4]. Нейропатическая форма характеризуется судорожным синдромом, тубулярный ацидоз – нарушением функции почек и вторичным гипопаратиреозом [26]. Рентгенологически характерно диффузное уплотнение костей, наиболее выраженное в основании черепа, грудной клетке и позвонках. Выраженные склеротические изменения орбит и клиновидной кости основания черепа на рентгенограмме в прямой проекции проявляются характерным признаком «маски Арлекина». На рентгенограммах позвоночника характерен симптом «кость в кости» – наличие более интенсивного затемнения в центре склерозированного позвонка. Диафизы длинных трубчатых костей диффузно склерозированы, подвержены варусной деформации. На ребрах могут наблюдаться склеротические «четки», напоминающие подобные при рахите [4, 26]. Летальный исход при аутосомно-рецессивной форме остеопетроза чаще наступает в возрасте до 10 лет, в основном от интеркуррентной

инфекции [1, 60]. Дифференциальная диагностика необходима от так называемых болезней накопления (storage diseases) – группы заболеваний, характеризующихся избыточным накоплением в клетках различных биологических субстанций (жира, белков и т.д.) вследствие нехватки ферментов для их дальнейшего метаболизма (мукополисахаридозы и др.) [26]. Основным диагностическим критерием являются соответствующие биохимические исследования. Иногда скелет новорожденного на рентгенограммах может выглядеть плотнее нормального, однако в отличие от остеопетроза данные изменения со временем исчезают [60]. При наличии родителя-пробанда риск развития аутосомно-рецессивной формы остеопетроза при последующих беременностях составляет 25% [60]. Аутосомно-доминантная форма клинически проявляется у детей старшего возраста и у взрослых, частота ее составляет 5 случаев на 100000 родов [17]. В клинической картине возможна умеренно выраженная анемия [60, 67]. На рентгенограммах у большинства больных наблюдается диффузное уплотнение длинных трубчатых костей по всей длине, в эпифизах обнаруживаются очаги остеосклероза, соответствующие участкам нерастворившегося обызвествленного хряща [1]. Характерно расширение дистальных метафизов бедренных и большеберцовых костей – «фляжкообразная деформация» или деформация по типу «колбы Эрленмейера» [27]. Симптом «кость в кости» типичен для коротких трубчатых костей, пяточной кости и ребер [47]. На рентгенограммах позвоночника определяется склероз замыкательных пластин при относительной прозрачности центра тел позвонков – симптом «сэндвича» [47] (рис. 2).



При МРТ-исследовании характерно ступенчатое сужение костномозгового канала – симптом «стремянки» [57]. Внутричерепные компрессии нервов являются редким осложнением, случаи поражения зрения и слуха не превышают 5% [60]. Основными осложнениями аутосомно-доминантной формы являются переломы костей, сколиоз, а также остеоартриты и остеомиелиты, часто поражающие нижнюю челюсть, сочетающиеся с дентальными абсцессами и кариесом [15]. Склонность к переломам объясняется тем, что при остеопетрозе, несмотря на увеличенную костную массу, эластичность кости значительно уменьшена, угнетены ее репаративные способности [21]. Переломы длинных костей на рентгенограммах имеют характерный вид – поперечную плоскость излома без значительного смещения («банановый тип перелома», напоминающий надлом фрукта в кожуре) [51, 61] (см. рис. 2). Заживление переломов по срокам не отличается от нормы, но костная мозоль формируется дефектной, похожей на костную мозоль при остеопоротическом поражении [47]. Иногда наблюдается избыточная костная мозоль, напоминающая опухоль, – псевдосаркома [4]. При наличии аутосомно-доминантной формы остеопетроза у одного из родителей риск развития болезни при последующей беременности составляет 50% [60]. Остеопетроз, связанный с X-хромосомой, развивается в раннем детстве и кроме костных изменений, характеризуется лимфедемой и иммунодефицитом [1]. При наличии матери-пробанда поражаются 50% плодов мужского пола [60]. Промежуточная форма сходна по течению с аутосомно-доминантной, но развивается раньше. При наличии родителя-пробанда риск ее развития при последующих беременностях составляет 25% [60].

Дифференциальная диагностика аутосомно-доминантной формы остеопетроза проводится, прежде всего, с болезнью Педжета, для которой характерно развитие в возрасте старше 40 лет; рентгенологически – грубый кортикальный и трабекулярный склероз с поражением в основном черепа, позвоночника и таза, асимметричность поражения [30].

Рис. 2. Перелом плечевой кости и склероз замыкательных пластин грудных позвонков у ребенка 8 лет с остеопетрозом (наблюдение авторов)

Дизостеосклероз впервые описал J. Sprangler в 1968 г. Является крайне редкой формой склеротической дисплазии, к 2010 г. были известны 23 случая заболевания [68]. Дизостеосклероз имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, манифестируется в раннем детстве и по клинко-рентгенологическим признакам напоминает аутосомно-рецессивную форму остеопетроза, но протекает более доброкачественно, отсутствует глухота и нарушения гемопоэза [25]. Характерными рентгенологическими признаками являются уплощение и клиновидная деформация позвонков [68]. В отличие от остеопетроза, по мере взросления пациентов склеротические изменения метафизов длинных костей на рентгенограммах могут регрессировать, в то время как кости черепа, ребер и позвонков остаются склерозированными [68].

Полосчатая остеопатия (osteopatia striata) – редкая форма склеротической остеодисплазии, впервые описанная N. Voorhees в 1924 г. [29]. Синонимы заболевания: болезнь Voorhees, генерализованный гиперостоз с истерченностью. Полосчатая остеопатия является доброкачественным заболеванием, связанным с X-хромосомой [66], мутировавший ген до настоящего времени не идентифицирован [30]. Заболевание, как правило, не проявляется клинически, выявляется случайно при рентгенографии и характеризуется билатеральным симметричным поражением длинных костей (чаще бедренных), лопаток и таза [30]. На рентгенограммах видны множественные вертикальные, параллельные длинной оси полосы остеосклероза, идущие через метафизы в диафизы костей [65]. В костях таза данные полосы, расходящиеся веерообразно, создают эффект «восходящего солнца» [62]. Отдельно выделяют полосчатую дисплазию, протекающую с краниосклерозом и характеризующуюся, кроме описанных признаков, выраженными склеротическими изменениями основания черепа [65]. Данный вариант заболевания известен преимущественно у женщин, протекает тяжело, клинически характеризуется микроцефалией, расщелинами твердого неба и компрессионными невропатиями [48]. Характерна антенатальная или неонатальная гибель плодов мужского пола. Редкие выжившие пациенты мужского пола, кроме гиперостоза, страдают сердечными пороками, пороками развития кишечной трубки и мочеполовой системы [37]. F.M. Vanhoenacker с соавторами считают полосчатую остеодисплазию, протекающую с краниосклерозом, отдельным заболеванием [65]. Дифференциальную диагностику полосчатой остеопатии необходимо проводить с серповидно-клеточной болезнью, при кото-

рой могут наблюдаться трабекулярный склероз костей таза и очаги уплотнения после костных инфарктов. Основными диагностическими критериями являются симметричное поражение длинных трубчатых костей и отсутствие специфических изменений эритроцитов [30].

Остеопойкилия (от греческого «osteon» – кость, «poikilia» – пестрота, пятнистость). Синонимы – остеопойкилоз, гиперпластическая остеопойкилия, диссеминированная остеопатия, врожденная пятнистая рассеянная склерозирующая остеопатия, костная узорчатость. Это системное врожденное заболевание скелета, характеризующееся наличием в костях множественных округлых или овальных гомогенных плотных включений [2]. Впервые описана немецким хирургом A. Stieda в 1905 г., подробно изучена немецким хирургом и рентгенологом A. Schonberg в 1915 г. [цит. по 2]. Причиной заболевания считают мутацию гена LEMD3, тип наследования – аутосомно-доминантный [16, 20]. Остеопойкилия встречается в любом возрасте, но чаще проявляется в первые десятилетия жизни, средний возраст пациентов с впервые выявленной остеопойкилией составляет 27,5 лет. Крайне редко наблюдается до трехлетнего возраста, соотношение мужчин и женщин составляет 3,3:2 [16]. По мнению S. Meena с соавторами, гендерных различий в частоте заболеваемости нет, но у мужчин чаще выполняются рентгенологические исследования в связи с различными травмами [40]. Изменения скелета при остеопойкилии не сопровождаются объективными или субъективными клиническими проявлениями. Заболевание распознается, как правило, случайно при рентгенологическом исследовании, выполненном по какому-либо поводу [2]. По данным R. Bansal с соавторами, у 15–20% пациентов могут возникать боли и периодические отеки смежных суставов [11]. Рентгенологическая картина остеопойкилии весьма характерна. В большинстве случаев в губчатой части эпифизов и метафизов костей определяются плотные костные островки округлой или овальной формы диаметром 2–8 мм, четко отграниченные от окружающей ткани. Количество элементов колеблется от 1 до 1000, наибольшее их число наблюдается в костях таза [5, 16] (рис. 3.).

Сочетание остеопойкилии с чечевицеобразным диссеминированным дерматофиброзом носит название синдрома Buschke – Ollendorff [16]. Прогноз течения болезни благоприятный. Остеопойкилия не влияет на процесс регенерации кости и сроки сращения переломов [56]. Дифференциальную диагностику необходимо проводить с костными опухолями и остеоблас-

тическими метастазами. Описаны наблюдения неоправданного оперативного лечения остеопойкилии, которая в сочетании с остеохондрозом симулировала опухоль [53, 55]. Отсутствие соответствующей клиники, симметричность поражения, отсутствие остеолизиса являются основными рентгенологическими признаками, позволяющими отличить остеопойкилию от опухолевого поражения. Множественные склеротические очаги при остеопойкилии могут маскировать костные метастазы опухолей простаты и молочной железы [55]. В сомнительных случаях рекомендуют радионуклидное сканирование, картина которого при остеопойкилии не отличается от нормы [11].



Рис. 3. Поражение проксимального отдела бедренной кости и костей таза при остеопойкилии у женщины в возрасте 31 года (наблюдение авторов)

Эностоз (костные островки, локальный остеосклероз) не имеет механизма наследования и развивается вследствие спонтанных мутаций [65]. Причиной развития болезни является нарушение эндостального остеогенеза [65]. Заболевание в большинстве случаев клинически не проявляется, диагностируется при выполнении рентгенограмм, чаще поражаются губчатые кости (таз, нижняя челюсть) [22, 65]. Рентгенологически эностоз характеризуется наличием обычно солитарных округлых или овальных склеротических фокусов диаметром до 1 см с периферическими склеротическими шиповидными лучами, смешивающимися с трабекулами окружающей кости [22, 65] (рис. 4).



Рис. 4. Эностоз у мужчины в возрасте 35 лет (наблюдение авторов)

Большинство очагов не имеет склонности к росту или увеличивается пропорционально растущей кости [65]. Дифференциальная диагностика проводится с метастатическим поражением, первичными злокачественными и доброкачественными костными опухолями и очагами костного инфаркта [22]. Диагноз эностоза является диагнозом исключения, в неясных случаях используется биопсия. При гистологическом исследовании для эностоза характерны плотная гипертрофированная слоистая трабекулярная ткань, отсутствие типичной ориентировки остеона, хорошо васкуляризированные костные каналы, отсутствие остеобластов и остеокластов [22].

Пикнодизостоз (болезнь Maroteaux – Lamy) впервые описан Р. Maroteaux и М. Lamy в 1922 г. Название происходит от греческого руспо – плотная кость и dysostosis – патология формирования кости [34]. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Причиной развития является мутация гена, ответственного за синтез катепсина К – лизосомной протеазы, выделяемой остеокластами и необходимой для деградации коллагена [21]. Признаки заболевания развиваются в раннем детстве, характерна триада: увеличение плотности кости, короткие конечности, следствием чего является карликовость, и склонность к переломам. Частота заболевания расценивается как 1,7 случаев на 1 000 000 родов [49]. Мужчины болеют в два раза чаще женщин [43]. Высота взрослых пациентов не превышает 150 см. Маленькое лицо, вздернутый нос

и скошенный подбородок делают их похожими друг на друга [14, 54]. Часто наблюдаются нарушение построения зубного ряда и прикуса, облитерация пазух черепа [33]. По данным N. Alves и M. Cantin, у 5% пациентов находят добавочные зубы [9]. По мнению ряда авторов, пикнодизостозом предположительно страдали известный французский художник-импрессионист Н. Toulouse-Lautrec (1864–1901) и античный греческий автор Эзоп (VI в. до н. э.) [12, 14]. Характерными рентгенологическими признаками являются широко открытые швы свода черепа с множественными внутришовными костями (wormian bones), гипоплазия и тупой угол нижней челюсти, склероз основания черепа. Со стороны нижних конечностей характерна мелкая вертлужная впадина, увеличенная плотность тазовых костей и расширение первого межпальцевого промежутка стоп – «сандальный промежуток» [47, 51]. На рентгенограммах кистей часто наблюдается акроостеолитизис, т.е. резорбция бугристых дистальных фаланг [47]. Характерными признаками являются также гипоплазия акромиальных концов ключиц и «катушкообразные позвонки» – передне-заднее сужение тел позвонков при неизменных размерах замыкательных пластин, позвонков при этом напоминает по форме катушку ниток [47]. Больные подвержены повторным переломам длинных костей, которые, как и при остеопетрозе, имеют «банановый» тип [51]. Одним из специфичных осложнений является остеомиелит нижней челюсти, характеризующийся тяжелым течением и склонностью к образованию ложных суставов [50]. Дифференциальная диагностика необходима с клейдо-краниальным дизостозом и остеопетрозом. Отсутствие анемии, наличие акроостеолитизиса, патологические изменения нижней челюсти и ключиц, характерный внешний вид являются основными диагностическими критериями, свидетельствующими в пользу пикнодизостоза.

Прогрессивная диафизарная дисплазия (болезнь Samurati-Engelmann, множественная гиперостальная инфантильная остеопатия) – аутосомно-доминантное заболевание, развивающееся вследствие нарушений интрамембранозной оссификации. Причиной патологии считают мутацию гена TGF- β 1 [32]. Заболевание манифестируется в детстве, с возрастом может прогрессировать [30]. По другим данным, наоборот, в некоторых случаях наблюдается регресс заболевания по мере взросления [21]. Клинически данная форма остеодисплазии характеризуется мышечными болями, слабостью конечностей и раскачивающейся походкой [30]. В ряде наблюдений отмечено патологическое удлинение

конечностей [65]. Рентгенологически для прогрессивной диафизарной дисплазии характерно двустороннее симметричное веретенообразное пери- и эндостальное утолщение диафизов длинных костей, сопровождающееся сужением костномозговых каналов. Метафизы костей поражаются крайне редко, вовлечение эпифизов также не характерно для данного заболевания [32]. В результате сужения костномозговых каналов могут развиваться анемия и вторичная гепатоспленомегалия [18]. Поражение чаще локализуется в костях нижних конечностей, в тяжелых случаях могут поражаться позвоночник, кости запястья, предплюсны, таза и черепа [61]. Патогномичным признаком для прогрессивной диафизарной дисплазии является отсутствие поражений 2-й и 3-й пястных костей [18, 61]. Диффузное склеротическое поражение черепа может вызывать компрессионные невропатии, которые проявляются нарушениями слуха [18]. Дифференциальную диагностику данной формы остеодисплазии необходимо проводить с хроническим склерозирующим остеомиелитом Гарре, миелофиброзом и остеогенной саркомой. Симметричность поражения, отсутствие изменений мягких тканей, более ранняя манифестация позволяют исключить хроническое воспаление.

Миелофиброз характеризуется диффузным замещением костного мозга фиброзной тканью, развивается во взрослом возрасте. Рентгенологически, в отличие от представленной остеодисплазии, отмечается мелкоячеистый склероз как компактных, так и губчатых костей с вовлечением метафизов и эпифизов [30]. В редких случаях прогрессирующая диафизарная дисплазия ассоциируется со злокачественной трансформацией (фибросаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома), известной как синдром Hardcastle, и сопровождается, помимо описанных признаков, патологическими переломами и костными инфарктами [18].

Наследственный множественный диафизарный склероз (болезнь Ribbing) является дефектом интрамембранозной оссификации. Впервые описан S. Ribbing в 1949 г. [цит. по 41]. Причины заболевания до настоящего времени не ясны. Ряд авторов считают болезнь Ribbing самостоятельным заболеванием, наследуемым по аутосомно-рецессивному типу, другие рассматривают ее как вариант прогрессивной диафизарной дисплазии [30, 39]. Заболевание манифестируется после полового созревания, чаще в возрасте старше 30 лет, женщины болеют чаще мужчин [39]. Болезнь развивается медленно, с течением времени ее проявления стабилизируются [28, 52]. Клинически болезнь Ribbing

характеризуется болями в пораженных конечностях, которые ассоциируются с физической нагрузкой [39]. Типичным является поражение большеберцовых и бедренных костей [30, 61]. Рентгенологически характерен веретенообразный кортикальный и медуллярный склероз диафизов. Может поражаться одна из костей, при билатеральном поражении всегда наблюдается асимметрия [39]. В отличие от прогрессирующей диафизарной дисплазии, не наблюдается поражения костей черепа, неврологических нарушений и анемии [18, 39]. Дифференциальная диагностика необходима со склерозирующим остеомиелитом Гарре, остеоид-остеомой, стрессовой перестройкой кости и остеогенной саркомой (при унилатеральном поражении). Отсутствие воспалительных изменений мягких тканей, периостальной реакции, соответствующего анамнеза позволяют исключить данную патологию. В сомнительных случаях рекомендуют использовать компьютерную томографию и радиоизотопное сканирование [39].

Инфантильный кортикальный гиперостоз (болезнь Caffey) впервые описал J. Caffey в 1945 г. Заболевание имеет аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный тип наследования, однако в литературе описаны и случаи спорадического возникновения [36]. Развивается в возрасте до 6 мес. Клинически характеризуется беспокойством ребенка, отеком мягких тканей с последующим развитием гиперостоза подлежащих костей, лихорадкой и анорексией [45]. Опухоль мягких тканей болезненна, имеет деревянистую плотность, однако кожной гиперемии, локальной гипертермии и нагноительных процессов не наблюдается [36]. Наиболее часто поражается нижняя челюсть, затем в порядке убывания: лопатка, ключица, ребра и другие кости [36]. В тяжелых случаях могут развиваться парезы лицевого нерва, деформации и укорочения длинных костей [36]. Основным методом диагностики инфантильного кортикального гиперостоза является рентгенография, при которой определяется диффузное утолщение кортикального слоя в области отечных мягкотканых структур, отек предшествует костным изменениям [62]. Заболевание в большинстве случаев протекает доброкачественно и самостоятельно разрешается к двум годам жизни [36, 45]. Дифференциальная диагностика необходима с острым гематогенным остеомиелитом (отсутствие гнойного процесса, лейкоцитоза и признаков интоксикации). При тяжелом течении, сопровождающемся костными деформациями, возникает необходимость дифференцировки от несовершенного остеогенеза, однако отсутствие таких признаков, как

голубые склеры, истонченная кожа и переломы пораженных костей, позволяет исключить данную патологию [36].

Метафизарная дисплазия (болезнь Pyle) – аутосомно-рецессивное заболевание, впервые описал E. Pyle в 1931 г. [цит. по 13]. Клинически характеризуется умеренно выраженной вальгусной деформацией коленных суставов и ограничением разгибания в локтевых суставах [13]. Рентгенологически наблюдается расширение метафизов бедер, медиальных концов ключиц и ребер, лонных и седалищных костей; кортикальный слой метафизов при этом истончен [13]. В костях черепа имеется умеренно выраженный склероз, уменьшение объема пазух и выступающие надглазничные гребни [61]. Дифференциальная диагностика необходима с другими заболеваниями, сопровождающимися расширением метафизов, «фляжкообразными» деформациями и краниосклерозом – остеопетрозом и костными опухолями. Отличительными признаками являются симметричный характер поражения и характерное сочетание поражения бедренных костей, ключиц и ребер [61].

Генерализованные кортикальные гиперостозы (эндостальные периостозы) являются группой заболеваний, развивающихся вследствие нарушений интрамембранозного остеогенеза [30]. В основе патогенеза кортикальных гиперостозов, в отличие от других склеротических остеодисплазий, лежит не патология остеокластов, а нарушения Wnt – сигнального пути развития остеобластов [30]. Основными типами данной патологии являются болезни Van Buchem, Truswell-Hansen, Worth и Nakamura, различающиеся видом наследования и особенностями клинического и рентгенологического проявления. Общими рентгенографическими признаками генерализованных кортикальных гиперостозов является гомогенное эндостальное уплотнение кортикального слоя диафизов длинных костей, костей черепа и сужение костномозговых каналов [30].

Болезнь Van Buchem имеет как аутосомно-доминантный, так и аутосомно-рецессивный типы наследования. Заболевание впервые описано F.S. Van Buchem в 1955 г. [цит. по 31]. Наиболее характерными клиническими признаками являются увеличение нижней челюсти, парезы лицевого нерва (100%), нарушения слуха (93%) и различные проявления внутричерепной гипертензии (20%) [64]. На рентгенограммах выявляются диффузные склеротические изменения основания черепа, нижней челюсти, ребер, ключиц и коротких трубчатых костей кистей и стоп. Характерен склероз задних отделов

тел позвонков с вовлечением дужек, при этом передние отделы тел более прозрачны [31].

Болезнь Truswell-Hansen (склероостероз) имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, чаще встречается среди жителей Южной Африки и манифестируется в раннем детстве [30]. Клинически характеризуется изменениями лицевого скелета, ведущими к прогнатизму у взрослых пациентов, синдактилией 2–3-го пальцев кисти и дисплазиями ногтевого комплекса [10, 30]. В ряде случаев наблюдаются парезы лицевого нерва [10]. Рентгенографически определяется остеосклероз свода и основания черепа, костей таза, позвоночника и пальцев кисти [10, 30].

Болезнь Worth впервые описана Н.М. Worth в 1966 г. [цит. по 46]. Заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования и характеризуется нарушениями лицевого скелета в виде удлинения нижней челюсти, ее тупым углом и уплощением лба [21]. На рентгенограммах наблюдается диффузный симметричный склероз всех отделов нижней челюсти [46]. Заболевание протекает доброкачественно и в большинстве наблюдений диагностируется случайно при рентгенографическом обследовании [46].

Болезнь Nakamura, впервые описанная Т. Nakamura в 1987 г., является аутосомно-доминантным заболеванием и характеризуется увеличением и уплотнением верхней и нижней челюстей, при этом ветви нижней челюсти и ее угол не изменяются. Характерен умеренно выраженный кортикальный склероз длинных костей. Периостальные разрастания и поражения черепно-мозговых нервов отсутствуют [28].

Дифференциальная диагностика генерализованных кортикальных гиперостозов необходима, в первую очередь, с аутосомно-доминантной формой остеопетроза. Отличительными признаками являются умеренно выраженный склероз длинных трубчатых костей, отсутствие склонности к переломам и остеомиелитам и отсутствие изменений показателей крови [30].

Интрамедуллярный остеосклероз, в отличие от описанных ранее склеротических дисплазий, не имеет механизма наследования и развивается вследствие спонтанных мутаций [30]. Заболевание манифестируется во взрослом возрасте, клинически характеризуется болями в пораженной конечности, возникающими после физической нагрузки. На рентгенограммах выявляется локальное сужение костномозгового канала, обычно в средней части диафиза без утолщения кортикального слоя и периостальной реакции. Наиболее часто поражается большеберцовая кость, поражение может быть моно-

и билатеральным, с вовлечением нескольких трубчатых костей [19]. Дифференциальная диагностика необходима с другими причинами диафизарного остеосклероза: стрессовыми переломами, хроническими остеомиелитами, опухолями а также с иными формами склеротических дисплазий [30]. Отличительными признаками интрамедуллярного склероза являются анамнестические данные, ограниченность поражения кости, отсутствие периостальной реакции и отсутствие изменений лабораторных показателей. В сомнительных случаях используется биопсия, выявляющая склерозированную костную ткань различной степени минерализации и зрелости [19].

Мелореостоз впервые описан А. Leri и М. Joanny [цит. по 69]. Название происходит от греческих «melos» – конечность, «rhein» – течь, «ostos» – кость [69]. Заболевание не имеет механизма наследования и развивается вследствие спонтанных мутаций [30]. По данным А. Kherfani и Н. Mahjoub, распространенность мелореостоза составляет 0,9 на 1,0:1 000 000 населения [35]. Монооссальная форма болезни (3,1%) характеризуется поражением одной кости, мономиелическая (78,6%) – одной конечности, полиоссальная (18,3%) – нескольких костей [69]. Основными клиническими признаками мелореостоза являются боли в пораженной конечности или сегменте и тугоподвижность в смежных суставах [42, 69]. Заболевание развивается в детстве или подростковом возрасте, протекает циклично, периоды обострения сочетаются с периодами затишья [69]. Наиболее часто поражаются длинные и короткие трубчатые кости нижней конечности, однако описаны случаи поражения позвоночника, протекающие без неврологических нарушений [69]. Характерным рентгенологическим признаком является патологическое утолщение кортикального слоя кости линейного или волнистого типа от проксимальной к дистальной части, напоминающее фигуру растопленного воска, стекающего по краю свечи [3, 69]. У детей рентгенологические проявления обычно эндостальные, у взрослых вовлекаются периостальные ткани, что является причиной сгибательных контрактур коленных и тазобедренных суставов вплоть до анкилозов, вальгусной и варусной деформаций стоп, деформаций пальцев [23, 62]. В поздних случаях развивающийся эндостальный гиперостоз приводит к полной облитерации костномозговых каналов [69]. Полиоссальная форма мелореостоза вследствие типичной рентгенологической картины редко вызывает затруднения в диагностике [69]. Монооссальная форма характеризуется наличием клинических

вариантов и требует дифференциальной рентгенологической диагностики с такими заболеваниями, как оссифицирующий миозит, остеохондрома, остеоид-остеома и паростальная саркома. Для миозита характерна патологическая оссификация больше по периферии очага, чем в центре, а между кортикальной частью и очагом, как правило, имеется участок просветления [59]. Для остеоид-остеома, в отличие от мелорееостоза, более характерной является гладкая, а не волнистая поверхность поражения. При КТ-исследовании выявляется наличие характерного очага (nodus). При остеохондроме кортикальный слой очага поражения является продолжением кортикального слоя материнской кости, то же наблюдается с границами медуллярной полости [69]. Основным отличием от остеосаркомы является отсутствие костной деструкции. В сомнительных случаях необходимо радионуклидное сканирование [69].

Синдромы наложения (overlap syndromes) представляют собой комбинацию нескольких форм склеротических дисплазий [61]. Наиболее часто встречается сочетание мелорееостоза, остеопойкилии и полосчатой остеодисплазии. В литературе имеются описания сочетаний полосчатой остеопатии с остеопетрозом, генерализованным кортикальным гиперостозом, остеопойкилозом с прогрессирующей диафизарной дисплазией и др. Синдромы наложения позволяют предположить наличие общих факторов патогенеза и наследования различных форм склеротических остеодисплазий [65].

Лечение склеротических дисплазий в основном симптоматическое и направлено на купирование болевого синдрома, устранение деформаций и неврологических последствий [69]. Консервативная терапия включает анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, нифедипин. По показаниям используются физиолечение, редрессирующая и фиксирующая внешняя иммобилизация, блокады нервных стволов. Из хирургических методов используют как операции на мягких тканях (удлинение сухожилий, различные тенотомии), так и на костях (удаление остеофитов, корригирующие остеотомии, в тяжелых случаях – ампутации сегментов конечностей) [69]. При лечении аутосомно-рецессивной формы остеопетроза применяют кальцитриол и интерферон γ , способствующие образованию остеокластов с нормальной гофрированной каемкой, тем самым стимулирующие резорбцию кости [6]. Положительный эффект дает также трансплантация костного мозга HLA-идентичных доноров [1]. Перспективными направлениями в лечении остеопетроза являются внутриутробное применение стволовых клеток,

заместительная терапия RANKL и использование деносумаба [58].

Таким образом, склеротические остеодисплазии представляют собой разнородную группу генетически обусловленных заболеваний, среди которых имеются как летальные формы, так и протекающие без клинической манифестации. Несмотря на прогресс молекулярной генетики, диагностика склеротических остеодисплазий до настоящего времени основывается на комбинации клинических, морфологических и рентгенологических признаков, ведущая роль принадлежит рентгенологической диагностике. Знание характерных признаков данной патологии существенно расширяет профессиональный кругозор врачей-клиницистов. Дифференциальная диагностика склеротических остеодисплазий должна проводиться с патологией, протекающей с признаками локального или диффузного остеоэксцелероза, прежде всего с первичными и метастатическими костными опухолями. В ряде случаев дифференциальная диагностика чрезвычайно затруднена, правильный диагноз устанавливается с помощью радионуклидного сканирования и исследования гистологической структуры очагов остеоэксцелероза.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансовые средства спонсоров при проведении данного исследования не привлекались.

Литература

1. Белозерцева Л.В., Щаднева С.И., Каткова М.И., Скатова О.В., Пархоменко Ю.В., Калягин А.Н. Остеопетроз (мраморная болезнь). *Современная ревматология*. 2014; (1):23-26.
2. Ильюшенко В.В., Лазарихина Л.В. Остеопойкилия: наблюдение из практики. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2007; (3):82-83.
3. Мирзоев Э.С. Два случая поражения костей конечностей мелорееостозом (болезнь Лери-Жоани). *Травматология и ортопедия России*. 2008; (1): 54-55.
4. Романова Т.А., Подсвинова Е.В., Сысоева Н.Я., Рубцова Л.В., Руднева Е.И., Восковская Л.Н., Махорнина Ю.В. Случай остеопетроза у ребенка 1 года 7 месяцев. *Научные ведомости. Медицина. Фармация*. 2011; (16, выпуск 15):274-280.
5. Салихов И.Г., Бомбина Л.К., Лапшина С.А., Мухина Р.Г., Чембарисов И.И., Гайбарян А.А. Ревматологические проявления остеопойкилии. Современное состояние проблемы. *Практическая медицина*. 2008; (1):33-35.
6. Сахаровская Е.Л., Stepensky P.Y., Reingold L.I., Дубровин М.М., Игнатова Д.А., Щербина А.Ю., Резник И.Б. Клинические проявления инфантильной (злокачественной) формы остеопетроза. *Онкогематология*. 2010; (4):28-32.
7. Сахаровская Е.Л., Резник И.Б., Дубровин М.М., Павлова Г.П., Щербина А.Ю. Рентгенологическая картина злокачественного остеопетроза на ранних и поздних стадиях развития заболевания. *Онкогематология*. 2012; (4): 43-47.

8. Al-Tamimi Y.Z., Tyagi A.K., Chumas P.D., Crimmins D.W. Patients with autosomal-recessive osteopetrosis presenting with hydrocephalus and hindbrain posterior fossa crowding. *J Neurosurg Pediatrics*. 2008; 1: 103-106.
9. Alves N., Cantin M. Clinical and radiographic maxillofacial features of pycnodysostosis. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 3:492-496.
10. Amalnath S.D., Vivekanandan M. Sclerosterosi (Truswell-Hansen disease). *Indian J Hum Genet*. 2013; 2:270-272.
11. Bansal R., Pathak A.C., Sheth B., Patil A.K. Traumatic fracture in a patient of osteopoikilosis with review of literature. *J Orthop Case Report*. 2013; 2:16-20.
12. Bartsocas C.S. Pycnodysostosis: Toulouse-Lautrec's and Aesop's disease? *Hormones (Athens)*. 2002; 1: 260-262.
13. Beighton P. Pyle disease (metaphyseal dysplasia). *J Med Gen*. 1987;24:321-324.
14. Beighton P., Horan F., Hamersma H. A review of the osteopetroses. *Postgrad Med J*. 1977;53:507-515.
15. Benichou O.D., Laredo J.D., De Vernejoul M.C. Type II autosomal dominant osteopetrosis (Albers-Schonberg disease): clinical and radiological manifestations in 42 patients. *Bone*. 2000;1:87-93.
16. Benly I.T., Akalin S., Boysan E., Mumcu E.F., Kis M., Turkoglu D. Epidemiological, clinical and radiological aspects of osteopoikilosis. *J Bone Joint Surg Br*. 1992; 74:504-506.
17. Bollerslev J., Andersen P.E. Jr. Radiological, biochemical and hereditary evidence of two types of autosomal dominant osteopetrosis. *Bone*. 1988; 9:7-13.
18. Byanima R.K., Nabawesi J.B. Camurati-Engelmann disease: a case report. *Afr Health Sci*. 2002; 3:118-120.
19. Chanchairujira K., Chung C.B., Lai Y.M., Haghighi P., Resnick D. Intramedullary osteosclerosis: imaging features in nine patients. *Radiology*. 2001; 220:225-230.
20. Chigira M., Kato K., Mashio K., Shinozaki N. Symmetry of bone lesion in osteopoikilosis. Report of 4 cases. *Acta Orthop Scand*. 1991; 62:495-496.
21. De Vernejoul M.C. Sclerosing bone disorders. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008; 22:71-83.
22. Di Primio G. Benign spotted bones: a diagnostic dilemma. *Canadian Med Association J*. 2011; 183:456-459.
23. Dissing I., Zafirovski G. Para-articular ossifications associated with melorheostosis Léri. *Acta Orthop Scand*. 1979; 50:717-719.
24. Dozier T.S., Duncan I.M., Klein A.J., Lambert P.R., Key L.L. Jr. Otologic manifestations of malignant osteopetrosis. *Otol Neurotol*. 2005; 26:762-766.
25. Elcioglu N.H., Vellodi A., Hall C.M. Dysosteosclerosis: a report of three new cases and evolution of the radiological findings. *J Med Genet*. 2002; 39:603-607.
26. Essabar L., Meskini T., Ettair S., Erreimi N., Mouane N. Malignant infantile osteopetrosis: case report with review of literature. *Pan Afr Med J*. 2014; 17:63.
27. Faden M.A., Krakow D., Ezgu F., Rimoin D.L., Lachman R.S. The Erlennmeyer flask bone deformity in the skeletal dysplasias. *Am J Med Genet*. 2009; 149A:1334-1345.
28. Greenspan A. Sclerosing bone dysplasias – a target-site approach. *Skeletal Radiol*. 199; 20:561-583.
29. Hurt R.L. Osteopathia striata – Voorhoeve's disease: report of a case presenting features of osteopathia striata and osteopetrosis. *J Bone Joint Surg Br*. 1953; 35:89-96.
30. Ihde L.L., Forrester D.M., Gottsegen C.J., Masih S., Patel D.B., Vachon L.A., White E.A., Maychuk G.R.. Sclerosing bone dysplasias: review and differentiation from other causes of osteosclerosis. *RadioGraphics*. 2011; 31:1865-1883.
31. Jacobs P. Van Buchem disease. *Postgrad Med J*. 1977; 53:497-505.
32. Janssens K., Gershoni-Baruch R., Van Hul E., Brik R., Guanabens N., Migone N., Verbruggen L. A., Ralston S. H., Bonduelle M., Van Maldergem L., Vanhoenacker F., Van Hul W. Localisation of the gene causing diaphyseal dysplasia Camurati-Engelmann to chromosome 19q13. *J Med Genet*. 2000; 37:245-249.
33. Jones C.M., Rennie J.S., Blinkhorn A.S. Pycnodysostosis. A review of reported dental abnormalities and a report of the dental findings in two cases. *Br Dent J*. 1988; 164:218-220.
34. Kamak H., Kamak G., Yavuz I. Clinical, radiographic, diagnostic and cephalometric features of pyknodysostosis in comparison with Turkish cephalometric norms: a case report. *Eur J Dent*. 2012; 6:454-456.
35. Kherfani A., Mahjoub H. Melorheostosis: a rare entity: a case report. *Pan Afr Med J*. 2014;18: 251.
36. Kutty N., Thomas D., George L., John T.B. Caffey disease or infantile cortical hyperostosis: a case report. *Oman Med J*. 2010;25: 134-136.
37. Lazar C. M., Braunstein E. M., Econs M. J. Osteopathia striata with cranial sclerosis. *J Bone Miner Res*. 1999; 1:152-153.
38. Loria-Cortes R., Quesada-Calvo E., Cordero-Chaverri C. Osteopetrosis in children: a report of 26 cases. *J Pediatr*. 1977; 9:43-47.
39. Makita Y., Nishimura G., Ikegawa S., Ishii T., Ito Y., Okuno A. Intrafamilial phenotypic variability in Engelmann disease (ED): are ED and Ribbing disease the same entity? *Am J Med Genet*. 2000; 2:153-156.
40. Meena S., Saini P., Chowdhary B. Multiple spots on bone: diagnostic challenge or spot diagnosis? *The Netherlands Med*. 2013; 71:372-373.
41. Mukkada J., Franklin T., Rajeswaran R., Joseph S. Ribbing Disease. *Ind J Radiol Imaging*. 2010; 20:47-49.
42. Mumm S., Wenkert D., Zhang X., McAlister W.H., Mier R.J., Whyte M.P. Deactivating germline mutations in LEMD3 cause osteopoikilosis and Buschke-Ollendorff syndrome, but not sporadic melorheostosis. *J Bone Miner Res*. 2007; 22:243-250.
43. Odhiambo A., Moshy J., Otieno W. pyknodysostosis; early and delayed clinical manifestation. *Professional Med J*. 2011; 18:331-335.
44. Offiah A.C., Hall C.M. Radiological diagnosis of the constitutional disorders of bone. As easy as A, B, C? *Pediatr Radiol*. 2003; 33:153-161.
45. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. <http://omim.org/entry/114000?search=caffey&highlight=caffey>
46. Paine K., Dickenson A. Worth syndrome as a diagnosis for mandibular osteosclerosis. *Dentomaxillofacial Radiol*. 2011; 40:531-533.
47. Panda A., Gamanagatti Sh., Gupta A.K. Skeletal dysplasias: a radiographic approach and review of common non-lethal skeletal dysplasias. *World J Radiol*. 2014; 6:808-825.
48. Perdu B., de Freitas F., Frints S.G.M., Schouten M., Schrandt-Stumpel C., Barbosa M., Pinto-Basto J., Reis-Lima M., de Vernejoul M.-C., Becker K., Freckmann M.-L., Keymolen, K., Haan E., Savarirayan R., Koenig, R., Zabel, B., Vanhoenacker F.M., Van Hul W. Osteopathia striata with cranial sclerosis owing to WTX gene defect. *J Bone Miner Res*. 2010; 1:82-90.
49. Ramaiah K., George G., Padiyath S., Sethuraman R., Cherian B. Pyknodysostosis : report of a rare case with review of literature. *Imaging Science in Dentistry*. 2011; 41:177.
50. Rohit S., Praven R.B., Sreedivi B., Sandeep P. Osteomyelitis in pycnodysostosis – report of 2 clinical cases. *J Clin Diagn Res*. 2015; 9:15-17.

51. Sanjay S.C., Murthi K., Shukla A.K., Krishnappa N. Case report – pycnodysostosis. *J Clin Diagn Research*. 2015; 9:9-10.
52. Seeger L.L., Hewel K.C., Yao L., Gold R.H., Mirra J.M., Chandnani V.P., Eckardt J.J. Ribbing disease (multiple diaphyseal sclerosis): imaging and differential diagnosis. *Am J Roentgenol*. 1996; 167:689-694.
53. Sefidbakht S., Ashouri-Taziant Y., Hoseini S., Ansari M., Ahmadloo N., Mosalaei A., Omidvari S., Nasrolahi H., Mohammadianpanah M. Osteopoikilosis: a sign mimicking skeletal metastasis in a cancer patient. *Middle East J Cancer*. 2011; 2:37-41.
54. Sert A., Atabek M.E., Pirgon O. Delayed open anterior fontanelle in a 10-year boy: pycnodysostosis. *Turkije Cocuk Hastahkari Dergisi*. 2007; 1:33-37.
55. Siddiqui H.Q., Zabid M., Ahmed S., Siddiqui Y.S. Osteopoikilosis, clinical presentation. *Saudi Med J*. 2011; 32:534-535.
56. Sim E. Osteopoikilosis and fracture Healing. *Unfall Chirurgie*. 1989; 15:303-305.
57. Sit C., Agrawal K., Fogelman I., Gnanasegaran G. Osteopetrosis: radiological & radionuclide imaging. *Indian J Nucl Med*. 2015; 30:55-58.
58. Sobacchi C., Schulz A., Coxon F.P., Villa A., Helfrich M.H. Osteopetrosis: genetics, treatment and new insights into osteoclast function. *Nat Rev Endocrinol*. 2013; 9:522-536.
59. Spieth M.E., Greenspan A., Forrester D.M., Ansari A.N., Kimura R.L., Siegel M.E. Radionuclide imaging in form fruste of melorheostosis. *Clin Nucl Med*. 1994; 19:512-515.
60. Stark Z., Savarirayan R. Osteopetrosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009; 4:5.
61. Subbarao K. Skeletal dysplasia (Sclerosing dysplasias – part 1). *Nepales J Radiol*. 2013; 3:2-10.
62. Tachdjian M.O. Pediatric Orthopedics. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1990. 843p.
63. Tolar J., Teitelbaum S.L., Orchard P.J. Osteopetrosis. *N Eng J Med*. 2004; 351:2839-2849.
64. Van Lierop A.H., Hamdy N.A., Van Egmond M.E., Bakker E., Dikkers F.G., Papapoulos S.E. Van Buchem disease: clinical, biochemical, and densitometric features of patients and disease carriers. *J Bone Miner Res*. 2013; 4:848-854.
65. Vanhoenacker F.M., De Beuckeleer L.H., Van Hul W., Balemans W., Tan G.J., Hill S.C., De Schepper A.M. Sclerosing bone dysplasias: genetic and radioclinical features. *Eur Radiol*. 2000; 10:1423-1433.
66. Viot G., Lacombe D., David A., Mathieu M., de Broca A., Faivre L., Gigarel N., Munnich A., Lyonnet S., Le Merrer M., Cormier-Daire V. Osteopathia striata cranial sclerosis: non-random X-inactivation suggestive of X-linked dominant inheritance. *Am J Med Genet*. 2002; 107:1-4.
67. Warman M.L., Cormier-Daire V., Hall C., Krakow D., Lachman R., LeMerrer M., Mortier G., Mundlos S., Nishimura G., Rimoin D.L., Robertson S., Savarirayan R., Sillence D., Spranger J., Unger S., Zabel B., Superti-Furga A. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet A*. 2011; 155:943-968.
68. Whyte M.P., Wenkert D., McAlister W.H., Novack D.V., Nenniger A.R., Zhang X., Huskey M., Mumm S. Dysosteosclerosis presents as an «osteoclast-poor» form of osteopetrosis: comprehensive investigation of a 3-year old girl and literature review. *J Bone Mineral Res*. 2010; 25:2527-2539.
69. Zhang C., Dai W., Yang Y., Tang Q., Yao Z. Melorheostosis and review of the literature in China. *Intractable and rare diseases research*. 2013; 2:51-54.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Петрушин Александр Леонидович – канд. мед. наук врач-хирург, ГБУЗ Архангельской области «Карпогорская центральная районная больница»

Тосова Наталья Николаевна – врач-рентгенолог, ГБУЗ Архангельской области «Областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова»

Нехорошкова Татьяна Васильевна – врач-рентгенолог, ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич»

SCLEROTIC OSTEODYSPLASIAS (review)

A.L. Petrushin¹, N.N. Tyusova², T.V. Nekhoroshkova³

¹ Karpogory Central District Hospital,
ul. Lenina, 47, s. Karpogory, Arkhangel'skaya obl., Russia, 164600

² Vyzhletsov Regional Children's Clinical Hospital,
pr. Obvodnyy kanal, 7, Arkhangel'sk, Russia, 163002

³ Volosevich City Clinical Hospital,
nab. Severmoy Dviny, 124, Arkhangel'sk, Russia, 163001

Abstract

Sclerotic osteodysplasias represent a group of relatively rare diseases; a common feature of them is the diffuse or local bone sclerosis. The reasons for their development are congenital abnormalities of endochondral and intramembranous bone formation either the hereditary nature or arising from spontaneous mutations. The main diagnostic problems arise when the differential diagnostic sclerotic dysplasias from various symptomatic osteopathies entailing bone sclerosis is needed.

The aim of this research is the information about the group of rare congenital disorders characterized by diffuse and local osteosclerosis, and analysis of the literature on the diagnosis and differential diagnosis from other diseases and states, accompanied by compaction of bone tissue.

A search of publications in English and Russian in electronic databases PubMed, PubMed Central, Google Scholar and eLIBRARY is performed. Key word: sclerotic osteodysplasias, hyperostosis, osteopetrosis, osteopoikilosis, pyknodysostosis, melorheostosis, osteopathia striata, progressive diaphyseal dysplasia, diaphyseal sclerosis, enostosis and their Russian analogs for the period from 1953 to 2015.

This clinical and radiological signs of osteopetrosis, osteopathia striata, osteopoikilosis, enostosis, pyknodysostosis, progressive diaphyseal dysplasia, generalized hyperostosis cortical generalisata, melorheostosis and other forms of sclerotic osteodysplasias are presented. The main attention is paid to clinical and radiological diagnosis and differential diagnosis from osteoblastic metastases, primary benign and malignant bone tumors, chronic osteomyelitis and other diseases accompanied by local or diffuse osteosclerosis.

Key words: osteodysplasias, sclerotic osteodysplasias, osteosclerosis, osteopetrosis, osteopoikilosis, enostosis.

References

- Belozertseva LV, Shchadneva SI, Katkova MI, Skatova OV, Parkhomenko YuV, Kaliagin AN. [Osteopetrosis (marble disease)]. *Sovremennaya revmatologiya* [Modern rheumatology]. 2014; (1):23-26. [in Rus.]
- Iliushenkova VV, Lazarikhina LV. [Osteopoikilosis: a case from practice]. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal* [Pacific medical journal]. 2007; (3):82-83. [in Rus.]
- Mirzoev ES. [Two cases of bone extremities affections by melorheostosis (Leri-Joanny disease)]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2008; (1):54-55. [in Rus.]
- Romanova TA, Podsvirova EV, Sysoeva NYa, Rubtsova LV, Rudneva EI, Voskovskaia YuV. [A case of osteopetrosis in 1 year 7 month child]. *Nauchnye vedomosti. Meditsina. Farmatsiya* [Scientific statements. Medicine. Pharmacy]. 2011; (16, 15):274-280. [in Rus.]
- Salikhov IG, Bombina LK, Lapshina SA, Mukhina RG, Chembarisov II, Gaibarian AA. [Rheumatological manifestations of osteopoikilosis. The current state of the problem]. *Prakticheskaya meditsina* [Practical medicine]. 2008; (1):33-35. [in Rus.]
- Sakharovskaya EL, Stepensky PY, Reingold LI, Dubrovin MM, Ignatova DA, Shcherbina AYU, Reznik IB. [Clinical manifestations of the infantile (malignant) form of osteoporosis]. *Onkogematologiya* [Oncohematology]. 2010; (4):28-32. [in Rus.]
- Sakharovskaya EL, Reznik IB, Dubrovin MM, Pavlova GP, Shcherbina AYU. X-ray picture of malignant osteopetrosis in the early and late stages of the disease. *Onkogematologiya* [Oncohematology]. 2012; (4):43-47. [in Rus.]
- Al-Tamimi YZ, Tyagi AK, Chumas PD, Crimmins DW. Patients with autosomal-recessive osteopetrosis presenting with hydrocephalus and hindbrain posterior fossa crowding. *J Neurosurg Pediatrics*. 2008; 1:103-106.
- Alves N, Cantin M. Clinical and radiographic maxillofacial features of pycnodysostosis. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 3:492-496.
- Amalnath SD, Vivekanandan M. Sclerostosis (Truswell-Hansen disease). *Indian J Hum Genet*. 2013; 2:270-272.
- Bansal R, Pathak AC, Sheth B, Patil AK. Traumatic fracture in a patient of osteopoikilosis with review of literature. *J Orthop Case Report*. 2013; 2:16-20.
- Bartsocas CS. Pycnodysostosis: Toulouse-Lautrec's and Aesop's disease? *Hormones* (Athens). 2002; 1:260-262.
- Beighton P. Pyle disease (metaphyseal dysplasia). *J Med Gen*. 1987; 24:321-324.
- Beighton P, Horan F, Hamersma H. A review of the osteopetroses. *Postgrad Med J*. 1977; 53:507-515.

 **Cite as:** Petrushin AL, Tyusova N N, Nekhoroshkova TV. [Sclerotic osteodysplasias (literature review)]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2016; (1): 136-150. [in Russian]

 Petrushin Alexander L. Ul. Lenina, 47, s. Karpogory, Arkhangel'skaya obl., Russia, 164600; e-mail: petrushin.59@mail.ru

 Received: 11.01.2016; Accepted for publication: 01.02.2016

15. Benichou OD, Laredo JD, De Vernejoul M.C. Type II autosomal dominant osteopetrosis (Albers-Schonberg disease): clinical and radiological manifestations in 42 patients. *Bone*. 2000;1:87-93.
16. Benly IT, Akalin S, Boysan E, Mumcu EF, Kis M, Turkoglu D. Epidemiological, clinical and radiological aspects of osteopoikilosis. *J Bone Joint Surg Br*. 1992; 74:504-506.
17. Bollerslev J, Andersen PE. Jr. Radiological, biochemical and hereditary evidence of two types of autosomal dominant osteopetrosis. *Bone*. 1988; 9:7-13.
18. Byanima RK, Nabawesi JB. Camurati-Engelmann disease: a case report. *Afr Health Sci*. 2002; 3:118-120.
19. Chanchairujira K, Chung CB, Lai YM, Haghghi P, Resnick D. Intramedullary osteosclerosis: imaging features in nine patients. *Radiology*. 2001; 220:225-230.
20. Chigira M, Kato K, Mashio K, Shinozaki N. Symmetry of bone lesion in osteopoikilosis. Report of 4 cases. *Acta Orthop Scand*. 1991; 62:495-496.
21. De Vernejoul MC. Sclerosing bone disorders. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008; 22:71-83.
22. Di Primio G. Benign spotted bones: a diagnostic dilemma. *Canadian Med Association J*. 2011; 183:456-459.
23. Dissing I, Zafirovski G. Para-articular ossifications associated with melorheostosis Léri. *Acta Orthop Scand*. 1979; 50:717-719.
24. Dozier TS, Duncan IM, Klein AJ, Lambert PR, Key LL Jr. Otolitic manifestations of malignant osteopetrosis. *Otol Neurotol*. 2005; 26:762-766.
25. Elcioglu NH, Vellodi A, Hall CM. Dysosteosclerosis: a report of three new cases and evolution of the radiological findings. *J Med Genet*. 2002; 39:603-607.
26. Essabar L, Meskini T, Ettair S, Erreimi N, Mouane N. Malignant infantile osteopetrosis: case report with review of literature. *Pan Afr Med J*. 2014; 17:63.
27. Faden MA, Krakow D, Ezgu F, Rimoin DL, Lachman RS. The Erlenmeyer flask bone deformity in the skeletal dysplasias. *Am J Med Genet*. 2009; 149A:1334-1345.
28. Greenspan A. Sclerosing bone dysplasias – a target-site approach. *Skeletal Radiol*. 199; 20:561-583.
29. Hurt RL. Osteopathia striata – Voorhoeve's disease: report of a case presenting features of osteopathia striata and osteopetrosis. *J Bone Joint Surg Br*. 1953; 35:89-96.
30. Ihde LL, Forrester DM, Gottsegen CJ, Masih S, Patel DB, Vachon LA, White EA, Maychuk GR. Sclerosing bone dysplasias: review and differentiation from other causes of osteosclerosis. *RadioGraphics*. 2011; 31:1865-1883.
31. Jacobs P. Van Buchem disease. *Postgrad Med J*. 1977; 53:497-505.
32. Janssens K, Gershoni-Baruch R, Van Hul E, Brik R, Guanabens N, Migone N, Verbrugge LA, Ralston SH, Bonduelle M, Van Maldergem L, Vanhoenacker F, Van Hul W. Localisation of the gene causing diaphyseal dysplasia Camurati-Engelmann to chromosome 19q13. *J Med Genet*. 2000; 37:245-249.
33. Jones CM, Rennie JS, Blinkhorn AS. Pycnodysostosis. A review of reported dental abnormalities and a report of the dental findings in two cases. *Br Dent J*. 1988; 164:218-220.
34. Kamak H, Kamak G, Yavuz I. Clinical, radiographic, diagnostic and cephalometric features of pycnodysostosis in comparison with Turkish cephalometric norms: a case report. *Eur J Dent*. 2012; 6:454-456.
35. Kherfani A, Mahjoub H. Melorheostosis: a rare entity: a case report. *Pan Afr Med J*. 2014; 18:251.
36. Kutty N, Thomas D, George L, John TB. Caffey disease or infantile cortical hyperostosis: a case report. *Oman Med J*. 2010; 25:134-136.
37. Lazar CM, Braunstein EM, Econs MJ. Osteopathia striata with cranial sclerosis. *J Bone Miner Res*. 1999; 1:152-153.
38. Loria-Cortes R, Quesada-Calvo E, Cordero-Chaverri C. Osteopetrosis in children: a report of 26 cases. *J Pediatr*. 1977; 9:43-47.
39. Makita Y, Nishimura G, Ikegawa S, Ishii T, Ito Y, Okuno A. Intrafamilial phenotypic variability in Engelmann disease (ED): are ED and Ribbing disease the same entity? *Am J Med Genet*. 2000; 2:153-156.
40. Meena S, Saini P, Chowdhary B. Multiple spots on bone: diagnostic challenge or spot diagnosis? *The Netherlands Med*. 2013; 71:372-373.
41. Mukkada J, Franklin T, Rajeswaran R, Joseph S. Ribbing Disease. *Ind J Radiol Imaging*. 2010; 20:47-49.
42. Mumm S, Wenkert D, Zhang X, McAlister WH, Mier RJ, Whyte MP. Deactivating germline mutations in LEMD3 cause osteopoikilosis and Buschke-Ollendorff syndrome, but not sporadic melorheostosis. *J Bone Miner Res*. 2007; 22:243-250.
43. Odhiambo A, Moshy J, Otieno W. Pycnodysostosis; early and delayed clinical manifestation. *Professional Med J*. 2011; 18:331-335.
44. Offiah AC, Hall CM. Radiological diagnosis of the constitutional disorders of bone. As easy as A, B, C? *Pediatr Radiol*. 2003; 33:153-161.
45. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. <http://omim.org/entry/114000?search=caffey&highlight=caffey>
46. Paine K, Dickenson A. Worth syndrome as a diagnosis for mandibular osteosclerosis. *Dentomaxillofacial Radiol*. 2011; 40:531-533.
47. Panda A, Gamanagatti Sh, Gupta AK. Skeletal dysplasias: a radiographic approach and review of common non-lethal skeletal dysplasias. *World J Radiol*. 2014; 6:808-825.
48. Perdu B, de Freitas F, Frints, SGM, Schouten M, Schrandt-Stumpel C, Barbosa M, Pinto-Basto J, Reis-Lima M, de Vernejoul M-C, Becker K, Freckmann M-L, Keymolen K, Haan E, Savarirayan R, Koenig, R, Zabel B, Vanhoenacker FM, Van Hul W. Osteopathia striata with cranial sclerosis owing to WTX gene defect. *J Bone Miner Res*. 2010; 1:82-90.
49. Ramaiah K, George G, Padiyath S, Sethuraman R, Cherian B. Pycnodysostosis: report of a rare case with review of literature. *Imaging Science in Dentistry*. 2011; 41:177.
50. Rohit S, Praven RB, Sreedivi B, Sandeep P. Osteomyelitis in pycnodysostosis – report of 2 clinical cases. *J Clin Diagn Res*. 2015; 9:15-17.
51. Sanjay SC, Murthi K, Shukla AK, Krishnappa N. Case report – pycnodysostosis. *J Clin Diagn Research*. 2015; 9:9-10.
52. Seeger LL, Hewel KC, Yao L, Gold RH, Mirra JM, Chandnani VP, Eckardt JJ. Ribbing disease (multiple diaphyseal sclerosis): imaging and differential diagnosis. *Am J Roentgenol*. 1996; 167:689-694.
53. Sefidbakht S, Ashouri-Taziant Y, Hoseini S, Ansari M, Ahmadloo N, Mosalaei A, Omidvari S, Nasrolahi H, Mohammadianpanah M. Osteopathia striata: a sign mimicking skeletal metastasis in a cancer patient. *Middle East J Cancer*. 2011; 2:37-41.
54. Sert A, Atabek ME, Pirgon O. Delayed open anterior fontanelle in a 10-year boy: pycnodysostosis. *Turkic Cocuk Hastahkari Dergisi*. 2007; 1:33-37.
55. Siddiqui HQ, Zabid M, Ahmed S, Siddiqui YS. Osteopoikilosis, clinical presentation. *Saudi Med J*. 2011; 32:534-535.
56. Sim E. Osteopoikilosis and fracture Healing. *Unfall Chirurgie*. 1989; 15:303-305.

57. Sit C, Agrawal K, Fogelman I, Gnanasegaran G. Osteopetrosis: radiological & radionuclide imaging. *Indian J Nucl Med.* 2015; 30:55-58.
58. Sobacchi C, Schulz A, Coxon FP, Villa A, Helfrich MH. Osteopetrosis: genetics, treatment and new insights into osteoclast function. *Nat Rev Endocrinol.* 2013; 9:522-536.
59. Spieth ME, Greenspan A, Forrester DM, Ansari AN, Kimura RL, Siegel ME. Radionuclide imaging in form fruste of melorheostosis. *Clin Nucl Med.* 1994; 19:512-515.
60. Stark Z, Savarirayan R. Osteopetrosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2009; 4:5.
61. Subbarao K. Skeletal dysplasia (Sclerosing dysplasias – part 1). *Nepales J Radiol.* 2013; 3:2-10.
62. Tachdjian MO. Pediatric Orthopedics. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1990. 843p.
63. Tolar J, Teitelbaum SL, Orchard PJ. Osteopetrosis. *N Eng J Med.* 2004; 351:2839-2849.
64. Van Lierop AH, Hamdy NA, Van Egmond ME, Bakker E, Dijkers FG, Papapoulos SE. Van Buchem disease: clinical, biochemical, and densitometric features of patients and disease carriers. *J Bone Miner Res.* 2013; 4:848-854.
65. Vanhoenacker FM, De Beuckeleer LH, Van Hul W, Balemans W, Tan GJ, Hill SC, De Schepper AM. Sclerosing bone dysplasias: genetic and radioclinical features. *Eur Radiol.* 2000; 10:1423-1433.
66. Viot G, Lacombe D, David A, Mathieu M, de Broca A, Faivre L, Gigarel N, Munnich A, Lyonnet S, Le Merrer M, Cormier-Daire V. Osteopathia striata cranial sclerosis: non-random X-inactivation suggestive of X-linked dominant inheritance. *Am J Med Genet.* 2002; 107:1-4.
67. Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Lachman R, LeMerrer M, Mortier G., Mundlos S, Nishimura G, Rimoin DL, Robertson S, Savarirayan R, Sillence D, Spranger J, Unger S, Zabel B, Superti-Furga A. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet A.* 2011; 155:943-968.
68. Whyte MP, Wenkert D, McAlister WH, Novack DV, Nenninger AR, Zhang X, Huskey M, Mumm S. Dysosteosclerosis presents as an «osteoclast-poor» form of osteopetrosis: comprehensive investigation of a 3-year old girl and literature review. *J Bone Mineral Res.* 2010; 25:2527-2539.
69. Zhang C, Dai W, Yang Y, Tang Q, Yao Z. Melorheostosis and review of the literature in China. *Intractable and rare diseases research.* 2013; 2:51-54.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Petrushin Alexander L. – surgeon, Arkhangelsk region “Karpogory Central District Hospital”

Tyusova Natalya N. – radiologist, Arkhangelsk region “Vyzhletsov Regional Children’s Clinical Hospital”

Nekhoroshkova Tatiana V. – radiologist, Arkhangelsk region “Volozevich City Clinical Hospital”