

Рентгенологическая картина злокачественного остеопетроза на ранних и поздних стадиях развития заболевания

Е.Л. Сахаровская¹, И.Б. Резник^{1,2}, М.М. Дубровин¹, Г.П. Павлова^{1,3}, А.Ю. Щербина¹

¹ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва;

²Израильский Университетский медицинский центр «Хадасса», Иерусалим, Израиль;

³Республиканская детская клиническая больница, Чебоксары, Республика Чувашия

Контакты: Екатерина Леонидовна Сахаровская sakharovskay@yandex.ru

Инфантильная форма остеопетроза (злокачественный остеопетроз) — самая тяжелая форма остеопетроза. Специфическая рентгенологическая картина при этом заболевании позволяет не только заподозрить, но и подтвердить диагноз.

Нами были проанализированы данные 17 пациентов с инфантильной формой остеопетроза. У 13 из 17 пациентов была выявлена мутация с.807+5 G>A в гене TCIRG1 (наиболее часто встречаемая мутация остеопетроза у чувашей и марийцев). Рентгенологическое исследование было выполнено всем пациентам, при этом специфические признаки остеопетроза были описаны в 100 % случаев. В исследуемой группе у всех детей независимо от возраста при рентгенологическом исследовании отмечалось повышение рентгенологической плотности костей и ранняя оссификация. Детали рентгенологической картины в значительной степени различались в разных возрастных группах.

Вероятнее всего, «чувашская» мутация обуславливает и более мягкое течение заболевания, чем другие варианты злокачественной формы остеопетроза. Продолжительность жизни без лечения может достигать 6–8 лет, что позволяет обнаружить рентгенологические признаки, ранее описанные только при взрослой (доброкачественной) форме остеопетроза.

Ключевые слова: остеопетроз, мутация, рентгенологическое исследование, дети

Radiological features of malignant osteopetrosis at early and late stages of disease

E.L. Sakharovskaya¹, I.B. Reznik^{1,2}, M.M. Dubrovin¹, G.P. Pavlova^{1,3}, A.Yu. Shcherbina¹

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of Russia, Moscow;

²Hadassah Hebrew University Medical Center, Jerusalem, Israel;

³Republic Children Clinical Hospital, Cheboksary

Infantile form of osteopetrosis (malignant osteopetrosis) is the most severe form of the disease. Specific radiological signs allow to suspect and confirm the diagnosis.

We analyzed the data of 17 patients with infantile osteopetrosis. In 13 from 17 patients we detected c.807+5 G>A mutation in TCIRG1 gene (most commonly seen in Chuvash and Mari). In all patients X-ray examination was performed with specific osteopetrosis signs in 100 % of cases. Regardless of age increased bone density and early ossification in this group of children were described. Details of radiological picture were significantly differing in different age groups.

Most probably «Chuvash» mutation causes a less severe disease than other types of malignant osteopetrosis. Without treatment patients can survive 6–8 years that can detect radiological signs previously described only in adult (benign) osteopetrosis.

Key words: osteopetrosis, mutation, radiological examination, children

Введение

Инфантильная форма остеопетроза (злокачественный остеопетроз) — генетически детерминированное заболевание, характеризующееся неспособностью остеокластов осуществлять резорбцию костной ткани. На сегодняшний день описаны наиболее часто встречаемые мутации, что делает возможным проведение пренатальной диагностики [1–5]. Клиническая презентация заболевания начинается в первые месяцы жизни. Развивается депрессия костно-мозгового кровообращения, гепатоспленомегалия, неврологические нарушения, изменение формы черепа и лицевого скелета [6–8]. При рентгенологическом исследовании

выявляются патогномоничные признаки остеопетроза. Специфическая рентгенологическая картина позволяет с высокой достоверностью предположить основной диагноз и оценить динамику развития осложнений заболевания [9, 10]. Скорость прогрессирования заболевания зависит от варианта генетического нарушения. В большинстве случаев продолжительность жизни пациентов со злокачественной формой остеопетроза без лечения составляет 2–3 года. Тактика лечения нацелена на максимально быстрое проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), до развития необратимых осложнений [11, 12].

В настоящей работе нами систематизированы рентгенологические данные 17 пациентов с инфантильной формой остеопетроза различных возрастных групп (рис. 1).

Пациенты и методы

В исследуемую группу вошло 17 пациентов с инфантильной формой остеопетроза, диагностированных в РДКБ Республики Чувашия ($n = 10$), РДКБ Республики Марий Эл ($n = 5$), Федеральном научно-клиническом центре детской гематологии, онкологии и иммунологии ($n = 1$), РДКБ Республики Бурятия ($n = 1$).

Средний возраст больных составил 3,5 года (39,8 мес; от 6 месяцев до 7,5 лет). Мальчики составили 70,6 % ($n = 12$), а девочки – 29,4 % ($n = 5$). Средний возраст детей на момент установления диагноза составил 6,5 месяцев (от 1 до 20 месяцев).

При оценке симптомов заболевания было установлено, что преобладающими признаками были: гематологические нарушения ($n = 17$), наличие гепатоспленомегалии ($n = 17$), нарушения зрения ($n = 17$), гидроцефалия ($n = 17$). У большинства пациентов присутствовало нарушение дыхания в виде периодических эпизодов апноэ, храпящего дыхания ($n = 13$). В 12 случаях отмечалось отставание психомоторного развития. Нарушение слуха к моменту диагностики наблюдалось только у 7 больных.

Четырнадцать пациентам из 17 было выполнено молекулярно-биологическое исследование ДНК на наличие мутации с.807+5 G>A в гене *TCIRG1*. В 13 случаях была выявлена данная мутация, ответственная за развитие аутосомно-рецессивного остеопетроза среди чувашей и марийцев. У 1 ребенка азербайджанской национальности данная мутация обнаружена не была,

но при молекулярно-генетическом анализе всего гена *TCIRG1* методом секвенирования были выявлены 2 ранее не описанные мутации в гомозиготной форме: с.479G>A и с.2415-1G>C, что подтвердило основной диагноз у этого пациента.

Рентгенологическое исследование было выполнено всем пациентам, при этом специфические признаки остеопетроза были описаны в 100 % случаев.

Результаты

В описываемой группе у всех детей независимо от возраста при рентгенологическом исследовании отмечалось *повышение рентгенологической плотности костей и ранняя оссификация*. Детали рентгенологической картины при злокачественном остеопетрозе в значительной степени зависят от возраста пациента, что связано с врожденным характером заболевания.

В первые месяцы жизни наибольшие изменения отмечались в костях с преобладанием губчатого вещества: основания черепа, позвоночника, ребер, верхних и нижних конечностей. У пациентов старше 6 месяцев повышение рентгенологической плотности носило уже генерализованный характер (рис. 2).

В 16 случаях из 17 определялся патогномоничный признак остеопетроза – двойной контур трубчатых костей, описываемый как «кость в кости» (рис. 3). У самого старшего пациента (7,5 лет) четких признаков данного симптома не наблюдалось, что связано с постепенным разрастанием и перестройкой костной ткани.

При оценке динамики развития рентгенологической картины нам удалось отследить постепенное сужение костномозгового канала, начиная с 3-месячного возраста вплоть до полного его закрытия к 2–3 годам жизни (рис. 4).

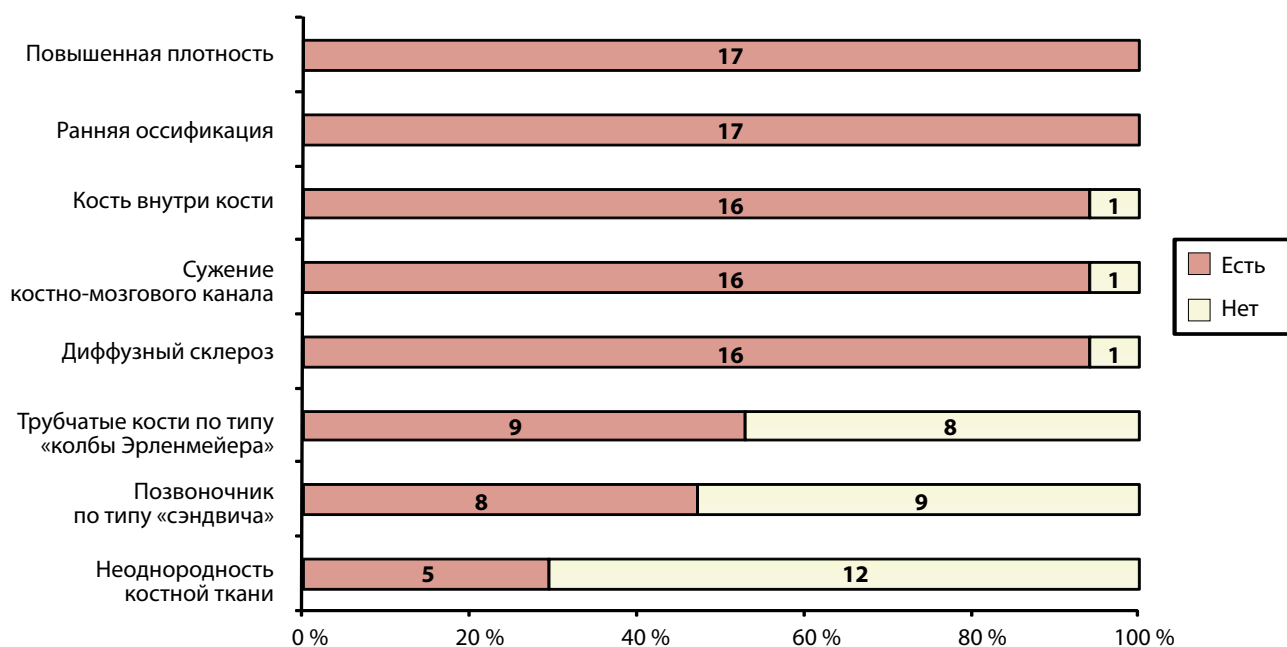


Рис. 1. Частота встречаемости рентгенологических признаков инфантильной формы остеопетроза ($n = 17$)



Рис. 2. Рентгенография грудной клетки мальчика в возрасте 6 месяцев с остеопетрозом. Генерализованный характер поражения костной системы, повышение рентгенологической плотности костей



Рис. 3. Рентгенограмма нижних конечностей мальчика в возрасте 1 год с инфантильной формой остеопетроза. Признак «кость в кости», начало формирования «колб Эрленмейера»



Рис. 4. Рентгенография нижних конечностей мальчика в возрасте 1,5 лет с инфантильной формой остеопетроза. Сужение костномозгового канала



Рис. 5. Рентгенография нижних конечностей мальчика в возрасте 1 год с инфантильной формой остеопетроза. Костная мозоль на месте перелома правой берцовой кости



Рис. 6. Рентгенография позвоночника мальчика в возрасте 1 год 9 месяцев с инфантильной формой остеопетроза. Позвоночник — «симптом сэндвича»



Рис. 7. Рентгенография нижних конечностей мальчика в возрасте 3 года 8 месяцев с инфантильной формой остеопетроза. Костный склероз от эпифизарного хряща к диафизу в виде чередующихся участков уплотнения и участки нормальной кости

Повышенная ломкость костей во многом может объясняться *диффузным склерозом* и нарушением строения балок остеоидов костной ткани, которые отмечались в 16 из 17 случаев. Частой находкой были не только очаги остеосклероза, но и патологические переломы с разрастанием толстой костной мозоли в местах повреждения (рис. 5). Последнее объясняется отсутствием процесса резорбции и ремоделирования костной ткани в ходе регенерации.

В губчатых костях: основания черепа, костей таза и в особенности позвоночника с большей частотой отмечались участки фокального склероза. В боковой проекции позвонки с фокальным склерозом

выглядят как «два эллипсоида, нависающие друг над другом» и описываются как «*симптом сэндвича*» (рис. 6). Этот признак присутствовал у 8 из 17 пациентов.

В длинных трубчатых костях развитие костного склероза чаще происходит от эпифизарного хряща в направлении к диафизу. В рентгенологическом изображении подобное развитие процесса выглядело в виде ряда чередующихся участков уплотнения и участков нормальной кости, расположенных параллельно эпифизарной линии (рис. 7). В некоторых случаях определялась осевая слоистость с полосами различной ширины.

Изменение формы трубчатых костей по типу «колбы Эрленмейера» было описано только при взрослой (доброкачественной) форме остеопетроза, презентующей не раньше подросткового возраста [6]. В нашем исследовании данный признак присутствовал более чем в половине случаев — у 9 пациентов из 17, у пациентов начиная с 2,5 лет, т. е. существенно раньше подросткового возраста (рис. 8).

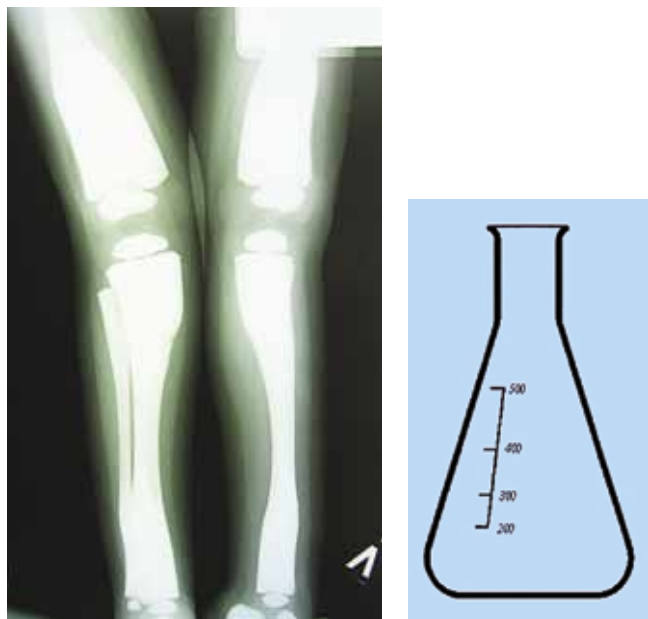


Рис. 8. Рентгенография нижних конечностей мальчика в возрасте 6 лет с инфантильной формой остеопетроза (слева). Длинные трубчатые кости по типу «колбы Эрленмейера» (справа)

Обсуждение

Остеопетроз относят к группе орфанных (редких) заболеваний. Частота встречаемости инфантильной (злокачественной) формы в общей популяции составляет 1 случай на 250 000 новорожденных (в эндемичных зонах до 1 на 4000), встречаемость доброкачественной формы 1 случай на 20 000 новорожденных [2, 5, 6]. Тяжесть течения, прогноз и подходы к лечению принципиально отличаются в зависимости от формы остеопетроза. Инфантильная (злокачественная) форма наследуется по аутосомно-рецессивному типу, развивается с рождения, без лечения пациенты погибают в раннем возрасте [13, 14]. Взрослая (доброкачественная) форма остеопетроза имеет аутосомно-доминантный тип наследования, диагностируется в подростковом возрасте. Характерны менее выраженные структурные изменения в костях, значительно более мягкое клиническое течение [6, 15]. Однако

многие рентгенологические признаки, которые описаны при доброкачественной форме, были нами найдены у пациентов со злокачественной формой в возрасте старше 2–3 лет.

В подавляющем большинстве случаев ($n = 13$) в исследуемой группе заболевание было обусловлено наиболее часто встречаемой («чувашской») мутацией гена *TCIRG1* — с.807+5 G>A. Трем пациентам генетическое исследование не проводилось, однако все трое по национальности чуваша. Один ребенок азербайджанской национальности 1 года 3 месяцев имел другую мутацию. В связи с тем, что ТГСК вошедшим в эту группу пациентам не проводилась, нам удалось проследить развитие заболевания до поздних стадий. Вероятнее всего, «чувашская» мутация приводит к более мягкому течению заболевания, чем при других вариантах злокачественной формы остеопетроза. Продолжительность жизни без лечения может достигать 6–8 лет, что позволяет обнаружить рентгенологические признаки, ранее описанные только при взрослой форме остеопетроза. Атрофия зрительных нервов у этих больных наступала примерно к двум годам жизни, т. е. позже «стандартной» инфантильной формы заболевания.

Из-за отсутствия резорбции происходит разрастание костной ткани в сторону костного канала [16, 17], что рентгенологически видно с одной стороны, как сужение его просвета, а с другой стороны, виден второй, «внутренний» контур кости (признак «кость внутри кости»). Подтверждением данного предположения может служить то, что, по нашим наблюдениям, с возрастом к моменту полной облитерации костного мозга этот признак становится менее выраженным, а вещество кости становится однородным и компактным. В ходе естественной прогрессии заболевания процесс разрастания начинает затрагивать в большей степени диафизы костей, постепенно формируя форму «колбы Эрленмейера». Эти этапы развития занимают около 5–7 лет. У детей, прошедших ТГСК, процесс резорбции восстановлен, поэтому дальнейшего патологического разрастания костной ткани не происходит [18, 19].

Таким образом, в зависимости от возраста пациента и формы заболевания рентгенологическая картина остеопетроза значительно отличается. При этом нам удалось показать, что у всех детей независимо от возраста при рентгенологическом исследовании отмечаются патогномоничные признаки остеопетроза: *повышение рентгенологической плотности костей и ранняя оссификация*. Подобная специфическая рентгенологическая картина позволяет не только заподозрить, но и подтвердить диагноз.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Pangrazio A., Pusch M., Caldana E. Molecular and clinical heterogeneity in CLCN7-dependent osteopetrosis: report of 20 novel mutations. *Hum Mutat* 2010;31(1):1071–80.
2. Bhargava A., Blank R. Osteopetrosis. *Emedicine* Oct 13, 2009; *Emedicine*. medscape.com/article/123968-overview.
3. Гинтер Е., Краснов М., Кириллов А. Аутосомно-рецессивный остеопетроз. Метод указания. Чебоксары, 2004. 36 с.
4. Близнец И.А., Тверская С.М., Зинченко Р.А. и др. Молекулярно-генетическая причина остеопетроза в Чувашии. *Мед ген* 2005;4(7):315–21.
5. Кириллов А.Г. Наследственные болезни в Чувашской Республике. Автореф. дис. ... докт. мед. наук, 2008.
6. Stark Z., Savarirayan R. Osteopetrosis. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4:5.
7. Steward C.G. Neurological aspects of osteopetrosis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2003;29(2):87–97.
8. Fasth A. Osteopetrosis – more than only a disease of the bone. *Wiley Inter Science* 0.1002/ajh.21454. 18 May 2009.
9. Сахаровская Е., Stepensky P., Rheingold L. и др. Клинические проявления инфантильной (злокачественной) формы остеопетроза. *Онкогематол* 2010;4:28–32.
10. Schulz A.S., Moshous D., Steward C.G., Villa A. Osteopetrosis Consensus guidelines for diagnostics, therapy and follow up. Consensus guidelines of the ESID and the EBMT: Version 0.17092009x.
11. Tolar J., Bonfim C., Grewal S., Orchard P. Engraftment and survival following hematopoietic stem cell transplantation for osteopetrosis using a reduced intensity conditioning regimen. *Bone Marrow Transplantation* 2006;38(12):783–7.
12. Stepensky P., Schulz A.S., Lahr G. et al. Successful second haploidentical SCT in osteopetrosis. *Bone Marrow Transplantation* 2010 Sep 20 [Epub ahead of print].
13. Frattini A., Orchard P.J., Sobacchi C. et al. Defects in TCIRG1 subunit of the vacuolar proton pump are responsible for a subset of human autosomal recessive osteopetrosis. *Nat Genet* 2000;25(3):343–6.
14. Cleiren E., Benichou O., Van Hul E. et al. Albers-Schonberg disease (autosomal dominant osteopetrosis, type II) results from mutations in the CLCN7 chloride channel gene. *Hum Mol Genet* 2001;10:2861–7.
15. Pangrazio A., Pusch M., Caldana E. Molecular and clinical heterogeneity in CLCN7-dependent osteopetrosis: report of 20 novel mutations. *Hum Mutat* 2010;31(1):E1071–80.
16. Ogbureke K.U., Zhao Q., Li Y.P. et al. Human osteopetroses and the osteoclast V-H⁺-ATPase enzyme system. *Front Biosci* 2005;10(1):2940–54.
17. Baron R. Anatomy and Ultrastructure of Bone. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 4th ed, Philadelphia, 1999.
18. Aker M., Shapira M.Y., Resnick I. et al. Allogeneic stem cell transplantation for the treatment of diseases associated with a deficiency in bone marrow products. *Springer Semin Immunopathol* 2004;26(1–2):133–42.
19. El-Tawil T., Stoker D. Benign osteopetrosis: a review of 42 cases showing two different patterns. *Skeletal Radiol* 1993;22(8):587–93.