



УДК 616-056.7+579.258+616.714.1-004-007.17+577.21

ПОЛОСАТАЯ ОСТЕОПАТИЯ С КРАНИАЛЬНЫМ СКЛЕРОЗОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© Алексей Иванович Тащилкин, Юлия Викторовна Тащилкина,
Екатерина Владимировна Гайдар, Александр Владимирович Поздняков,
Михаил Михайлович Костик, Ольга Федоровна Позднякова, Дамир Асиятович Малеков,
Тимофей Александрович Александров

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация: Алексей Иванович Тащилкин — врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики и функциональных методов исследования. E-mail: radiologyster@gmail.com ORCID ID: 0000-0001-5020-7075

Для цитирования: Тащилкин А.И., Тащилкина Ю.В., Гайдар Е.В., Поздняков А.В., Костик М.М., Позднякова О.Ф., Малеков Д.А., Александров Т.А. Полосатая остеопатия с краниальным склерозом (обзор литературы) // Визуализация в медицине. 2023. Т. 5. № 1. С. 33–44.

Поступила: 12.01.2023

Одобрена: 09.02.2023

Принята к печати: 17.03.2023

Резюме. Полосатая остеопатия с краниальным склерозом (ПО-КС), также известная как *Osteopathia striata with cranial sclerosis*, является чрезвычайно редким генетическим заболеванием, наследуемым по принципу Х-сцепленности. Оно было впервые описано Voorhoeve и Fairbank и характеризуется специфической рентгеноконтрастной вертикальной исчерченностью метафизов длинных костей и подвздошной кости. ПО-КС представляет собой сложное заболевание, которое чаще всего влияет на женщин и проявляется в раннем детстве. Однако из-за своей редкости и гетерогенности клинической презентации точная диагностика ПО-КС может быть сложной. В этом контексте лучевая диагностика играет решающую роль в раннем выявлении, оценке тяжести и мониторинге прогрессии заболевания.

Ключевые слова: лучевая диагностика; дисплазии костей; склероз черепа.

OSTEOPATHIA STRIATA WITH CRANIAL SCLEROSIS (LITERATURE REVIEW)

© Aleksey I. Tashchilkin, Julija V. Tashchilkina, Ekaterina V. Gajdar, Alexander V. Pozdnyakov,
Mihail M. Kostik, Olga F. Pozdnyakova, Damir A. Malekov, Timofej A. Aleksandrov

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information: Aleksey I. Tashchilkin — Radiologist of the Department of Diagnostics Radiology and Functional Research Methods. E-mail: radiologyster@gmail.com ORCID ID: 0000-0001-5020-7075

For citation: Tashchilkin AI, Tashchilkina JuV, Gajdar EV, Pozdnyakov AV, Kostik MM, Pozdnyakova OF, Malekov DA, Aleksandrov TA. *Osteopathia striata with cranial sclerosis* (literature review). Visualization in medicine (St. Petersburg). 2023; 5(1): 33-44.

Received: 12.01.2023

Revised: 09.02.2023

Accepted: 17.03.2023

Abstract. *Osteopathia striata with cranial sclerosis* (OSCS) is an extremely rare genetic disorder inherited in an X-linked dominant manner. It was first described by Voorhoeve and Fairbank and is characterized by the characteristic radiographic vertical striation of the metaphyses of long bones and the pelvis. OSCS is a complex condition that predominantly affects females and manifests in early childhood. However, due to its rarity and heterogeneous clinical presentation, accurate diagnosis of OSCS can be challenging. In this context, radiological imaging plays a crucial role in early detection, assessing severity, and monitoring disease progression.

Key words: radiology; bone dysplasia; cranial sclerosis.

Существует большое разнообразие наследственных и ненаследственных дисплазий костей, многие из которых имеют уникальные рентгенологические признаки [2, 5]. Наследственные костные дисплазии включают остеопойкилоз, полосатую остеопатию, остеопетроз, прогрессирующую диафизарную дисплазию, наследственный рассеянный диафизарный склероз и пикнодизостоз. К ненаследственным дисплазиям относятся мелореостоз, интрамедуллярный остеосклероз и перекрывающиеся синдромы. Хотя многие из этих дисплазий встречаются редко, рентгенологи должны быть знакомы с их генетическими, клиническими и визуализирующими данными, чтобы можно было отличить костный склероз от приобретенных причин.

В данной статье мы представляем обзор редкого наследственного заболевания — полосатой остеопатии с краниальным склерозом черепа с акцентом на патогенез, клинические и рентгенологические признаки.

Полосатая остеопатия с краниальным склерозом (ПО-КС), или синдром Хорана–Бейтона, является костной дисплазией с X-сцепленным доминантным наследованием, вызванной гетерозиготными мутациями в гене *AMER1* (также известном как *WTX* или *FAM123B*) [22]. Впервые он был описан Voorhoeve в 1924 году и может возникать изолированно или как часть синдрома. Его связь со склерозом черепа впервые была описана Hurl в 1953 году [15, 42].

ПО-КС является крайне редким наследственным заболеванием. Данные о распространенности ПО-КС в популяции отсутствуют, и известно только о небольшом числе документированных случаев по всему миру [44]. Оценить точную частоту встречаемости ПО-КС довольно сложно из-за его редкости и вероятности недиагностированных случаев.

Клиническая презентация ПО-КС включает характерные фенотипические признаки, такие как макроцефалия, головные боли, паралич лицевого нерва, кондуктивная тугоухость, гипертелоризм, деформации лицевых костей и сосцевидного отростка [39]. Дополнительные особенности могут включать катаракту, деформацию грудины, раздвоение позвоночника и умственную отсталость.

Заболевание описано в различных этнических группах, но точная предрасположенность к нему у определенных народов или регионов не установлена.

Одним из основных признаков ПО-КС является вертикальная исчерченность метафизов длинных костей и подвздошной кости. Эти полосы проявляются в виде параллельных горизонтальных линий, расположенных вдоль метафизов костей [28].

У женщин наблюдаются склеротические исчерченности длинных костей, склероз и черепно-

лицевой дисморфизм [18, 32]. У мужчин имеется выраженный скелетный склероз, у них нет исчерченности, но они демонстрируют более тяжелый фенотип, обычно связанный с грубыми структурными пороками развития, дефектами формирования паттерна и значительной пре- и постнатальной летальностью [31]. Более серьезный вариант с высокой летальностью отличается наличием фокальной дермальной гипоплазии с дефектами костей конечностей у мужчин с мутацией *WTX* и передачей X-сцепленного рецессивного признака.

Ген, вызывающий заболевание ПО-КС, был идентифицирован как ген *WTX* (Wilms tumor gene on the X chromosome) [33]. *WTX* является ингибитором передачи сигналов *WNT*, которые играют важную роль в развитии и росте организма. Ген *WTX* кодирует белок, состоящий из 1135 аминокислот. Он содержит кислотный домен и три APC-связывающих домена (APCBD1-3). На N-конце белка находится активность связывания фосфолипидов [PtdIns(4,5)P₂]. На C-конце белка находится β-катенин-связывающий домен Gly.

WTX имеет две формы сплайсинга: *WTX S1* и более короткий *WTX S2*. Форма *WTX S1* сохраняет способность связывать β-катенин и локализуется на плазматической мембране, что является важным для подавления передачи сигналов *WNT* [24, 45]. В то же время форма *WTX S2* не обладает такой локализацией и не защищает от развития болезни. Это указывает на то, что активность *WTX S1* на плазматической мембране является критической для регуляции сигналов *WNT*.

WTX-протеин регулирует путь Wnt/β-катенина, который играет важную роль в регуляции клеточного роста, пролиферации и дифференциации. В нормальных условиях *WTX* взаимодействует с фосфопротеином Dishevelled (Dvl), блокируя его активацию и подавляя сигнализацию пути Wnt/β-катенина. Это приводит к снижению активации β-катенина и уменьшению его транслокации в ядро, где он выполняет свои функции в транскрипционной активации [27, 35].

Мутации в гене *WTX* могут приводить к функциональной потере *WTX*-протеина или его измененной активности. Это может нарушить нормальную регуляцию пути Wnt/β-катенина, что может приводить к различным патологическим изменениям в разных тканях. В нормальных условиях *WTX*-белок связывается с β-катенином и помогает подавлять активацию пути Wnt/β-катенина [14]. Однако в присутствии мутаций в гене *WTX*, функция репрессора *WTX*-белка нарушается, что приводит к неправильной активации сигнального пути Wnt/β-катенина.

Активация сигнального пути Wnt/ β -катенина вызывает изменения в экспрессии генов, связанных с ростом и дифференциацией клеток, а также с уровнем апоптоза и пролиферации. Эти молекулярные изменения влияют на развитие костной ткани и могут приводить к типичным фенотипическим особенностям ПО-КС, таким как полосатая исчерченность кости и костный склероз.

Связь между мутациями в гене *WTH* и ПО-КС была установлена в 2000 году. Было обнаружено, что у большинства пациентов с ПО-КС имеются генетические дефекты в гене *WTH*. Эти мутации могут быть либо наследственными, передаваемыми по X-хромосоме, либо возникающими спонтанно в раннем эмбриональном периоде.

Исследования на моделях мышей показали, что *WTH*-белок выражается в эмбриональных стволовых клетках, нейронных клетках, остеобластах и других клетках, связанных с развитием и регенерацией тканей. Это указывает на важность *WTH*-белка в нормальном развитии и функции этих клеток.

Изучение эффектов мутаций в гене *WTH* на генную экспрессию и эпигенетические механизмы также является важным аспектом исследования ПО-КС. Мутации в гене *WTH* могут приводить к изменению экспрессии генов, связанных с ростом, дифференциацией и апоптозом клеток. Они также могут влиять на эпигенетические механизмы, такие как метилирование ДНК и модификации гистонов, которые регулируют доступность генов для транскрипции.

Работа, опубликованная в журнале «Bone» в 2017 году, провела исследование на мышинной модели с мутацией *WTH*, чтобы изучить эффекты мутации на костную ткань и выяснить связь с характерными признаками ПО-КС.

Исследователи создали мышиную модель, в которой ген *WTH* был удален или мутировал, чтобы имитировать мутации, наблюдаемые у пациентов с ПО-КС. Затем они провели анализ костной ткани у этих мышей, чтобы оценить структурные и функциональные изменения.

В результате исследования было обнаружено, что мыши с мутацией *WTH* имели увеличенную плотность кости и костный склероз. Это было подтверждено с помощью различных методов, включая рентгеновскую микрофотографию, морфометрический анализ и биохимические исследования костной ткани. Увеличенная плотность кости и костный склероз соответствуют характерным признакам ПО-КС у людей [30].

Дополнительно исследователи обнаружили, что мыши с мутацией *WTH* имели нарушения в актив-

ности остеобластов — клеток, отвечающих за синтез и ремоделирование костной ткани. Это было связано с увеличенной продукцией костной матрицы, что способствовало увеличению плотности кости и формированию костного склероза.

Дополнительные исследования выявили, что мутации в гене *WTH* также могут влиять на другие молекулярные механизмы, такие как сигнальные пути BMP/TGF- β и Notch, которые играют роль в развитии и регуляции клеток в организме. Это указывает на более широкий спектр влияния мутаций в гене *WTH* на клеточные и молекулярные процессы.

Кроме того, исследования показали, что *WTH*-белок взаимодействует с другими белками, такими как Л-катенин, и может быть вовлечен в регуляцию клеточной адгезии и связанных с этим процессов. Это предполагает, что мутации в гене *WTH* могут влиять на клеточные взаимодействия и структурные изменения в тканях.

Патогенез ПО-КС включает не только изменения в костной ткани, но также может быть связан с нарушением развития хрящевой ткани. Хрящевая ткань играет важную роль в формировании скелета в процессе эмбриогенеза и роста [16].

Одно из таких исследований, опубликованное в журнале «Developmental Biology» в 2018 году, использовало мышиную модель с мутацией *WTH*, чтобы изучить роль *WTH* в развитии хрящевой ткани. Исследователи обнаружили, что мыши с мутацией *WTH* имели дефекты в развитии хряща носа, ушных раковин и хрящей в других частях тела. Это указывает на то, что *WTH* играет важную роль в нормальном развитии хрящевой ткани.

Другие исследования также подтверждают связь между мутациями в гене *WTH* и нарушениями развития хрящевой ткани. Эти нарушения могут влиять на формирование хрящевых структур в различных частях тела, что может приводить к характерным клиническим признакам ПО-КС, включая деформации носа и ушей. Некоторые исследования показали наличие изменений в развитии хрящевых структур, таких как слуховые косточки и хрящи внутреннего уха, у пациентов с ПО-КС [17]. Это может объяснять наличие слуховых и аудитивных нарушений, которые часто наблюдаются у этих пациентов (рис. 1).

Рентгенография является основным методом для визуализации скелетных изменений при ПО-КС. Она позволяет оценить типичные признаки ПО-КС, включая вертикальную исчерченность трубчатых костей и костный склероз [11, 20, 38].

Компьютерная томография (КТ) также может использоваться для получения более детальных

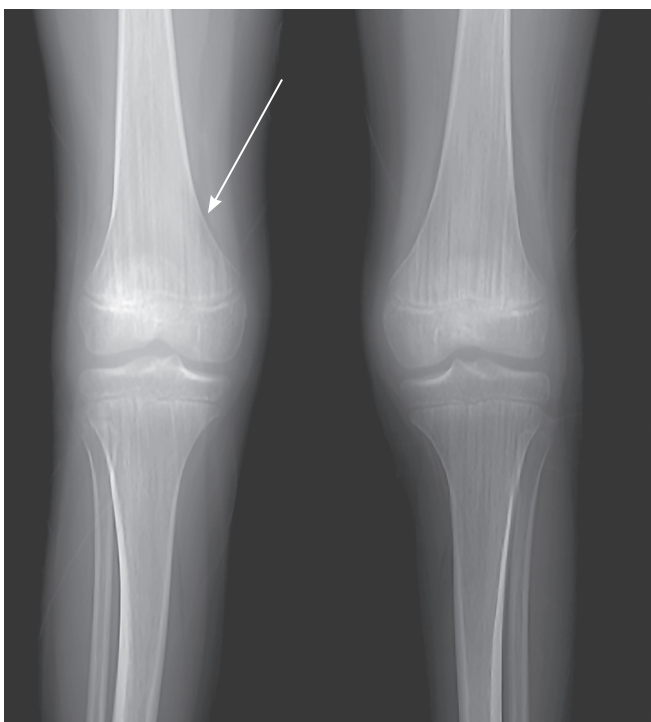


Рис. 1. Девочка, 11 лет. На фронтальной рентгенограмме отмечается вертикальная исчерченность в метафизах костей бедра и голени, видны вертикальные рентгенопрозрачные полосы, идущие вдоль диафиза

изображений костных изменений, особенно в области черепа (рис. 2) [9].

Другой характеристикой ПО-КС является склероз черепа [40]. Он проявляется утолщением и уплотнением костей черепа, особенно в области основания черепа. Это может привести к изменению формы черепа, что может определяться на краниограммах. Склероз может также оказывать влияние на развитие мозга и нервных структур (рис. 3).

Полосатая остеопатия может быть обнаружена уже в раннем детстве и остается видимой на рентгеновских снимках на протяжении всей жизни пациента. Дополнительно полосатая остеопатия может сопровождаться другими скелетными изменениями, такими как эпифизарная дисплазия, сколиоз или кифосколиоз [33].

Кроме рентгенографии для более детальной оценки изменений костной ткани могут использоваться другие лучевые методы, такие как компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). КТ и МРТ позволяют получить более высокое разрешение изображений и детализацию структур костей и тканей, что может быть полезно при оценке тяжести и распространенности заболевания [19].

На КТ-изображениях можно заметить утолщение височных костей, особенно в области основания

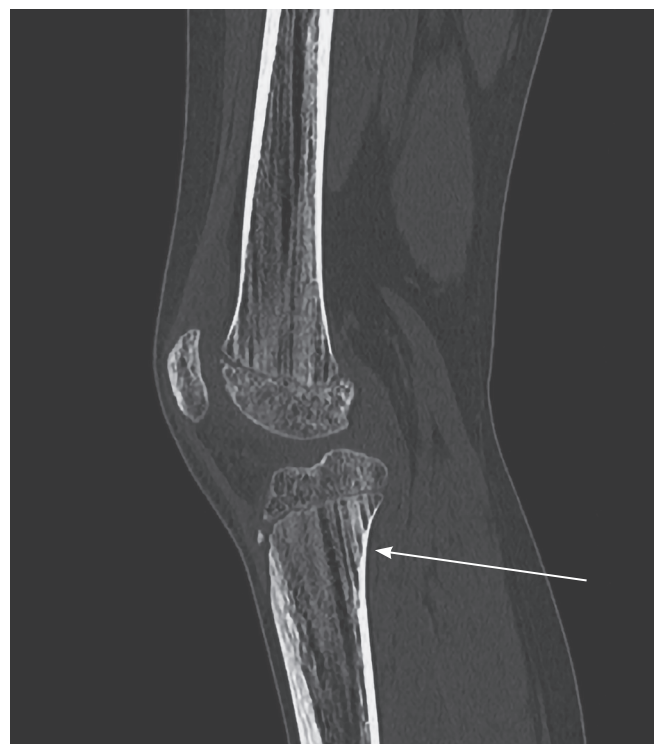


Рис. 2. Девочка, 11 лет. Компьютерная томография в коронарной и сагиттальной плоскостях демонстрирует продольные полосы в метафизах бедренной и большеберцовой костей

череп. Это утолщение может быть результатом плотного склероза и изменений в костной структуре. В результате утолщения височных костей и других скелетных изменений череп может приобретать измененную форму. Это может проявляться в расширении височных костей или в общей деформации черепа. У пациентов с ПО-КС могут быть

выявлены различные аномалии слуховых косточек, включая утолщение или укорочение (рис. 4). Сужение внутреннего слухового прохода — это одна из характерных аномалий, наблюдаемых у пациентов с ПО-КС. Сужение внутреннего слухового прохода может быть визуализировано при МРТ и связано с изменениями в слуховых косточках.

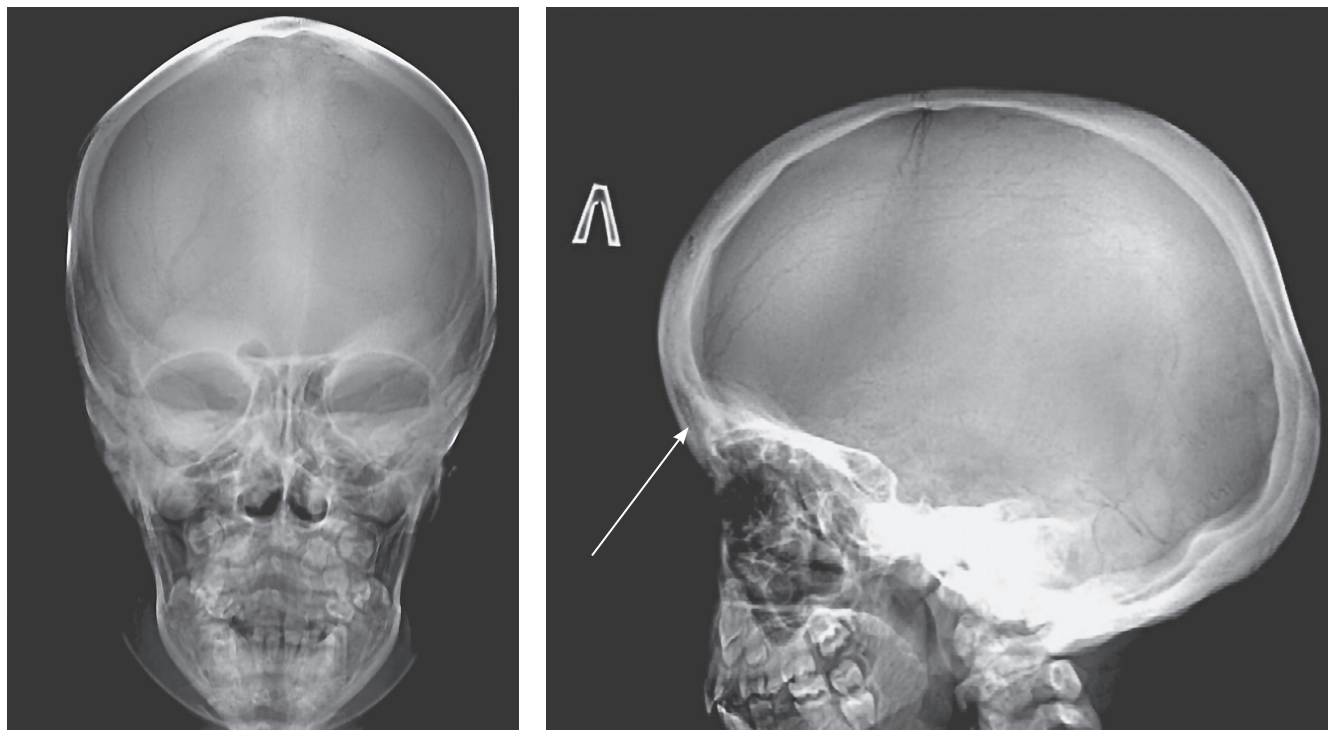


Рис. 3. Девочка, 11 лет. Прямая и боковая краниограммы демонстрируют склероз основания с гиперостозом лобных костей

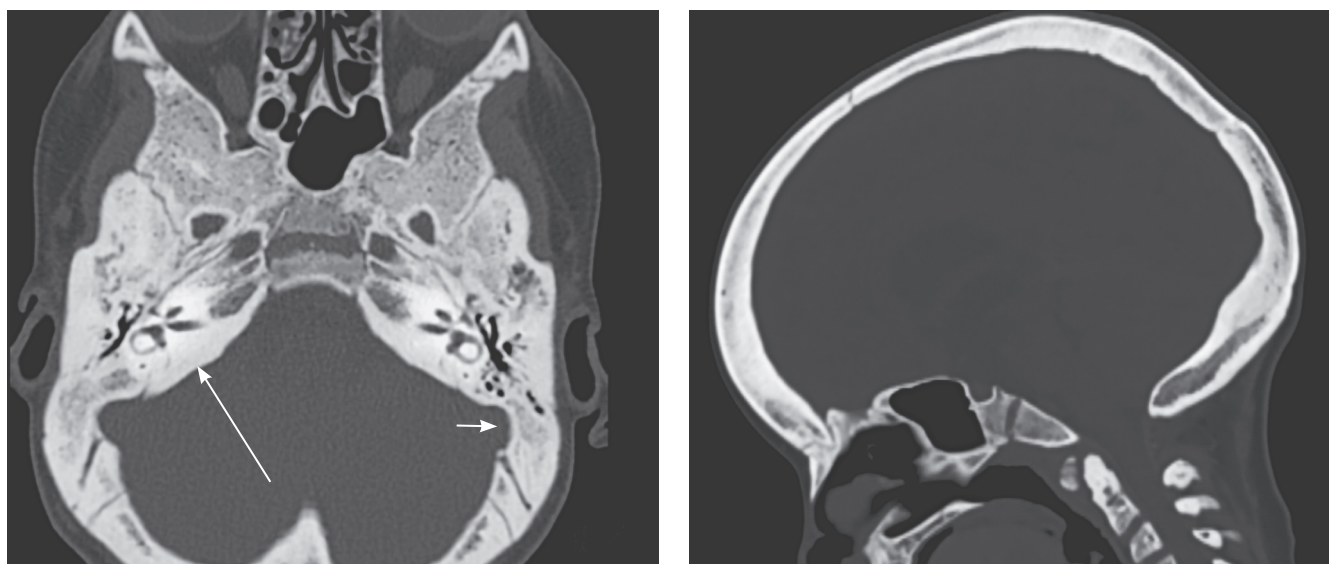


Рис. 4. Девочка, 11 лет. Компьютерная томография. «Костное окно» в аксиальной и сагиттальной плоскостях. Отмечается выраженный склероз

Помимо изменений в височных костях, КТ может показывать деформации в костях лицевого скелета. Это может включать утолщение костей щек, носа, подбородка и других областей (рис. 5) [16].

При выполнении МРТ также можно выявить склеротические изменения позвонков, ребер, височных костей [37].

В целом головной и спинной мозг у пациентов с ПО-КС обычно развивается нормально без выявления значительных аномалий или дефектов (рис. 7).

Аномалии головного мозга, связанные с ПО-КС, обычно не являются характерными и служат дополнительными наблюдениями (рис. 6).

Помимо классической формы *Osteopathia striata with cranial sclerosis* (OSCS), описываются и другие формы этого заболевания [6, 41]. Некоторые из них включают:

- *Osteopathia striata with cranial sclerosis and intellectual disability* (OSCS-ID). Эта форма ПО-КС характеризуется, помимо скелетных изменений и черепного склероза, также наличием интеллектуальной недостаточности. Это может проявляться различными степенями задержки умственного развития, психомоторными нарушениями и другими признаками интеллектуального дефекта.
- *Focal dermal hypoplasia-like phenotype with or without Goltz syndrome* (FDH-like with or without Goltz syndrome). Эта форма ПО-КС проявляется внешними признаками, сходными с фокальной дермальной гипоплазией (FDH) или синдромом

Гольца (Goltz syndrome). Включает в себя изменения на коже, слизистых оболочках, ногтях и других тканях, а также скелетные аномалии и черепной склероз.

- *Mild skeletal dysplasia with or without intellectual disability* (OSCS-MILD). Эта форма характеризуется более мягкими скелетными изменениями, которые могут быть менее выраженными по сравнению с классической формой ПО-КС. Некоторые пациенты также могут иметь интеллектуальные нарушения, но с более легкими проявлениями.

Важно отметить, что классификация и номенклатура различных форм ПО-КС могут быть субъективными и меняться с развитием научных знаний и исследований [4, 8, 13, 23].

При дифференциальной диагностике ПО-КС необходимо учитывать следующие наследственные заболевания скелета и состояния.

Склеростеоз (остеопетроз) — это редкое генетическое заболевание, характеризующееся утолщением и повышенной плотностью костей. При склеростеозе также наблюдаются изменения в структуре костей и черепа, что может создавать сходство с ПО-КС. Одна из форм остеопетроза, известная как аутосомно-рецессивный остеопетроз (ARO), может иметь некоторые клинические и радиологические признаки, которые сходны с ПО-КС. Оба заболевания могут проявляться склерозом костей черепа, плоским лицом и другими изменениями скелета.

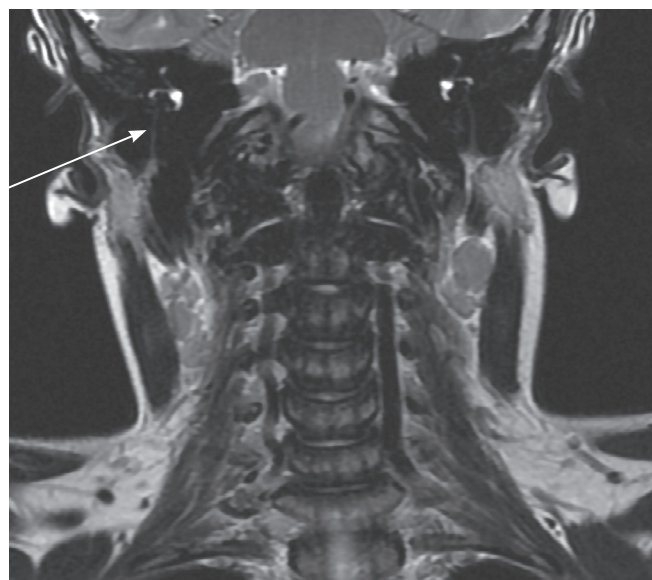
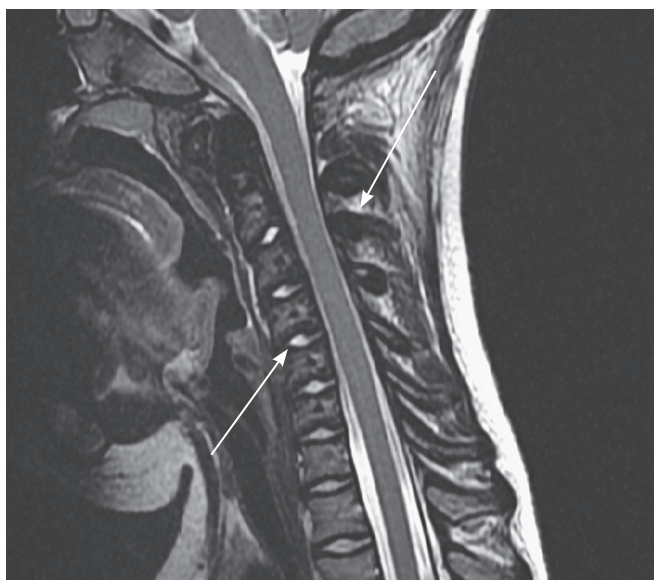


Рис. 5. Девочка, 11 лет. МРТ. Выражен склероз в области височных костей на коронарных изображениях, а также склероз замыкательных пластин позвонков, остистых отростков. Отмечается нарушение статики в виде формирования кифотической деформации позвоночника с сужением позвоночного канала на уровне $C_{II}-C_V$ до 9 мм

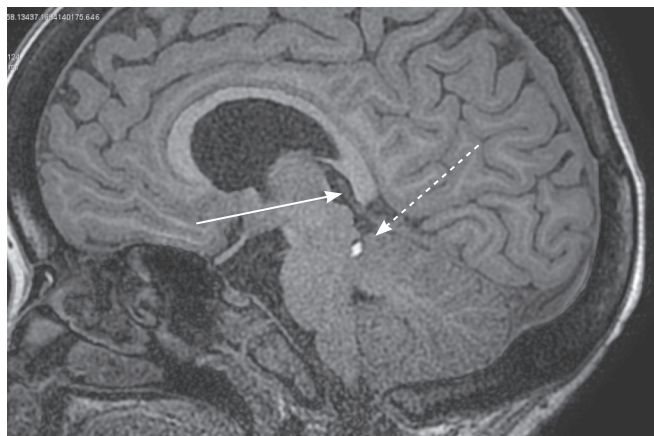


Рис. 6. Девочка, 11 лет. МРТ. На сагиттальных T1-изображениях можно увидеть дисгенезию мозолистого тела в виде отсутствия дифференцировки валика (стрелка). Выявляется также патологическое образование с высоким содержанием жира в области обходной цистерны справа (пунктирная стрелка)



Рис. 7. Девочка, 11 лет. На аксиальной проекции КТ на уровне С₁ позвонка определяется незаращение передней (сплошная стрелка) и задней (пунктирная стрелка) дуг С₁ позвонка, асимметрия диаметров костных каналов позвоночных артерий, D < S (короткая стрелка)

Однако существуют различия между ПО-КС и остеопетрозом, которые могут помочь в дифференциальной диагностике. Например, у пациентов с остеопетрозом обычно наблюдается увеличение плотности всех костей скелета, включая позвоночник, тогда

как у ПО-КС изменения сконцентрированы на метафизах длинных костей и черепа. Кроме того, мутации различных генов могут быть ответственны за возникновение этих двух заболеваний.

Фиброзная дисплазия костей — это хроническое наследственное заболевание, которое приводит к изменениям в структуре костей, включая их утолщение и деформацию. У некоторых пациентов с ПО-КС могут наблюдаться черты, схожие с фиброзной дисплазией костей.

Остеогенез несовершенный типа I и типа II — это наследственные заболевания скелета, характеризующиеся ломкостью костей и изменениями в структуре скелета. У пациентов с ПО-КС могут быть склеротические изменения костей, которые могут вызывать сходство с несовершенным остеогенезом.

При расширенном анализе редких вариантов и сходных заболеваний, связанных с ПО-КС, было выявлено несколько заболеваний, которые могут иметь сходные клинические и генетические характеристики. Важно отметить, что эти заболевания могут иметь отличия в патогенезе, проявлениях и прогнозе.

Фокальная дермалогиперплазия (Голдберга–Шрейера синдром) — этот редкий генетический синдром обусловлен мутациями в гене *PORCN*, который играет важную роль в сигнальном пути WNT. Основными характеристиками Голдберга–Шрейера синдрома являются изменения на коже и гиперплазия гиподермальных структур. Пациенты с этим синдромом могут иметь множество кожных аномалий, включая гиперпигментацию, гипопигментацию, гипертрофию, гемангиомы и фибромы. Интересно то, что у некоторых пациентов с Голдберга–Шрейера синдромом также были обнаружены признаки полосатой исчерченности кости и костного склероза, что подчеркивает связь между этими заболеваниями и ПО-КС [43].

Одно из исследований, опубликованное в журнале «American Journal of Medical Genetics», описывает случай пациента с Голдберга–Шрейера синдромом, у которого также были выявлены признаки полосатой исчерченности кости и костного склероза. Дальнейший генетический анализ выявил мутацию в гене *PORCN*, что подтверждает связь между этим геном и возникновением скелетных изменений, типичных для ПО-КС. Подобные наблюдения говорят о возможной общей патогенетической основе между Голдберга–Шрейера синдромом, ПО-КС и связанными с ними генетическими механизмами. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы полностью разяснить молекулярные и патофизиологические связи между этими состояниями.

К сожалению, подробные исследования, связывающие Голдберга–Шрейера синдром, ПО-КС и мутации в генах *WTH* и *PORCN*, все еще находятся в ранней стадии. Несмотря на это, имеющиеся данные предоставляют некоторое понимание связи между этими заболеваниями.

Синдром Альбрехта — этот редкий генетический синдром характеризуется множественными врожденными аномалиями, включая поражение скелета, костные деформации, аномалии черепа и лица. Этот синдром может проявлять клинические признаки, сходные с ПО-КС, но, в отличие от ПО-КС, обычно не связан с мутациями в гене *WTH*.

Важно отметить, что хотя синдром Альбрехта может иметь сходные клинические признаки с ПО-КС, их генетические основы различны. ПО-КС обусловлен генетическими мутациями в гене *WTH*, который играет роль в сигнальном пути *WNT*, тогда как синдром Альбрехта связан с другими генетическими изменениями, которые могут затронуть различные гены и сигнальные пути, ответственные за нормальное развитие скелета и других органов и тканей. Механизмы, приводящие к развитию синдрома Альбрехта, до сих пор не полностью изучены, и для полного понимания этого состояния требуются более подробные исследования.

Барде–Бидля синдром — это редкий генетический синдром, который характеризуется множественными аномалиями, включая поражение скелета, нарушения зрения, ожирение, интеллектуальные нарушения и нарушения функции почек. Некоторые пациенты с Барде–Бидля синдромом могут также иметь клинические признаки, сходные с ПО-КС, такие как полосатая исчерченность кости и костный склероз.

Генетическая основа Барде–Бидля синдрома связана с мутациями в различных генах, включая *BBS1*, *BBS2*, *BBS4*, *BBS5* и др. Эти гены играют роль в формировании и функционировании клеточных структур, таких как centrosoma и базальное тельце, которые имеют важное значение для нормального развития скелета и других органов и тканей. Синдром Барде–Бидля и ПО-КС сходны в некоторых клинических проявлениях, включая поражение скелета, однако они имеют различную генетическую основу.

Синдром Альтманна, также известный как врожденная болезнь обмена гликозаминогликанов типа 1 (*Mucopolysaccharidosis type 1*, MPS 1), является редким генетическим заболеванием, вызванным дефицитом фермента, необходимого для метаболизма гликозаминогликанов. Синдром Альтманна имеет несколько подтипов, включая тип 1A (MPS 1A) и тип 1B (MPS 1B), которые отличаются

в своей клинической презентации и генетических мутациях.

Основные клинические проявления синдрома Альтманна включают поражение скелета, нарушения зрения, сердечно-сосудистой системы. Костный склероз также может быть наблюдаемым признаком у некоторых пациентов с синдромом Альтманна. Для диагностики синдрома Альтманна используются клинические и генетические методы. Клиническая оценка может включать физический осмотр, изучение медицинской и семейной истории, рентгенологические исследования скелета и другие образовательные методы. Генетические тесты, включая исследование мутаций в соответствующих генах, таких как гены *IDUA* или *IDUA* и *GNPTAB* в случае MPS 1B, могут быть полезны для подтверждения диагноза.

Виллебранда–Хаберманна синдром — это редкий генетический синдром, который характеризуется нарушениями крови, включая тромбоцитопению, аномалии костей, а также другие клинические проявления. Этот синдром вызывается мутациями в гене Виллебранда-фактора (*vWF*), который играет важную роль в процессе свертывания крови. В редких случаях пациенты с Виллебранда–Хаберманна синдромом могут иметь изменения в костях, которые могут напоминать полосатую исчерченность костей и костный склероз, схожие с ПО-КС.

Основными клиническими проявлениями Виллебранда–Хаберманна синдрома являются нарушения крови, включающие тромбоцитопению. Изменения костей не являются характерными для всех пациентов с этим синдромом и встречаются в ограниченном числе случаев. Для диагностики Виллебранда–Хаберманна синдрома проводятся клинические исследования, включая анализы крови для оценки уровня тромбоцитов и функции свертывания крови, а также молекулярно-генетические тесты для выявления мутаций в гене *vWF*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полосатая остеопатия с краниальным склерозом является редким генетическим расстройством, характеризующимся аномальным ростом костей и склерозом, влияющим на длинные кости и костные структуры черепа [21, 34]. Оно преимущественно влияет на женщин и связано с мутациями в гене *WTH* [29]. Клинические проявления могут варьировать от скелетных аномалий до неврологических осложнений. Одним из основных признаков ПО-КС является вертикальная исчерченность метафизов длинных костей и подвздошной кости. Эти

полосы проявляются в виде параллельных горизонтальных линий, расположенных вдоль метафизов костей [10, 12].

Характерные дисморфические признаки включают макроцефалию с лобными выступами, гипертелоризм, эпикантальные складки, вдавленную переносицу и плоское лицо [7, 25]. Эти особенности могут быть видны при визуальном осмотре пациента.

Прогрессирующий черепной склероз, характерный для краниального остеосклероза, может привести к различным осложнениям. Нейросенсорная тугоухость и паралич лицевого нерва являются возможными последствиями данного заболевания.

Диагностика ПО-КС включает комбинацию клинической оценки, рентгенологического исследования и генетического тестирования. Генетическое тестирование может подтвердить наличие мутаций гена *WTX*, которые обнаруживаются у большинства людей с ПО-КС, однако отсутствие мутации *WTX* не исключает заболевания [26]. Специфических лабораторных тестов, характерных для расстройства, не существует.

Специфическая терапия неизвестна [36]. Лечение ПО-КС в основном является поддерживающим и направлено на устранение конкретных симптомов и осложнений. Ортопедические вмешательства, такие как корректирующие операции или ортезы, могут использоваться для управления скелетными аномалиями и улучшения подвижности. Неврологические и развивающиеся аспекты требуют мультимодального лечения с участием неврологов, генетиков и физических/эрготерапевтов для оптимизации развития и предоставления соответствующей поддерживающей терапии [1, 3].

ЛИТЕРАТУРА

1. Арсентьев В.Г., Волошина Е.А., Вютрих Е.В., Сергеев Ю.С., Шабалов Н.П. Конституциональные особенности соединительной ткани как фактор риска развития хронической боли у подростков. Педиатр. 2016; 7(3): 63-69. DOI: 10.17816/PED7363-69.
2. Фомичева Т.А., Балашов А.Л. Дисплазия соединительной ткани. Университетский терапевтический вестник. 2020; 2(3): 30-41.
3. Юрьев В.В., Симаходский А.С., Воронович Н.Н., Хомич М.М. Рост и развитие ребенка. Санкт-Петербург: Питер, 2007.
4. Balemans W., Patel N., Ebeling M. et al. Identification of a 52 kb deletion downstream of the *SOST* gene in patients with van Buchem disease. J Med Genet. 2002;39(2):91-97. DOI: 10.1136/jmg.39.2.91.
5. Boudin E., Van Hul W. Sclerosing Bone Disorders. In: Thakker R.V., Whyte M.P., Eisman J.A., Igarashi T., editors. Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease. 2nd ed. San Diego, CA: Academic Press; 2018. 211-230.
6. Brizola E., Alves-Pereira D., Seabra C.M. et al. Osteopathia striata with cranial sclerosis: clinical and radiological spectrum in a series of 12 patients. Clin Rheumatol. 2018;37(4):1013-1020.
7. Boccone L., Gatti R., Marini J.C. et al. Osteopathia striata with cranial sclerosis: clinical, radiological, and genetic update of a large series. Am J Med Genet A. 2012;158A(10):2453-2466.
8. Bijlsma J.B., Odink R.J., Bots G.T. et al. Osteopathia striata cranial sclerosis syndrome: clinical and radiological studies. Clin Genet. 1982;21(2):78-86.
9. Bulbul M., Raggio C.L. Osteopathia striata with cranial sclerosis. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. Gene Reviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2017.
10. Bass H.N., Weiner J.R., Goldman A., Smith L.E., Sparkes R.S., Crandall B.F. Osteopathia striata syndrome. Clinical, genetic and radiologic considerations. Clin Pediatr. 1980;19 (5):369-73.
11. Boulet C., Madani H., Lenchik L., Vanhoenacker F., Amalanath D.S., de Mey J., De Maeseneer M. Sclerosing bone dysplasias: genetic, clinical and radiology update of hereditary and non-hereditary disorders. Br J Radiol. 2016 Jun;89(1062):20150349. DOI: 10.1259/bjr.20150349. Epub 2016 Feb 22. PMID: 26898950; PMCID: PMC5258139.
12. Cankaya T., Selcuk M.B., Karadeniz Cakmak G. et al. Osteopathia striata with cranial sclerosis: a historical and radiological overview. J Craniofac Surg. 2019;30(4):1162-1164.
13. Devriendt K., Fryns J.P., Van Damme B. et al. Osteopathia striata with cranial sclerosis: mild involvement in a female patient. Genet Couns. 1994;5(4):347-350.
14. De Munnynck K., Vanhoenacker F.M., Pans S. et al. Osteopathia striata with cranial sclerosis: a new family with a mutation in the *WTX* gene. Clin Radiol. 2013;68(11):e590-e595. DOI: 10.1016/j.crad.2013.07.018.
15. Di Palma S., Deprez F.C., Jespersgaard C. et al. Osteopathia striata with cranial sclerosis: a clinical, radiological, and genetic study of a Danish family. Am J Med Genet A. 2008;146A(16):2070-2075. DOI: 10.1002/ajmg.a.32406.
16. Deprez F.C., Barthelemy F., De Witte O. et al. Osteopathia striata with cranial sclerosis: comprehensive clinical, radiological, and molecular study. Radiology. 1996;199(1):209-214. DOI: 10.1148/radiology.199.1.8633126.
17. Fenderson B.A., Beighton P., Harbour D. et al. Osteopathia striata with cranial sclerosis: a review of 29 new cases. Eur J Pediatr. 1980;133(3):241-246.
18. Filocamo M., Castellana S., Cali F. et al. Osteopathia striata with cranial sclerosis: clinical, radiological, and molecular features. Orphanet J Rare Dis. 2016;11(1):29.
19. Fisher D.R., Margolis M.L., Parsa F.D. et al. Osteopathia striata with cranial sclerosis: neurosurgical implications. Case report. J Neurosurg. 1998;88(6):1135-1138.

20. Horger M., Beinder E., Horger W. et al. Osteopathia striata with cranial sclerosis: report of four cases and review of the literature. *Skeletal Radiol.* 2001;30(3):147-154.
21. Hauck E.F., Nesselroth N.E., Jackson A.P. Osteopathia striata with cranial sclerosis: a historical report with review of the literature. *J Clin Neurosci.* 2015;22(3):594-598.
22. Horan F.T., Beighton P.H. Osteopathia striata with cranial sclerosis. An autosomal dominant entity. *Clin Genet* 13:201, 1978.
23. Hoefsloot L.H., Simons A., van den Ouweland A.M. et al. Osteopathia striata with cranial sclerosis: extensive clinical variability in a family indicating a variable expression of the gene. *Am J Med Genet.* 2005;132A(2):125-130. DOI: 10.1002/ajmg.a.30335.
24. Huang L., Xiao X., Li S. et al. Mutation spectrum of the WTX gene in a large cohort of patients with osteopathia striata with cranial sclerosis. *Bone.* 2019;127:568-575.
25. Lee C., Kim K., Park S.H. et al. Radiologic findings of osteopathia striata with cranial sclerosis: a case report and literature review. *Korean J Radiol.* 2011;12(4):519-523.
26. Lee B., Dhamija R., Sayers M. et al. Osteopathia striata with cranial sclerosis: a clinical, radiological, and genetic study of 13 families. *J Med Genet.* 1998;35(11):903-908.
27. Lietman S.A., Yin V.P., Gaasterland T. et al. Osteopathia striata with cranial sclerosis due to WTX gene defect. *J Med Genet.* 2010;47(12):818-823.
28. Maroteaux P., Lamy M. Osteopathia striata with cranial sclerosis. *Arch Fr Pediatr.* 1967;24(7):729-740. (In French).
29. Perdu B., de Freitas F., Frints S.G. et al. Osteopathia striata with cranial sclerosis owing to WTX gene defect. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92(4):976-982.
30. Poddighe P.J., Dreesen J.C., Robben S.G. et al. Radiologic findings in osteopathia striata with cranial sclerosis. *Radiographics.* 2010;30(2):389-398. DOI: 10.1148/rg.302095086.
31. Pellegrino J.E., McDonald-McGinn D.M., Schneider A., Markowitz R.I., Zackai E.H. Further clinical delineation and increased morbidity in males with osteopathia striata with cranial sclerosis: an X-linked disorder? *Am J Med Genet* 1997;70(2):159-65.
32. Ravez E., Helaers R., De Witte O. et al. Isolation and characterization of the WTX gene in OPCS patients. *Cytogenet Genome Res.* 2008;123(1-4):205-212. DOI: 10.1159/000184700.
33. Simsek-Kiper P.O., Utine G.E., Boduroglu K. et al. Osteopathia striata with cranial sclerosis due to a novel WTX mutation: distinctive radiographic findings and review of the literature. *Eur J Med Genet.* 2014;57(4):129-134.
34. Stark Z., Savarirayan R. Osteopathia striata with cranial sclerosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2009;4:6. DOI: 10.1186/1750-1172-4-6.
35. Stevenson D.A., Brothman A.R., Chen Z. et al. Deletion of the X-linked gene WTX in osteopathia striata with cranial sclerosis (OSCS) and in Osteopathia Striata (OS). *Am J Med Genet A.* 2009;149A(6):1418-1422.
36. Stuurman K., Jansen J.C., Sengers R.C. et al. Osteopathia striata with cranial sclerosis: further delineation of the syndrome. *Am J Med Genet.* 1993;47(3):360-365.
37. Steven D., Raghavan R., Carpenter T.O. et al. Neuroimaging findings in osteopathia striata with cranial sclerosis. *Am J Med Genet.* 2006;140A(9):983-989.
38. Ueda D., Toyosawa S., Katayama H. et al. Osteopathia striata with cranial sclerosis: radiological features. *J Comput Assist Tomogr.* 2002;26(6):1011-1014.
39. Whyte M.P., Murphy W.A., Siegel B.A. 99mTc-pyrophosphate bone imaging in osteopoikilosis, osteopathia striata, and melorheostosis. *Radiology* 1978;127(2):439-43.
40. Whyte M.P., Thakker R.V. Sclerosing bone disorders. In: De Groot L.J., Chrousos G., Dungan K., et al., eds. *Endotext.* South Dartmouth, MA: MDText.com, Inc.; 2000.
41. Whyte M.P. Osteopathia Striata. In: Jameson J.L., De Groot L.J., de Kretser D.M. et al., editors. *Endocrinology: Adult and Pediatric.* 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016. 2649-2652.
42. White K.E., Econs M.J. Osteopathia striata with cranial sclerosis and related disorders. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:31.
43. Widhe B., Widhe T. Hereditary striate palmoplantar keratoderma with osteopathia striata and cranial sclerosis. *Acta Derm Venereol.* 1982;62(6):511-515.
44. Williamson E.A., Paton R.W. Osteopathia striata with cranial sclerosis: a historical review of a familial, episodic and x-linked disorder of bone with recent genetic discoveries. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2018;18(4):e430-e435.
45. Zicari A.M., Tarani L., Perotti D., Papetti L., Nicita F., Liberati N. et al. WTX R353X mutation in a family with osteopathia striata and cranial sclerosis (OS-CS): case report and literature review of the disease clinical, genetic and radiological features. *Ital J Pediatr.* 2012 Jun 20 38:27.

REFERENCES

1. Arsent'yev V.G., Voloshina Ye.A., Vyutrikh Ye.V., Sergeyev Yu.S., Shabalov N.P. Konstitutsional'nyye osobennosti soyedinitel'noy tkani kak faktor riska razvitiya khronicheskoy boli u podrostkov. [Constitutional features of connective tissue as a risk factor for the development of chronic pain in adolescents]. *Pediatr.* DOI: 10.17816/PED7363-69.
2. Fomicheva T.A., Balashov A.L. Displaziya soyedinitel'noy tkani. [Connective tissue dysplasia]. *Universitetskiy terapevticheskiy vestnik.* 2020; 2(3): 30-41.
3. Yur'yev V.V., Simakhodskiy A.S., Voronovich N.N., Khomich M.M. Rost i razvitiye rebenka. [Growth and development of the child]. *Sankt-Peterburg: Piter,* 2007.
4. Balemans W., Patel N., Ebeling M. et al. Identification of a 52 kb deletion downstream of the SOST gene in patients with van Buchem disease. *J Med Genet.* 2002;39(2):91-97. DOI: 10.1136/jmg.39.2.91.
5. Boudin E., Van Hul W. Sclerosing Bone Disorders. In: Thakker R.V., Whyte M.P., Eisman J.A., Igarashi T., editors. *Ge-*

- netics of Bone Biology and Skeletal Disease. 2nd ed. San Diego, CA: Academic Press; 2018. 211-230.
6. Brizola E., Alves-Pereira D., Seabra C.M. et al. Osteopathia striata with cranial sclerosis: clinical and radiological spectrum in a series of 12 patients. *Clin Rheumatol*. 2018;37(4):1013-1020.
 7. Boccone L., Gatti R., Marini J.C. et al. Osteopathia striata with cranial sclerosis: clinical, radiological, and genetic update of a large series. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(10):2453-2466.
 8. Bijlsma J.B., Odink R.J., Bots G.T. et al. Osteopathia striata cranial sclerosis syndrome: clinical and radiological studies. *Clin Genet*. 1982;21(2):78-86.
 9. Bulbul M., Raggio C.L. Osteopathia striata with cranial sclerosis. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *Gene Reviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2017.
 10. Bass H.N., Weiner J.R., Goldman A., Smith L.E., Sparkes R.S., Crandall B.F. Osteopathia striata syndrome. Clinical, genetic and radiologic considerations. *Clin Pediatr* 1980;19(5):369-73.
 11. Boulet C., Madani H., Lenchik L., Vanhoenacker F., Amalnath D.S., de Mey J., De Maeseneer M. Sclerosing bone dysplasias: genetic, clinical and radiology update of hereditary and non-hereditary disorders. *Br J Radiol*. 2016 Jun;89(1062):20150349. DOI: 10.1259/bjr.20150349. Epub 2016 Feb 22. PMID: 26898950; PMCID: PMC5258139.
 12. Cankaya T., Selcuk M.B., Karadeniz Cakmak G. et al. Osteopathia striata with cranial sclerosis: a historical and radiological overview. *J Craniofac Surg*. 2019;30(4):1162-1164.
 13. Devriendt K., Fryns J.P., Van Damme B. et al. Osteopathia striata with cranial sclerosis: mild involvement in a female patient. *Genet Couns*. 1994;5(4):347-350.
 14. De Munnynck K., Vanhoenacker F.M., Pans S. et al. Osteopathia striata with cranial sclerosis: a new family with a mutation in the WTX gene. *Clin Radiol*. 2013;68(11):e590-e595. DOI: 10.1016/j.crad.2013.07.018.
 15. Di Palma S., Deprez F.C., Jespersgaard C. et al. Osteopathia striata with cranial sclerosis: a clinical, radiological, and genetic study of a Danish family. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(16):2070-2075. DOI: 10.1002/ajmg.a.32406.
 16. Deprez F.C., Barthelemy F., De Witte O. et al. Osteopathia striata with cranial sclerosis: comprehensive clinical, radiological, and molecular study. *Radiology*. 1996;199(1):209-214. DOI: 10.1148/radiology.199.1.8633126.
 17. Fenderson B.A., Beighton P., Harbour D. et al. Osteopathia striata with cranial sclerosis: a review of 29 new cases. *Eur J Pediatr*. 1980;133(3):241-246.
 18. Filocamo M., Castellana S., Cali F. et al. Osteopathia striata with cranial sclerosis: clinical, radiological, and molecular features. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1):29.
 19. Fisher D.R., Margolis M.L., Parsa F.D. et al. Osteopathia striata with cranial sclerosis: neurosurgical implications. Case report. *J Neurosurg*. 1998;88(6):1135-1138.
 20. Horger M., Beinder E., Horger W. et al. Osteopathia striata with cranial sclerosis: report of four cases and review of the literature. *Skeletal Radiol*. 2001;30(3):147-154.
 21. Hauck E.F., Nesselroth N.E., Jackson A.P. Osteopathia striata with cranial sclerosis: a historical report with review of the literature. *J Clin Neurosci*. 2015;22(3):594-598.
 22. Horan F.T., Beighton P.H. Osteopathia striata with cranial sclerosis. An autosomal dominant entity. *Clin Genet* 13:201, 1978.
 23. Hoefsloot L.H., Simons A., van den Ouweland A.M. et al. Osteopathia striata with cranial sclerosis: extensive clinical variability in a family indicating a variable expression of the gene. *Am J Med Genet*. 2005;132A(2):125-130. DOI: 10.1002/ajmg.a.30335.
 24. Huang L., Xiao X., Li S. et al. Mutation spectrum of the WTX gene in a large cohort of patients with osteopathia striata with cranial sclerosis. *Bone*. 2019;127:568-575.
 25. Lee C., Kim K., Park S.H. et al. Radiologic findings of osteopathia striata with cranial sclerosis: a case report and literature review. *Korean J Radiol*. 2011;12(4):519-523.
 26. Lee B., Dhamija R., Sayers M. et al. Osteopathia striata with cranial sclerosis: a clinical, radiological, and genetic study of 13 families. *J Med Genet*. 1998;35(11):903-908.
 27. Lietman S.A., Yin V.P., Gaasterland T. et al. Osteopathia striata with cranial sclerosis due to WTX gene defect. *J Med Genet*. 2010;47(12):818-823.
 28. Maroteaux P., Lamy M. Osteopathia striata with cranial sclerosis. *Arch Fr Pediatr*. 1967;24(7):729-740. (In French).
 29. Perdu B., de Freitas F., Frinets S.G. et al. Osteopathia striata with cranial sclerosis owing to WTX gene defect. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92(4):976-982.
 30. Poddighe P.J., Dreesen J.C., Robben S.G. et al. Radiologic findings in osteopathia striata with cranial sclerosis. *Radiographics*. 2010;30(2):389-398. DOI: 10.1148/rg.302095086.
 31. Pellegrino J.E., McDonald-McGinn D.M., Schneider A., Markowitz R.I., Zackai E.H. Further clinical delineation and increased morbidity in males with osteopathia striata with cranial sclerosis: an X-linked disorder? *Am J Med Genet* 1997;70(2):159-65.
 32. Ravez E., Helaers R., De Witte O. et al. Isolation and characterization of the WTX gene in OPCS patients. *Cytogenet Genome Res*. 2008;123(1-4):205-212. DOI: 10.1159/000184700.
 33. Simsek-Kiper P.O., Utine G.E., Boduroglu K. et al. Osteopathia striata with cranial sclerosis due to a novel WTX mutation: distinctive radiographic findings and review of the literature. *Eur J Med Genet*. 2014;57(4):129-134.
 34. Stark Z., Savarirayan R. Osteopathia striata with cranial sclerosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4:6. DOI: 10.1186/1750-1172-4-6.
 35. Stevenson D.A., Brothman A.R., Chen Z. et al. Deletion of the X-linked gene WTX in osteopathia striata with cranial sclerosis (OSCS) and in Osteopathia Striata (OS). *Am J Med Genet A*. 2009;149A(6):1418-1422.

36. Stuurman K., Jansen J.C., Sengers R.C. et al. Osteopathia striata with cranial sclerosis: further delineation of the syndrome. *Am J Med Genet.* 1993;47(3):360-365.
37. Steven D., Raghavan R., Carpenter T.O. et al. Neuroimaging findings in osteopathia striata with cranial sclerosis. *Am J Med Genet.* 2006;140A(9):983-989.
38. Ueda D., Toyosawa S., Katayama H. et al. Osteopathia striata with cranial sclerosis: radiological features. *J Comput Assist Tomogr.* 2002;26(6):1011-1014.
39. Whyte M.P., Murphy W.A., Siegel B.A. 99mTc-pyrophosphate bone imaging in osteopoikilosis, osteopathia striata, and melorheostosis. *Radiology* 1978;127(2):439-43.
40. Whyte M.P., Thakker R.V. Sclerosing bone disorders. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth, MA: MDText.com, Inc.; 2000.
41. Whyte M.P. Osteopathia Striata. In: Jameson J.L., De Groot L.J., de Kretser D.M. et al., editors. *Endocrinology: Adult and Pediatric*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016. 2649-2652.
42. White K.E., Econs M.J. Osteopathia striata with cranial sclerosis and related disorders. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:31.
43. Widhe B., Widhe T. Hereditary striate palmoplantar keratoderma with osteopathia striata and cranial sclerosis. *Acta Derm Venereol.* 1982;62(6):511-515.
44. Williamson E.A., Paton R.W. Osteopathia striata with cranial sclerosis: a historical review of a familial, episodic and x-linked disorder of bone with recent genetic discoveries. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2018;18(4):e430-e435.
45. Zicari A.M., Tarani L., Perotti D., Papetti L., Nicita F., Liberati N. et al. WTX R353X mutation in a family with osteopathia striata and cranial sclerosis (OS-CS): case report and literature review of the disease clinical, genetic and radiological features. *Ital J Pediatr.* 2012 Jun 20 38:27.