

# Диффузный гиперостоз костей головы как проявление бета-талассемии у детей

А.С. Краснов, К.С. Семин, Е.С. Терновская, Г.В. Терещенко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Одно из частых проявлений бета-талассемии – поражение костей скелета в виде локального или диффузного гиперостоза, несвоевременная диагностика которого приводит к ряду осложнений со стороны костно-суставной и нервной систем. Авторы статьи рассматривают патогномичные изменения костей лицевого скелета при бета-талассемии, обсуждают особенности лучевой картины и дифференциальной диагностики данной патологии.

**Ключевые слова:** гиперостоз, бета-талассемия, дети.

## Контактная информация:

Краснов Алексей Сергеевич,  
врач-рентгенолог, научный сотрудник  
отдела лучевой диагностики  
Национального медицинского исследова-  
тельского центра детской гема-  
тологии, онкологии и иммунологии  
им. Дмитрия Рогачева  
Минздрава России.  
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7,  
ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: radiology@fnkc.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-3-63-68

## Hyperostosis of facial bones as a sign of beta-thalassemia in pediatric patients

A.S. Krasnov, K.S. Semin, E.S. Ternovaya, G.V. Tereschenko

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

One of the frequent manifestations of beta-thalassemia is the defeat of the bones of the skeleton in the form of local or diffuse hyperostosis, which may lead to a number of neurological and osteoarticular complications. The authors demonstrate pathognomonic changes in the bones of the facial skeleton in beta-thalassemia, and discuss the features of the radiation pattern and the differential diagnosis of this pathology.

**Key words:** hyperostosis, beta-thalassemia, children.

## Correspondence:

Krasnov Alexey S.,  
MD, radiologist,  
Dmitriy Rogachev National Medical  
Research Center of Pediatric  
Hematology, Oncology, Immunology  
Ministry of Healthcare of Russian  
Federation.  
Address: Russia, 117997, Moscow,  
Samory Mashela st., 1  
E-mail: radiology@fnkc.ru

Гиперостоз относится к патологическим состояниям диспластического характера, в основе которого лежит патологическое разрастание костной ткани [1]. При визуализации в большинстве случаев гиперостоз выявляется в виде участков локального или диффузного утолщения кости, с изо- или гипointенсивным сигналом на магнитно-резонансной томографии (МРТ); по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), с увеличенными участками нормальной или незначительно сниженной костной плотности, не накапливающими контрастный препарат.

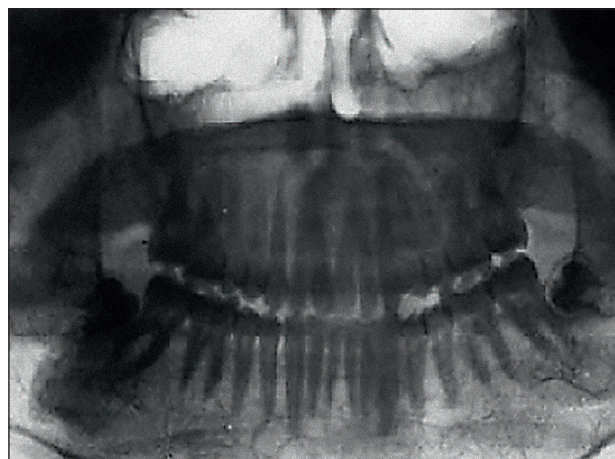
Р.В. Шадлинская и соавт. на основании клинико-рентгенологического исследования, проведенного у 50 больных в возрасте от 6 до 22 лет с большой формой бета-талассемии, сформировали характерный симптомокомплекс, который включает: бледность кожи лица с землистым оттенком, деформацию черепа вследствие утолщения и выбухания теменных и затылочных костей, изменения конфигурации средней зоны лица, выступающие скулы с опущенной перемычкой носа, гипертрофию верхней челюсти (по типу дистального прикуса). Значительные дистрофические изменения были обнаружены также в тканях пародонта с утолщением костной основы альвеолярных отростков челюстей. На ортопантомограммах пациентов выявляли не просто увеличение костей

черепа, но и расширение диплоических пространств с игольчатым прорастанием соединительной ткани и последующим окостенением, а также остеопороз костей челюсти и резорбцию межзубных перегородок (рис. 1) [2].

В результате таких изменений со стороны костной системы у пациентов с бета-талассемией и гиперостозом развивается сужение костных каналов, вызывая сдавление проходящих вблизи нервов, что в свою очередь приводит к таким осложнениям, как

## Рисунок 1

На ортопантомограмме определяется остеопороз костей челюсти и резорбция межзубных перегородок у пациента с бета-талассемией [8]



парезы лицевых нервов, нарушение слуха и другим краниальным нейропатиям. Диффузный гиперостоз костей скелета при длительном течении может вызвать деформацию костей лицевого скелета, сколиоз, диффузный остеопороз.

Талассемия относится к группе аутосомно-рецессивных заболеваний крови, характеризующихся снижением синтеза одной из глобиновых цепей ( $\alpha$  или  $\beta$ ), которые образуют молекулу взрослого гемоглобина (HbA,  $\alpha_2\beta_2$ ), в тяжелых случаях это ведет к гипохромии, микроцитозу эритроцитов, повышенному разрушению эритроцитов, неэффективному эритропоэзу и в конечном итоге – к анемии [3].

В основе патогенеза развития талассемии лежит снижение синтеза цепей глобина, которое приводит к двум патофизиологическим последствиям: во-первых, развивается микроцитарная анемия, во-вторых, происходит агрегация избыточных свободных цепей глобина, продуцируемых неповрежденными генами ( $\beta$ -цепей при  $\alpha$ -талассемии и  $\alpha$ -цепей при  $\beta$ -талассемии). Агрегаты неспаренных глобиновых цепей прикрепляются к мембране эритроцита и повреждают ее, вызывая преждевременную гибель клетки (патологический гемолиз). В противовес этим процессам в организме пациента срабатывают компенсаторные механизмы активации эритропоэза:

- образуются экстрамедуллярные очаги гемопоэза в печени и селезенке, паравerteбральных зонах;
- происходит эритроидная гиперплазия костного мозга – это вызывает расширение костномозговых полостей, деформацию и гиперостоз прежде всего плоских костей скелета [3].

Рентгенографические особенности бета-талассемии в значительной степени обусловлены гиперплазией костного мозга в ответ на хроническое малокровие. В результате пролиферации костного мозга происходят расширение пространства костного мозга, истончение кортикальной пластины и резорбция губчатой кости, что приводит к диффузной потере плотности в пораженных костях. Костные проявления бета-талассемии могут быть обнаружены во всех костях скелета, но чаще первично поражаются кости черепа, позвоночник и ребра [4, 5].

В данной статье мы демонстрируем патогномичные изменения костей лицевого скелета при бета-талассемии, описываем особенности лучевой картины и дифференциальной диагностики.

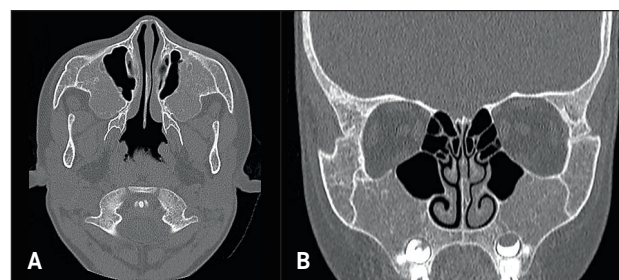
**Клиническое наблюдение №1.** Мальчик, 2 года, бета-талассемия, трансфузионно-зависимая тяжелая форма. С целью исключения воспалительных изменений придаточных пазух носа проведена МСКТ околоносовых пазух: выявлены гиперостоз верхней челюсти в области нижней стенки верхне-

челюстной пазухи и скулового отростка, гипоплазия верхнечелюстных пазух (рис. 2).

**Клиническое наблюдение №2.** Девочка, 10 лет, с установленным диагнозом «бета-талассемия, трансфузионно-независимая промежуточная форма. В связи с появлением жалоб на острую потерю зрения выполнены МСКТ и МРТ головы: обнаружены выраженный гиперостоз костей черепа, гипоплазия верхнечелюстных пазух (рис. 3).

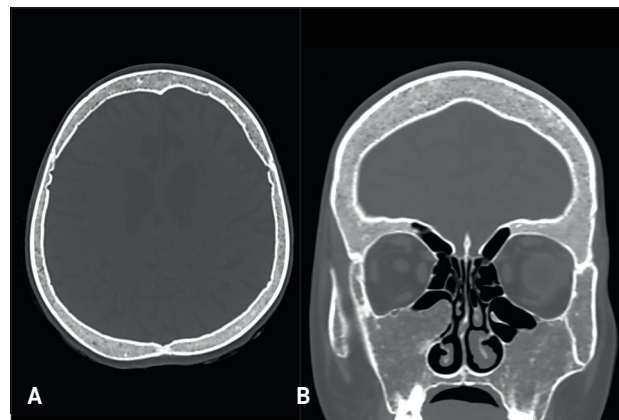
**Рисунок 2**

Бета-талассемия: МСКТ пациента, аксиальная и корональная проекции, нативная фаза; визуализируется выраженное увеличение объема костей верхней челюсти неравномерной плотности



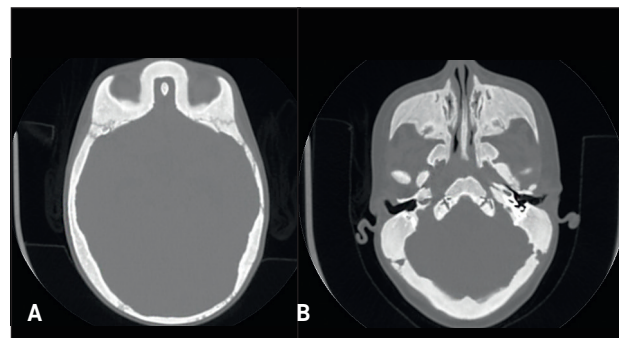
**Рисунок 3**

Бета-талассемия: МСКТ пациента, аксиальная и корональная проекции, нативная фаза; визуализируется увеличение объема костей верхней челюсти, гипоплазия околоносовых пазух, диффузное утолщение костей свода черепа



**Рисунок 4**

Остеопетроз: на аксиальных КТ-изображениях визуализируется диффузное утолщение и гомогенный склероз губчатого вещества всех костей черепа



### Дифференциальная диагностика

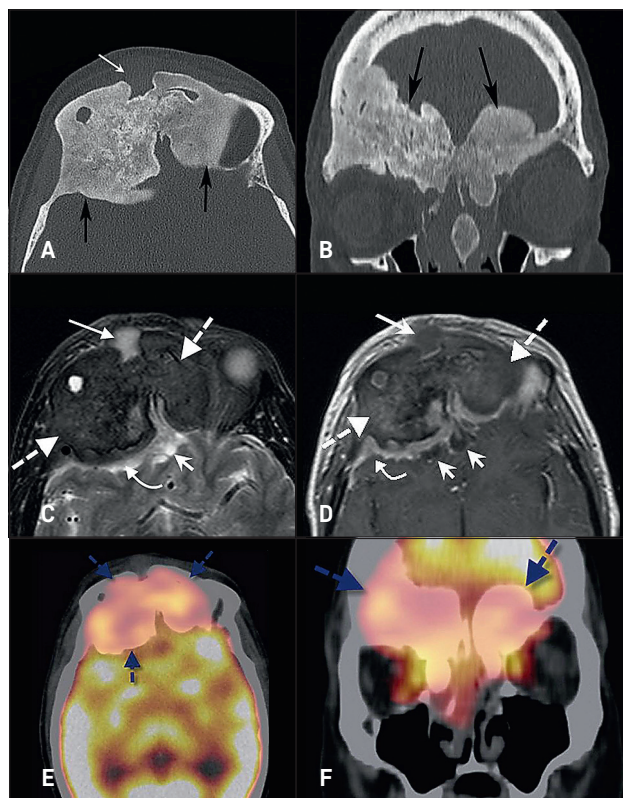
Существует ряд заболеваний и патологических состояний костей черепа, имеющих некоторые рентгенологические признаки, схожие с изменением при бета-талассемии, – это остеопетроз, полиоссальная фиброзная дисплазия, некоторые опухоли интракраниальной локализации, хронические воспаления, постоперационные изменения и заболевания, сопровождающиеся остеосклерозом. Дифференциальная диагностика таких заболеваний может вызвать затруднение. Также следует помнить о возможности возникновения опухолей и метастазов костей черепа.

**Остеопетроз** имеет диффузный характер изменений, как гиперостоз при бета-талассемии, однако особенностью остеопетроза является замещение губчатого вещества на компактное – это его важный дифференциальный рентгенологический признак. (рис. 4).

Характерное отличие *интракраниальных и интраназальных опухолей с выраженным склерозом*

### Рисунок 5

**Эстеziонейробластома:** **A, B** – на аксиальном и корональном срезах определяется выраженное диффузное утолщение лобной кости; костные массы распространяются в полость черепа и общий носовой ход; структура изменений гомогенная. **C, D** – аксиальные T2 и постконтрастные T1 FatSat-изображения показывают мягкотканые компоненты (закругленные стрелки) и неравномерное накопление контрастного препарата по всей площади изменений (пунктирные стрелки). Заметка: мелкие кисты на границе «опухоль – мозг» (короткие стрелки), мукоцеле (длинные стрелки). **E, F** – аксиальные и корональные FDG-PET CT изображения показывают активное накопление фтордезоксиглюкозы в гиперостозных костях, вызванное диффузной опухолевой инфильтрацией [10]

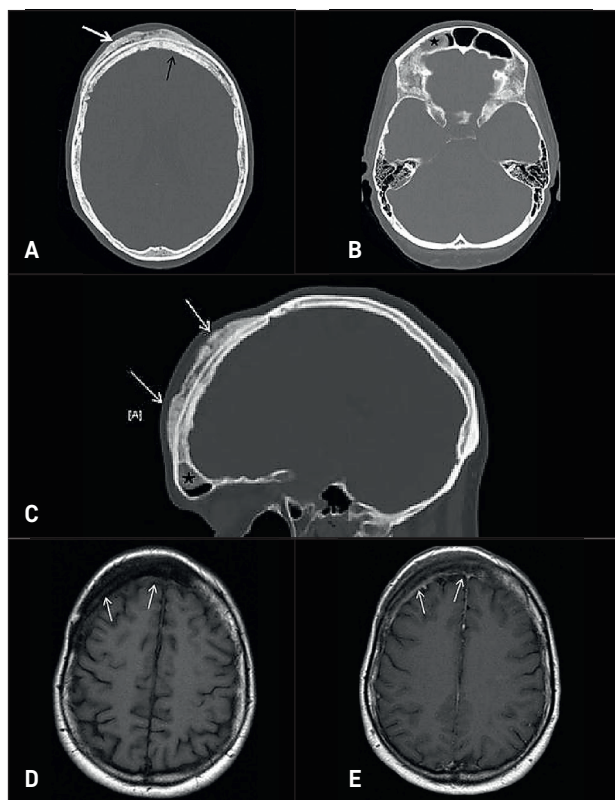


от гиперостоза при бета-талассемии – это локальность изменений, неоднородность структуры и неравномерная толщина образования. Даже при относительно равномерном остеосклерозе в опухоли сохраняются мягкотканые участки, которые могут накапливать контрастный препарат (рис. 5, 6) [6, 7].

Типичные КТ-признаки *фиброзной дисплазии* – неравномерное снижение плотности костной структуры при незначительном (реже – значительном) увеличении объема пораженной кости. В отличие от гиперостоза, при фиброзной дисплазии происходит

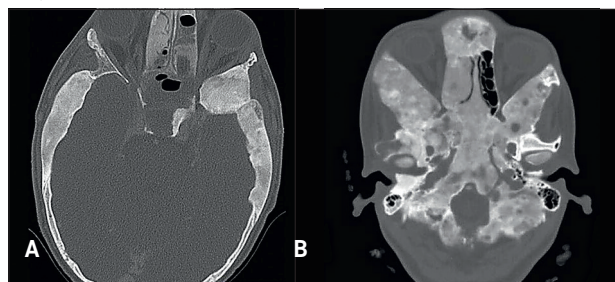
### Рисунок 6

**Менингиома:** **A, B, C** – на аксиальных и сагиттальных КТ-изображениях определяется утолщение диплое с дополнительными склеротическими участками по наружной и внутренней пластине лобной кости; в правой лобной пазухе – полиповидное разрастание мягкотканного компонента. **D, E** – нативные и постконтрастные T1WI-изображения показывают накопление парамагнетика оболочками в месте прилегания к патологическому участку [11]



### Рисунок 7

**Фиброзная дисплазия:** на аксиальных КТ-изображениях визуализируется неравномерное и несимметричное увеличение объема костей основания и свода черепа с изменением их структуры: **A** – «матовое стекло»; **B** – пятнисто-очаговый рисунок [14, 15]

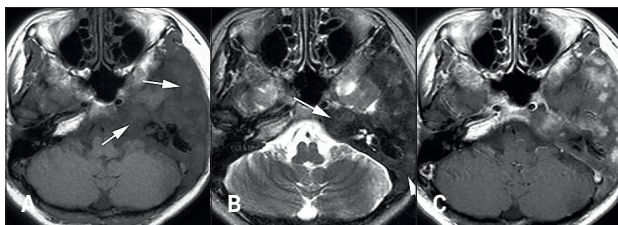


замещение нормальной костной ткани фиброзной. При визуализации участки высокой костной плотности хаотично смешиваются с гиподенсивными участками [8, 9]. Для детского и юношеского возраста характерна более однородная структура («матовое стекло»), для старшего возраста – пятнистый паттерн (рис. 7, 8) [10–12].

**Болезнь Педжета** – крайне редкое заболевание для детей и подростков. В англоязычной литературе встречаются единичные описания ювенильной формы болезни Педжета. Поражение костей свода черепа начинается с формирования зоны изолированного остеолитического диаметра несколько сантиметров,

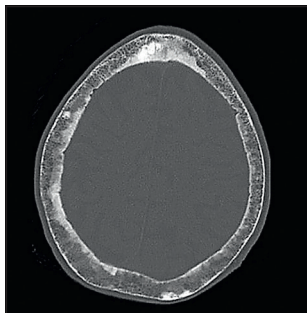
**Рисунок 8**

Фиброзная дисплазия: на МРТ фиброзная дисплазия имеет гетерогенный сигнал на T1WI и T2WI; постконтрастные T1WI-изображения показывают неравномерное накопление парамагнетика [16]



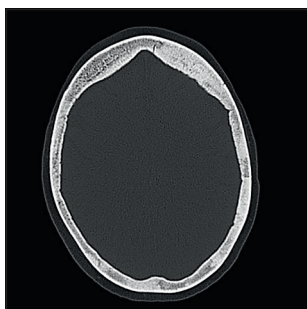
**Рисунок 9**

Болезнь Педжета: на аксиальных КТ-изображениях определяется утолщение костей свода черепа с неоднородной структурой за счет полиморфных участков склероза на фоне диффузно-разряженного диллоэ [17]



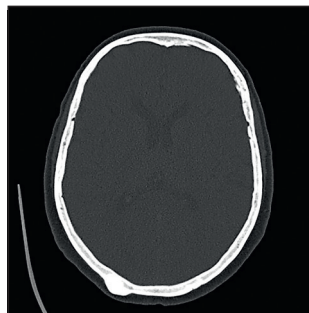
**Рисунок 11**

Метастазы рака груди: в костях черепа определяются множественные полиморфные разнокалиберные склеротические очаги [17]



**Рисунок 10**

Типичная компактная остеомы наружной пластинки затылочной кости [19]



**Рисунок 12**

Метастаз нейробластомы: в лобной кости определяется крупный солитарный метастаз в форме двояковыпуклой линзы; структура образования неоднородно склерозированная [17]

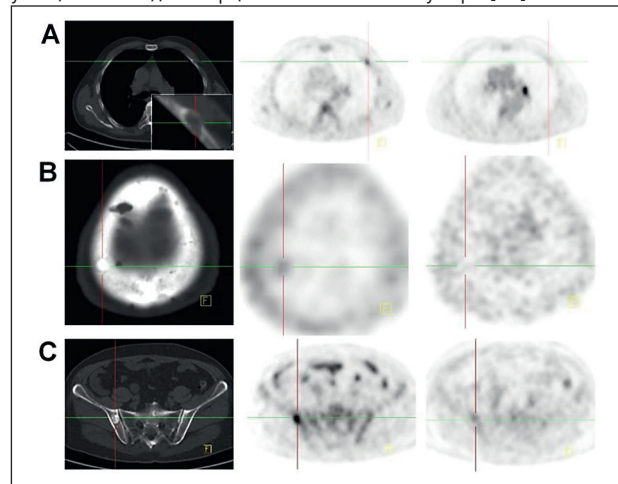


с четкими, фестончатыми контурами (*osteolysis circumscripta*). Зона остеолитического распространения обширна, занимая значительные участки свода черепа, а в ее центре формируются бесструктурные участки уплотненной кости. Хаотичное сочетание зон остеолитического и остеосклеротического в промежуточной стадии болезни придает рентгенологической картине ландшафтообразный рисунок. В стадии стабилизации остеосклеротические изменения преобладают, создавая весьма характерный «ватный» рисунок (рис. 9) [13].

**Остеома:** при ее локализации в костях свода черепа может расти из наружной или внутренней пластины и проявляться как добавочное образование в

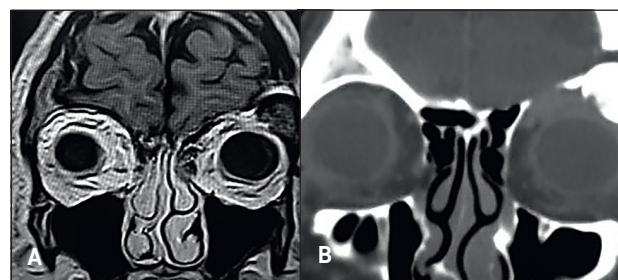
**Рисунок 13**

Множественные костные метастазы различной структуры (А – остеолитической, В – склеротической, С – смешанной) у пациента с аденокарциномой мочевого пузыря [20]



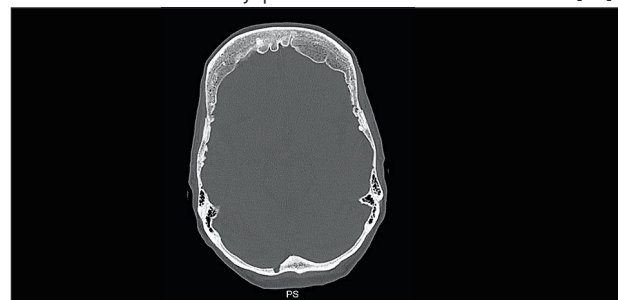
**Рисунок 14**

Гиперостоз в постоперационной области: А – на корональных T1WI в проекции левой слезной железы определяется участок низкого сигнала с четкими ровными контурами; В – на КТ-изображениях данный участок имеет костную плотность [23]



**Рисунок 15**

Синдром Морганьи–Стюарта–Мореля: на КТ-изображении в аксиальной проекции определяется неравномерное разрастание костной ткани по внутренней пластинке лобной кости [24]



виде сегмента шара. Основание остеомы широкое, структура – губчатая или компактная, плавно переходящая в структуру неизмененного губчатого вещества. Наружные контуры остеомы четкие, ровные, плавно переходят в окружающую замыкательную пластинку кости свода черепа [14]. Главное отличие от гиперостоза – локальность изменений (рис. 10) [15].

При дифференциальной диагностике гиперостоза и *костных метастазов* необходимо обратить внимание на деструктивный и склеротический тип поражения, характерный для метастазов. Чаще метастазы имеют небольшие размеры и мультифокальное расположение, однако бывают солитарными и крупными. При магнитно-резонансном исследовании костные метастазы могут накапливать контрастный препарат солидными участками, а при КТ может быть выявлена локальная реакция надкостницы в смежных отделах. Самый явный отличительный признак – накопление радиофармпрепарата метастазами при радионуклидном методе исследования (рис. 11–13) [13, 16].

При *хронических воспалительных заболеваниях* гиперостозы имеют локальную форму и располагаются непосредственно на уровне области воспаления. По данным исследований, проведенных корейскими учеными, многолетние (более 2 лет) хронические риносинуситы у детей приводят к гиперостозу стенок околоносовых пазух. Толщина стенок увеличивалась на 0,2–0,6 мм [17]. Описаны также случаи локального гиперостоза лобной кости и гипертрофии костного мозга после удаления опухоли слезной железы. Эти изменения связывают с хроническим воспалением и постоперационным периодом (рис. 14) [18].

При *синдроме Морганьи–Стюарта–Мореля* гиперостоз, как правило, не распространяется за пределы лобной кости и, в отличие от гиперостоза при бета-талассемии, имеет неровный бугристый контур (рис. 15) [19].

Гиперостоз костей лицевого черепа у детей встречается и при множестве других заболеваний – при тяжелых формах различных анемий, гипервитаминозе А, на фоне длительного приема изотретионина [20], противосудорожных препаратов, болезни Камурати–Энгельмана, болезни Ван Бухема [21],

при мутации, связанной с хромосомой 5p15.2–p14.1 в гене *AKNH* [22], нарушении на участке X-хромосомы на протяжении Xq27.3–xqter [23]. Однако, по имеющимся на сегодняшний день данным, достоверно дифференцировать изменения костей при данных заболеваниях по визуализационной картине не представляется возможным.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бета-талассемия – это заболевание кроветворной системы, из-за длительного, хронического течения которого у пациентов развиваются изменения в различных костях скелета, иногда в костях черепа. Последнее обстоятельство важно помнить как при интерпретации рутинных рентгенологических и томографических исследований, так и при оценке стоматологических рентгенологических исследований, так как гиперостоз в подобных случаях может быть одним из первых проявлений талассемии, своевременная диагностика которой минимизирует риск развития возможных осложнений со стороны нервной и костной систем.

Тем не менее гиперостоз – неспецифичный признак, который может формироваться при ряде других заболеваний. Мы надеемся, что знание заболеваний, сопровождающихся гиперостозом, и особенностей рентгенологических проявлений рассмотренных болезней и состояний поможет врачам провести дифференциальную диагностику, своевременно поставить диагноз и назначить адекватную терапию.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## ORCID

**А.С. Краснов** <http://orcid.org/0000-0003-1099-9332>

**К.С. Семин** <http://orcid.org/0000-0002-1897-9312>

**Е.С. Терновая** <http://orcid.org/0000-0002-9226-0676>

**Г.В. Терещенко** <http://orcid.org/0000-0001-7317-7104>

## Литература

1. Рейнберг С.А. Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов. Том 1, 4-е изд., испр. и доп. – М.: Медицина, 1964, с. 422–427.
2. Шадлинская Р.В. Особенности поражения челюстно-лицевой области при бета-талассемическом синдроме. Наука и образование в жизни современного общества, 2015, №8, 159.
3. Волкова С.А., Боровков Н.Н. Основы клинической гематологии. – М.: Изд-во «Нижгма», 2013, 169–172.
4. Tunaci M., Tunaci A., Engin G. Imaging features of thalassemia. Eur Radiol 1999; 9: 1804–9.
5. Madhok S. Dental considerations in Thalassemic patients IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS) 2014; 13 (6): 57–62.
6. Manzoor A., Daniel K. Hyperostotic Ecthesioneuroblastoma: Rare Variant and Fibrous Dysplasia Mimicker. Korean J Radiol 2014; 15 (1), 156–60.
7. Vlychou M., Inagaki Y., Stacey R.,

- Athanasou N.A. Primary intraosseous meningioma: an osteosclerotic bone tumour mimicking malignancy». Clin Sarc Res 2016; 6: 14.
8. Abdelkarim A., Green R., Startzell J. Craniofacial polyostotic fibrous dysplasia: a case report and review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2008; 106: 49–55.
  9. Lerner A., Lu D.A., Allison S.K., Shirosi M.S., Law M., White E.A. Calvarial Lesions and Pseudolesions: Differential Diagnosis and Pictorial Review of Pathologic Entities Presenting with Focal Calvarial Abnormalities. Neurograph 2013; 3: 108–17.
  10. Lee J., FitzGibbon E., Chen Y., et al. Clinical guidelines for the management of craniofacial fibrous dysplasia. Orphan J Rare Dis 2012; 7 (1): S2.
  11. McCarthy E.F. Fibro-Osseous Lesions of the Maxillofacial Bones. Head and Neck Pathol 2013; 7 (1): 5–10.
  12. Osamu Sakai, Curtin H.D., Hasso A.N., Swartz J.D. Head and Neck Imaging 2011, Chapter 19, 1231–61.
  13. Mitra I.M., Duraiswamy J., Benning H.M. Joy Clin Radiol 2016; 71 (4): 389–98.
  14. Кочергина Н.В. Лучевая диагностика опухолей и опухолеподобных поражений костей и мягких тканей. Изд. 1-е. – М.: ООО «Фирма стром», 2005, 152 с.
  15. Case report: Skull osteoma (2013) Available at: <https://radiopaedia.org/cases/skull-osteoma-2> (Case courtesy of Dr David Cuete, Radiopaedia.org, rID: 26056).
  16. Mi B., Yu C., Pan D., et al. Pilot Prospective Evaluation of 18F-Alfatide II for Detection of Skeletal Metastases. Theranostics 2015; 5 (10): 1115–21.
  17. Kim H.Y., Kim M., Dhong H.J. Changes of maxillary sinus volume and bony thickness of the paranasal sinuses in longstanding pediatric chronic rhinosinusitis. Int J Ped Otorhinolaryngol 2008; 72: 103–8.
  18. Behshad S., Sethi P., Valenzuela A.A. The malignancy masquerader: hyperostosis and bone marrow hypertrophy after pleomorphic adenoma removal. Canad J Ophthalmol 2015; 50 (6): 104–6.
  19. Case report: yperostosis frontalis interna (2014) Available at: <https://radiopaedia.org/cases/hyperostosis-frontalis-interna-4> (Case courtesy of Dr David Cuete, Radiopaedia.org, rID: 26881).
  20. Hauck Pinto B.C., Avelar J.C., Vilela E.M. Mandibular hyperostosis in a patient receiving orthodontic treatment while on isotretinoin for acne. Journal of the World Federation of Orthodontists 2014; 3: 91–4.
  21. van Egmond M.E., Dikkers F.G., Boot A.M. A rare cause of facial nerve palsy in children: Hyperostosis corticalis generalisata (Van Buchem disease). Eur J Pediatr Neurol 2012; 16: 740–3.
  22. Singh S., Qin C., Medarametla S. Craniometaphyseal dysplasia in a 14-month old: a case report and review of imaging differential diagnosis. Radiol Case Rep 2016; 11: 260–5.
  23. Borra V.M., Steenackers E., Freitas F. Localization of the gene for X-linked calvarial hyperostosis to chromosome Xq27.3–Xqter 2014; 58: 67–71.

## ОБОРУДОВАНИЕ И РАСХОДНЫЕ МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ bioMerieux

### Автоматизированные бактериологические анализаторы Vitek 2

Полностью автоматизированный бактериологический анализатор для идентификации и определения антибиотикочувствительности широкого спектра микроорганизмов. Анализаторы Vitek 2 позволяют определять чувствительность к антимикробным препаратам широкого спектра микроорганизмов, включая не только бактерии, но и грибы. Благодаря программному обеспечению система автоматически выявляет и отслеживает самые разнообразные механизмы резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам.



### Масс-спектрометр для идентификации микроорганизмов VITEK MS

В анализаторе VITEK MS реализована революционная технология экспресс-идентификации микроорганизмов методом MALDI-TOF (матричная лазерная времяпролетная масс-спектрометрия) с последующим анализом спектра с помощью базы данных VITEK MS.

VITEK MS позволяет провести идентификацию микроорганизма в течение нескольких минут. Отличительной чертой технологии является крайне низкая стоимость одного исследования.

VITEK MS включает станцию подготовки образцов VITEK MS PREP, которая надежно связывает информацию об образце с ячейками слайда VITEK MS и с позицией кассеты в VITEK 2, что облегчает как идентификацию, так и определение чувствительности к антибиотикам.



### Автоматизированные бактериологические анализаторы гемокультур BacT/ALERT 3D

Анализаторы серии BacT/ALERT 3D используются для ускоренного определения микробного роста в крови пациента. В большинстве случаев положительный результат может быть определен в течение первых суток с момента постановки теста. Окончательный отрицательный результат выдается через 5 суток.



**ОФИЦИАЛЬНЫЙ ДИСТРИБЬЮТОР bioMerieux В РФ**  
ООО "ОксиМед"  
115088 г. Москва, ул.  
2-я Машиностроения, д. 17, стр. 1  
Тел.: +7(495) 663-9115  
E-mail: info@oksi-med.ru