



Почкайло А.С.<sup>1</sup> ✉, Галашевская А.А.<sup>1</sup>, Водянова О.В.<sup>1,2</sup>, Чепурок Д.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения  
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Минская областная детская клиническая больница, Минск, Беларусь

## Мелореостоз в педиатрической практике: обзор литературы и клинический случай

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн статьи, сбор материала, анализ данных, написание текста и окончательное редактирование – Почкайло А.С., Галашевская А.А., Водянова О.В.; анализ данных и окончательное редактирование – Чепурок Д.А.

**Информированное согласие:** авторы получили информированное согласие пациента на опубликование изображений и информации о нем в медицинском издании.

**Для цитирования:** Почкайло А.С., Галашевская А.А., Водянова О.В., Чепурок Д.А. Мелореостоз в педиатрической практике: обзор литературы и клинический случай. *Педиатрия Восточная Европа*. 2024;12(1):112–130. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.1.011>

Подана: 23.01.2024

Принята: 04.03.2024

Контакты: apochk@rambler.ru

### Резюме

Мелореостоз – редкая доброкачественная склерозирующая дисплазия костей, характеризующаяся гиперостозом (обычно ограниченным), клинически проявляющаяся болью, скованностью, деформациями конечностей и контрактурами суставов. В медицинской литературе к настоящему времени описано около 400 клинических случаев этого заболевания. Мелореостоз может манифестировать в любом возрасте. По данным литературы, около 50% всех случаев заболевания диагностируется к 20 годам. Коварство этого малоизученного заболевания заключается в его длительной бессимптомности. Любая кость скелета может поражаться у страдающего мелореостозом пациента, но наиболее часто патологический процесс локализуется в длинных костях нижних конечностей. Для диагностики мелореостоза в большинстве случаев достаточно проведения стандартной рентгенографии. Применяемое лечение является симптоматическим и направлено на купирование болевого синдрома, коррекцию костных деформаций и восстановление полного объема движений в пораженных сегментах тела. С этой целью применяются как консервативные, так и хирургические методы лечения. В статье представлен обзор литературы с описанием клинических проявлений, современных методов диагностики и лечения мелореостоза. Приведен клинический случай мелореостоза у 8-летнего ребенка со склеродермоподобным поражением кожи в дебюте заболевания и описанием динамики развития заболевания на протяжении последующих десяти лет наблюдения, свидетельствующей о постепенном и неуклонном прогрессировании патологического процесса с течением времени.

**Ключевые слова:** мелореостоз, гиперостоз, склеродермоподобное поражение кожи, несоответствие длины конечностей

Aliaksei S. Pachkaila<sup>1</sup> ✉, Ala A. Halasheuskaya<sup>1</sup>, Volga V. Vadzianava<sup>1,2</sup>,  
Dzina A. Chapurok<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Minsk Regional Children's Clinical Hospital, Minsk, Belarus

## Melorheostosis in Pediatrics: A Literature Review and a Clinical Case

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** article concept and design, material collection, data analysis, text writing and final editing – Pachkaila A., Halasheuskaya A., Vadzianava V.; data analysis and final editing – Chapurok D.

**Informed consent:** the authors obtained the patient's informed consent to publish his images and related information in the medical edition.

**For citation:** Pachkaila A., Halasheuskaya A., Vadzianava V., Chapurok D. Melorheostosis in Pediatrics: A Literature Review and a Clinical Case. *Pediatrics Eastern Europe*. 2024;12(1):112–130 (in Russian). <https://doi.org/10.34883/Pl.2024.12.1.011>

Submitted: 23.01.2024

Accepted: 04.03.2024

Contacts: apochk@rambler.ru

### Abstract

Melorheostosis is a rare benign sclerosing bone dysplasia characterized by hyperostosis (usually limited), clinically manifested by pain, stiffness, limb deformities, and joint contractures. About 400 clinical cases of this disease have been described in the medical literature to date. Melorheostosis can manifest at any age. According to the literature, about 50% of all cases of the disease are diagnosed by the age of 20. The insidiousness of melorheostosis lies in the long-term asymptomaticity. Any bone of the skeleton can be affected by this disease, but most often the pathological process is localized in the long bones of the lower extremities. To diagnose melorheostosis, a routine X-ray is sufficient in most cases. The treatment used is symptomatic and aimed at relieving pain, correcting bone deformities, and restoring full range of motion in the affected body segments. For this purpose, both conservative and surgical methods of treatment are used. The article presents a review of the literature describing clinical manifestations, modern methods of melorheostosis diagnosis and treatment. A clinical case of melorheostosis in an 8-year-old child with a scleroderma-like skin lesion at the onset of the disease and a description of the disease evolution over the next ten years of follow-up, indicating a gradual and steady progression of the pathologic process over time, is presented

**Keywords:** melorheostosis, hyperostosis, scleroderma-like skin lesions, limb length discrepancy

### ■ ВВЕДЕНИЕ

Мелореостоз (синонимы: болезнь Лери, синдром/болезнь Лери – Жоани, ризо-мономелореостоз) – редкая доброкачественная склерозирующая костная дисплазия, при которой поражаются как кортикальный слой кости, так и прилегающие структуры мягких тканей со склеротомным типом распространения [1]. Термин

«мелореостоз» происходит от греческих слов *melos* (конечность) + *rhei* (течь) + *osteon* (кость) и означает «стекающая вдоль конечности кость» [2]. Данное название заболевание получило из-за неравномерного гиперостоза кортикального слоя кости с линейным и сегментарным распространением, рентгенологически напоминающего расплавленный воск от свечи, «стекающий» вдоль оси кости [2, 3]. Любая кость может быть поражена при этом заболевании, но наиболее часто патологический процесс обнаруживается в длинных костях нижних конечностей. Часто поражается несколько смежных костей с односторонним распространением и асимметричным распределением [1].

Заболевание впервые было описано A. Leri и J. Joanny в 1922 г. у 39-летней женщины с 8-летним анамнезом болевого синдрома в области левого плеча [4]. С момента этой первой публикации в медицинской литературе описано около 400 случаев мелореостоза в виде единичных сообщений либо в виде небольших серий случаев [1]. Предполагаемая распространенность заболевания в мире составляет 1/1 000 000 [5]. Мелореостоз может манифестировать в любом возрасте и в равной степени встречается как у мужчин, так и у женщин [1].

Согласно «Нозологии генетических нарушений скелета» 11-го пересмотра (2023 г.) мелореостоз входит в группу остеосклеротических заболеваний (группа 25), включающую 42 нозологии [6]. Следует отметить, что обновленная «Нозология генетических нарушений скелета» в настоящее время содержит 771 заболевание, ассоциированное с 552 генами, а наиболее значительным изменением по сравнению с предыдущими версиями документа является принятие диадной системы наименования, связывающей скелетный фенотип с названием лежащего в основе гена с мутацией. В «Нозологии генетических нарушений скелета» 11-го пересмотра мелореостоз занимает следующие 2 позиции [6]:

- мелореостоз с остеопойкилозом, связанный с мутацией гена LEMD3 (LEM domain-containing protein 3), №25-0080 (аутосомно-доминантный тип наследования, включает смешанную склерозирующую дисплазию костей); представлен также в базе данных OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man – Онлайн Менделеевское наследование у человека) под номером 166700 [7];
- мелореостоз, связанный с мутацией гена MAP2K1 (mitogen-activated protein kinase kinase 1), № 25-0090 (спорадический, тип наследования – неизвестен); представлен также в базе данных OMIM под номером 155950 [8].

Согласно современным литературным данным, большинство случаев мелореостоза является изолированным заболеванием (OMIM: 155950) [2, 9], реже оно сочетается с другими гиперостотическими заболеваниями костей, такими как остеопойкилоз (OMIM: 166700), синдром Бушке – Оллендорфа (OMIM: 166700) [10, 11] или является одним из проявлений смешанной склерозирующей дисплазии костей, характеризующейся вариательной комбинацией мелореостоза, остеопойкилоза и полосчатой остеопатии [12].

В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) мелореостоз кодируется как «M85.8 – Другие уточненные нарушения плотности и структуры костей» [13], а в МКБ 11-го пересмотра – «LD24.1Y «Другие уточненные заболевания костей с повышенной плотностью костей» [14].

## ■ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Данные научной литературы свидетельствуют о том, что клинические проявления и выраженность симптомов при мелореостозе могут очень сильно варьировать в зависимости от возраста пациента на момент манифестации заболевания, локализации и распространенности патологического процесса, а также наличия сопутствующего поражения мягких тканей. Мелореостоз, как правило, дебютирует в детстве или подростковом возрасте, хотя может манифестировать в любом возрасте [1, 5]. По данным литературы, около 50% всех описанных случаев диагностируются к 20 годам [1, 15].

Коварство мелореостоза заключается в его длительной бессимптомности. Заболевание обычно начинается незаметно, с медленным прогрессирующим течением, что существенно затрудняет его диагностику на ранних стадиях. По мере прогрессирования заболевания появляются его клинические симптомы, связанные с локальной эволюцией патологических изменений в кости и распространением поражений на прилежащие мягкие ткани и суставы [15, 16].

К основным клиническим симптомам мелореостоза относятся [1, 3, 16, 17]:

- локальная боль;
- скованность и ограничение объема движений в суставах;
- деформация костей и суставов;
- отечность пораженной конечности;
- несоответствие длины конечностей (обычно пораженная конечность короче);
- онемение и слабость в пораженной конечности.

Исследование с участием 24 пациентов, проведенное клиникой Мэйо [18], показало, что боль была наиболее распространенным симптомом (83%), за ней следовали деформация костей (54%), ограничение движений (46%), онемение (38%) и слабость (25%).

Следует отметить, что клинические проявления мелореостоза у детей и взрослых несколько различаются. У детей первым признаком заболевания может быть несоответствие длины конечностей (укорочение или удлинение пораженной конечности), клинически проявляемое безболезненной хромотой [19], а также наличие деформации или контрактуры суставов [20]. Взрослые чаще предъявляют жалобы на боль, тугоподвижность суставов или прогрессирующую деформацию [21]. Боль часто обусловлена механическими факторами, включая прямое давление на костные разрастания, импиджмент-синдромы суставов или изменения суставов в результате деформаций, а также в связи с компрессией нервов, в том числе со сдавлением корешков спинномозговых нервов, срединного нерва (синдром запястного канала (карпальный туннельный синдром)) [22].

У некоторых пациентов первыми признаками мелореостоза могут быть локальные изменения кожи или мягких тканей, которые проявляются в виде появления склеродермоподобных участков кожи (по типу линейной склеродермии), эритемы, отека, гипертрихоза, подкожного фиброза, фибром, фибролипом, эктопического костеобразования, капиллярных гемангиом, лимфангиэктазий или артериальных аневризм [1, 3, 22, 23]. Кожные изменения иногда наблюдаются в младенчестве и могут быть обнаружены до того, как гиперостоз будет распознан рентгенологически. В некоторых случаях кожа над пораженными костными структурами имеет пятнистый вид, чем-то напоминающий ретикулярное ливедо [22]. В исследовании S. Jha и

соавторов было показано, что наличие эритематозных пятен на коже над пораженной костью характерно для мелореостоза, связанного с мутацией гена MAP2K1 [2]. Вследствие фиброзных изменений кожи и мягких тканей, окружающих пораженную кость, вовлечения сухожилий и суставной капсулы, развиваются контрактуры и деформации суставов, включая эквиноварусную косолапость, сгибательные контрактуры тазобедренного и коленного суставов [22]. J. Artner и соавторы, проанализировав 313 описанных в литературе случаев мелореостоза, пришли к выводу о том, что многие случаи этого заболевания с контрактурами, склеродермоподобными поражениями кожи или деформациями в случае отсутствия рентгенологической визуализации ошибочно диагностировались как артрогрипоз, склеродермия или косолапость [23]. Учитывая полученные данные, при наличии у пациента артериовенозных пороков развития или склеродермоподобных изменений кожи, при различиях в длине конечностей или их деформации, при контрактурах суставов во избежание постановки неверного диагноза и, следовательно, назначения неправильного лечения целесообразно проведение рентгенологического исследования пораженной конечности [23].

Согласно данным научной литературы, при мелореостозе может поражаться любая кость, но наиболее часто отмечается поражение длинных трубчатых костей периферического скелета, при этом кости нижних конечностей поражаются чаще, чем кости верхних конечностей [1, 18, 23]. Реже в патологический процесс вовлекаются мелкие кости кисти и стопы [18, 20, 23]. Наиболее редко встречается поражение костей осевого скелета: позвоночника, ребер, костей черепа [18, 23, 24]. Поражение позвоночника в основном протекает бессимптомно и часто является случайной находкой при рентгенологическом исследовании, выполненном по другим причинам. Однако в некоторых случаях при прогрессировании заболевания с ущемлением прилегающих структур, включая сосудисто-нервные пучки, могут наблюдаться выраженная боль в спине, прогрессирующая миелопатия, радикулопатия, головокружения и симптомы вертебробазиллярной недостаточности [25, 26].

Костные поражения при мелореостозе, как правило, односторонние с вовлечением одной кости (монооссальная форма), одной конечности (мономелическая форма) или нескольких костей (полиоссальная форма) [23, 27]. C. Zhang и соавторы при ретроспективном анализе 223 случаев мелореостоза, зарегистрированных в Китае, обнаружили, что мономелическая форма является наиболее частым проявлением заболевания (79%), далее по частоте встречаемости следовала полиоссальная форма (18%), наиболее редко регистрировалась монооссальная форма (3%) [27]. Следует отметить, что ранняя манифестация заболевания с вовлечением нескольких конечностей может свидетельствовать о более неблагоприятном прогнозе с точки зрения осложнений [1, 16].

Мелореостоз имеет хроническое течение, периоды обострения чередуются с периодами ремиссии [1, 16, 27]. Поражения костей обычно быстро прогрессируют в детстве (рентгенологическая картина преобладает над клинической) с постепенным замедлением прогрессирования во взрослом возрасте [27], что, вероятно, связано с разной скоростью костного ремоделирования у детей и взрослых.

## ■ ДИАГНОСТИКА

Диагностика мелореостоза основывается на выявлении характерных клинических и рентгенологических признаков [1]. Клинический анамнез и физикальное обследование должны быть сосредоточены на установлении клинических симптомов и анализе генеалогического анамнеза пациента, а также выявлении анатомического распределения любых видимых или ощутимых неровностей костных структур и связанных с ними изменений на коже [28].

Хотелось бы еще раз обратить внимание на то, что у некоторых пациентов мелореостоз протекает бессимптомно и, следовательно, может быть случайной рентгенологической находкой (например, при рентгенологическом исследовании по поводу травмы). Мелореостоз – это рентгенологический диагноз [23]. Из модальностей лучевой диагностики часто бывает достаточно стандартной рентгенографии, при этом обязательно включение в исследование всей пораженной конечности, а не отдельного ее сегмента. Классические рентгенологические признаки мелореостоза включают плотный, неравномерный, эксцентричный гиперостоз как периостальной, так и эндостальной поверхностей кортикального слоя кости с уникальным паттерном анатомического распределения [1]. Гиперостоз обычно ограничен одной стороной конечности (медиальной или латеральной) и может прогрессировать проксимально-дистально, создавая на рентгенограммах характерный вид «стекающего по свече воска» в виде продольных сплошных или прерывистых полос уплотнения костной ткани на внутренней и/или внешней поверхности пораженной кости [22, 29]. В основном наблюдается диафизарное поражение с отчетливыми границами между пораженной и нормальной костью [23]. Наличие феномена «стекающего по свече воска» является классическим рентгенологическим признаком мелореостоза [3]. В исследовании S. Jha и соавторов было показано, что патогномичный рентгенологический паттерн в виде «стекающего по свече воска» является предиктором мелореостоза, ассоциированного с мутацией гена MAP2K1 [2].

В отличие от типичной рентгенологической картины у взрослых пациентов, представляющей собой диафизарный периостальный склероз, расположенный вдоль длинных костей, у детей рентгенологические проявления обычно локализуются эндостально, таким образом, внешний контур кости у них не изменен [23]. У взрослых пациентов при прогрессировании патологического процесса вовлекаются периостальные ткани, что является причиной формирования сгибательных контрактур коленных и тазобедренных суставов (вплоть до анкилозов), вальгусной и варусной деформаций стоп, деформаций пораженных конечностей [30]. В более поздних стадиях заболевания у пожилых пациентов эндостальный гиперостоз может приводить к частичной или полной облитерации костномозговых каналов длинных трубчатых костей [23]. Иногда наблюдается кальцификация мягких тканей и эктопическая оссификация [5, 23].

Следует отметить, что классический рентгенологический признак встречается не у всех пациентов, что может служить причиной затруднений в постановке точного диагноза и повлечь за собой диагностические ошибки. J. Freyschmidt описал пять рентгенологических паттернов мелореостоза [31]:

- классический;
- остеомоподобный;
- подобный оссифицирующему миозиту;



- подобный полосчатой остеопатии;
- смешанный.

В сложных и сомнительных случаях может понадобиться проведение компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), особенно пациентам, у которых локализация боли не коррелирует с анатомическим расположением патологического процесса на обычных рентгенограммах или наблюдается поражение осевого скелета [32]. КТ является основным визуализирующим исследованием для точного определения локализации и характеристики поражения костей, в то время как МРТ лучше позволяет оценить изменения прилегающих к очагам гиперостоза мягких тканей и костный мозг [32].

В определенных случаях в дифференциальной диагностике мелореостоза от других заболеваний костей может помочь сцинтиграфия костей скелета. Так, например, данный вид исследования позволяет исключить из спектра дифференциальной диагностики остеопойкилию и полосчатую остеопатию, для которых не характерно накопление радиофармацевтического препарата в очагах поражения [23, 28]. Сцинтиграфия костей скелета позволяет определить распространенность патологического процесса, выявив отдаленные очаги мелореостоза во всем скелете даже на ранних стадиях заболевания, что может быть использовано для оценки и мониторинга активности заболевания [28, 33].

Следует также отметить, что для диагностики мелореостоза не требуется в рутинном порядке проведения биопсии кости, но она может быть полезна в спорных случаях, а также для исключения потенциальной злокачественности процесса [23, 34].

Общеклиническое исследование крови и мочи, включая исследование показателей фосфорно-кальциевого обмена и маркеров костного метаболизма, как правило, не выявляет отклонений от нормы [1, 3, 28], однако данные исследования могут быть показаны для оценки общего состояния скелета и дифференциальной диагностики. Отсутствие выраженных отклонений от нормы в содержании и активности маркеров костного метаболизма в крови может быть обусловлено очаговым характером заболевания [28].

Проведение молекулярно-генетического исследования на сегодняшний день не является обязательным для верификации диагноза мелореостоза и используется в основном при научных исследованиях. Н. Kang и соавторы, изучая генетическую природу этого заболевания, пришли к выводу о том, что описываемая скелетная дисплазия является генетически гетерогенным заболеванием, связанным с мутацией в зародышевой линии LEMD3 или с соматическими мутациями в генах MAP2K1 или SMAD3, ответственными за развитие мелореостоза посредством различных молекулярных и клеточных механизмов [9, 35].

## ■ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Мелореостоз относительно легко верифицировать при выявлении характерного рентгенологического признака – «стекающего по свече воска», но далеко не все случаи соответствуют этому классическому описанию. Мелореостоз нередко приходится дифференцировать с широким спектром заболеваний, в первую очередь сопровождающихся увеличением плотности кости (остеопетроз, остеосклероз и гиперостоз), а также со злокачественными новообразованиями костей [22]. Наиболее часто в круг дифференциально-диагностического поиска включают полосчатую

остеопатию, остеопойкилоз, оссифицирующий миозит, остеонид-остеома и остеогенную саркому [5]. Иногда возникает необходимость дифференцировать мелореостоз от генетических нарушений, связанных с костными разрастаниями (множественные наследственные экзостозы, множественные энхондроматозы (болезнь Олье)) или сопровождаемых эктопической оссификацией (прогрессирующий оссифицирующий миозит, прогрессирующая костная гетероплазия) [22].

## ■ ПРОГНОЗ

Прогноз при мелореостозе достаточно вариабелен и зависит от возраста пациента на момент манифестации заболевания, локализации и распространенности патологического процесса. Мелореостоз не влияет на продолжительность жизни пациента, но в некоторых случаях приводит к существенному ограничению активной жизни пострадавших лиц с развитием тяжелой инвалидности [26, 36]. Необходимо подчеркнуть, что мелореостоз – это доброкачественное заболевание, вместе с тем в научной литературе описаны единичные случаи развития на фоне мелореостоза остеосаркомы [37–39] и злокачественной фиброзной гистиоцитомы [40].

## ■ ЛЕЧЕНИЕ

После верификации диагноза и определения прогноза возникает вопрос о разработке оптимального плана лечения пациента. Следует отметить, что в настоящее время, учитывая небольшое количество описанных случаев мелореостоза во всем мире, не разработано единых рекомендаций по его лечению, и, следовательно, план лечения должен быть индивидуализирован для каждого пациента в зависимости от его возраста, клинических симптомов и тяжести заболевания. Случайно выявленные бессимптомные случаи мелореостоза как у детей, так и у взрослых, как правило, не нуждаются в каком-либо лечении [23]. Напротив, в случае развития у пациента тяжелых контрактур и деформаций потребуется участие многопрофильной команды специалистов, включающей врача – травматолога-ортопеда, пластического хирурга, физического терапевта и эрготерапевта [41].

Применяемое лечение является симптоматическим и направлено на улучшение качества жизни пациента. Основными целями лечения являются: купирование болевого синдрома, исправление деформаций и восстановление полного диапазона движений. С этой целью применяются как консервативные, так и хирургические методы лечения [27, 41]. Консервативное лечение в основном направлено на облегчение боли, которая может иметь многофакторное происхождение [22]. Четкое определение причины болевого синдрома позволяет подобрать наиболее эффективные способы его лечения. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) и физическая терапия являются первым шагом в лечении мелореостоза [16]. В нескольких исследованиях сообщалось об эффективном купировании боли при использовании лекарственных препаратов на основе бисфосфонатов [41–44], нифедипина [45], деносумаба [46]. Для лечения нейропатической боли, связанной с ущемлением нерва из-за мелореостотического разрастания кости, могут быть рассмотрены такие препараты, как прегабалин и габапентин [28]. К другим альтернативным методам лечения относят серийное гипсование, блокаду периферических нервов и симпатэктомию [16, 27].



Хирургические варианты лечения мелореостоза включают удлинение конечностей и сухожилий, фасциотомию, капсулотомию, остеотомию, иссечение фиброзной ткани и/или гиперостотических поражений, контралатеральный эпифизеодез, артроедез, каллотаза и ампутацию [5, 16, 23, 27]. Следует отметить, что при хирургическом лечении деформаций конечностей у пациентов с мелореостозом нередко возникают рецидивы, требующие повторной операции [18, 23, 27, 47]. Для достижения оптимальных результатов оперативные вмешательства рекомендовано проводить преимущественно после достижения пациентом скелетной зрелости [5, 23].

Будущие научные исследования мелореостоза, ассоциированного с соматическими мутациями в гене MAP2K1, кодирующем протеинкиназу MEK1, открывают перспективы по разработке ингибиторов MEK, что позволит проводить таргетное лечение у пациентов с MAP2K1-ассоциированным типом заболевания [9, 28].

## ■ ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Приводим описание клинического случая диагностики мелореостоза у 8-летнего ребенка со склеродермоподобным поражением кожи в дебюте заболевания с отражением динамики развития заболевания на протяжении последующих десяти лет, свидетельствующей о неуклонном прогрессировании патологического процесса с течением времени. На наш взгляд, приведенный в статье клинический случай представляет большой практический интерес для врачей различных специальностей, включая врачей-педиатров, поскольку мелореостоз является редкой патологией, которая, как правило, дебютирует в детском возрасте. Особенностью представленного клинического случая является манифестация заболевания, начиная со склеродермоподобного кожного синдрома, имитирующего ювенильную склеродермию. К моменту публикации статьи наблюдаемый пациент достиг 18-летнего возраста, что позволяет проследить динамику развития заболевания, начиная с младшего школьного возраста.

### **Анамнез жизни пациента А.**

Мальчик родился от II беременности, II самостоятельных родов в сроке 39 недель (старший брат здоров). Беременность матери протекала на фоне хронического тонзиллита. Масса тела при рождении – 3130 г, длина тела – 52 см, оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. Ранний неонатальный период протекал без особенностей. Ребенок выписан под наблюдение врача-педиатра участкового на 5-е сутки жизни.

На первом году жизни рос и развивался соответственно возрасту, в физическом и нервно-психическом развитии не отставал от сверстников. В возрасте 1 года у ребенка диагностирована анемия легкой степени, начиная с 3-летнего возраста регистрировались частые острые респираторные заболевания (до 8–10 эпизодов в год). С 6-летнего возраста мальчик находился под наблюдением врача-фтизиатра с диагнозом «тубинфицирование». Пациент периодически посещал врача – детского хирурга и травматолога-ортопеда по поводу плосковальгусной установки стоп. Аллергологический анамнез неотягощен. Переломов костей не отмечалось.

Наследственный анамнез: у матери пациента – хронический тонзиллит, пролапс митрального клапана I степени, уплотнение створок аортального клапана; у отца – артериальная гипертензия.

### Анамнез заболевания

С 6-летнего возраста у мальчика в верхней трети наружной поверхности правого бедра появились незудящие высыпания в виде бляшек белесоватого цвета в количестве 10–15 элементов, по поводу чего родители ребенка неоднократно консультировались у педиатра и дерматовенеролога. В возрасте 7 лет у пациента после падения с велосипеда появилась деформация II пальца правой стопы, выполнена рентгенография стопы, диагностирован экзостоз II пальца правой стопы, назначен электрофорез с лидазой.

С возраста 7,5 года у ребенка отмечалось незначительное уплотнение и отечность тканей правого бедра. В 8-летнем возрасте мальчик направлен на консультацию к врачу – травматологу-ортопеду по поводу уплощения свода стоп. При медицинском осмотре травматологом-ортопедом у пациента выявлены укорочение правой нижней конечности (на 1 см) и левосторонний компенсаторный поясничный сколиоз I степени; рекомендовано проведение рентгенографии костей таза с последующим контрольным медицинским осмотром через 2 месяца. Ребенок в этот же период консультирован врачом – детским кардиоревматологом, выставлен диагноз: ювенильная склеродермия? Панникулит. Артрит. Хронический тонзиллит. Для уточнения диагноза мальчик госпитализирован в кардиоревматологическое отделение городской детской больницы, где было проведено комплексное клинико-лабораторно-инструментальное обследование с консультацией врачей-специалистов различного профиля, включая врача – детского хирурга, детского онколога-гематолога, травматолога-ортопеда.

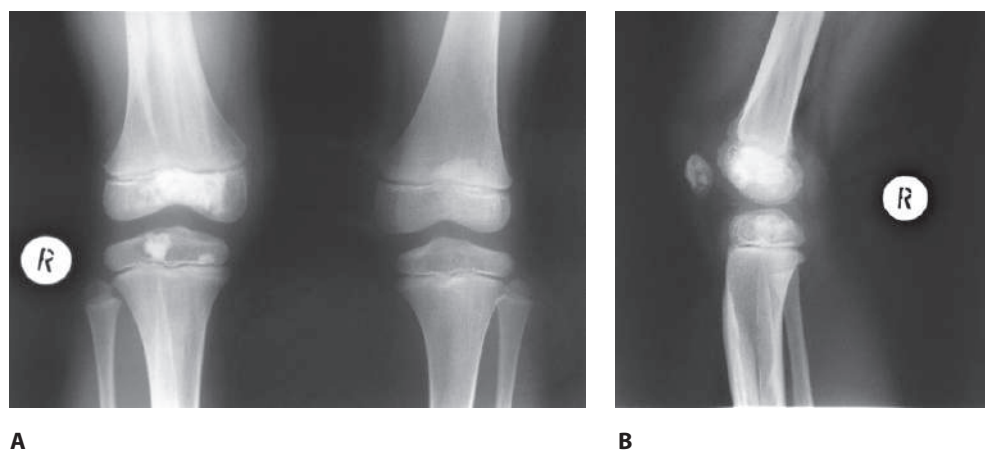
При лабораторном обследовании не выявлено значимых отклонений в общеклинических и биохимических показателях крови; ревмоиммунологическая панель Euroline ANA профиль № 3 – отрицательная, LE-клетки не обнаружены.

При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) коленных суставов и мягких тканей бедер в полости правого коленного сустава свободной жидкости, доступной для визуализации, не определялось, обнаружено увеличение переднезаднего размера мягких тканей правого бедра от его поверхности до бедренной кости. При проведении УЗИ сердца обнаружены бicuspidальный аортальный клапан (функция клапана не нарушена) и дополнительные хорды в полости левого желудочка. УЗИ органов брюшной полости выявило наличие умеренно увеличенных лимфатических узлов в проекции ворот печени и панкреатодуоденальной зоны с неизменной эхоструктурой, изгиб желчного пузыря. УЗИ щитовидной железы – без патологии.

Рентгенологическое исследование коленных суставов в 2 проекциях верифицировало наличие в эпифизах костей, образующих правый коленный сустав, и в надколеннике участков остеосклероза различных размеров и формы, а в проксимальной (видимой) части правой большеберцовой кости и дистальном отделе бедренной кости выявлены признаки гиперостоза (рис. 1).

Ребенок осмотрен врачом – детским хирургом, гнойно-воспалительных заболеваний костей и суставов не выявлено.

В последующем с целью исключения онкологических заболеваний и выполнения КТ коленных суставов ребенок был направлен в онкогематологический центр республиканского уровня. При КТ коленных суставов (рис. 2) и пересмотре ранее выполненных рентгенограмм описано неравномерное утолщение коркового слоя дистального отдела правой бедренной кости и проксимального отдела правой



**Рис. 1. Рентгенограммы коленных суставов пациента: А – прямая проекция, В – боковая проекция правого коленного сустава**

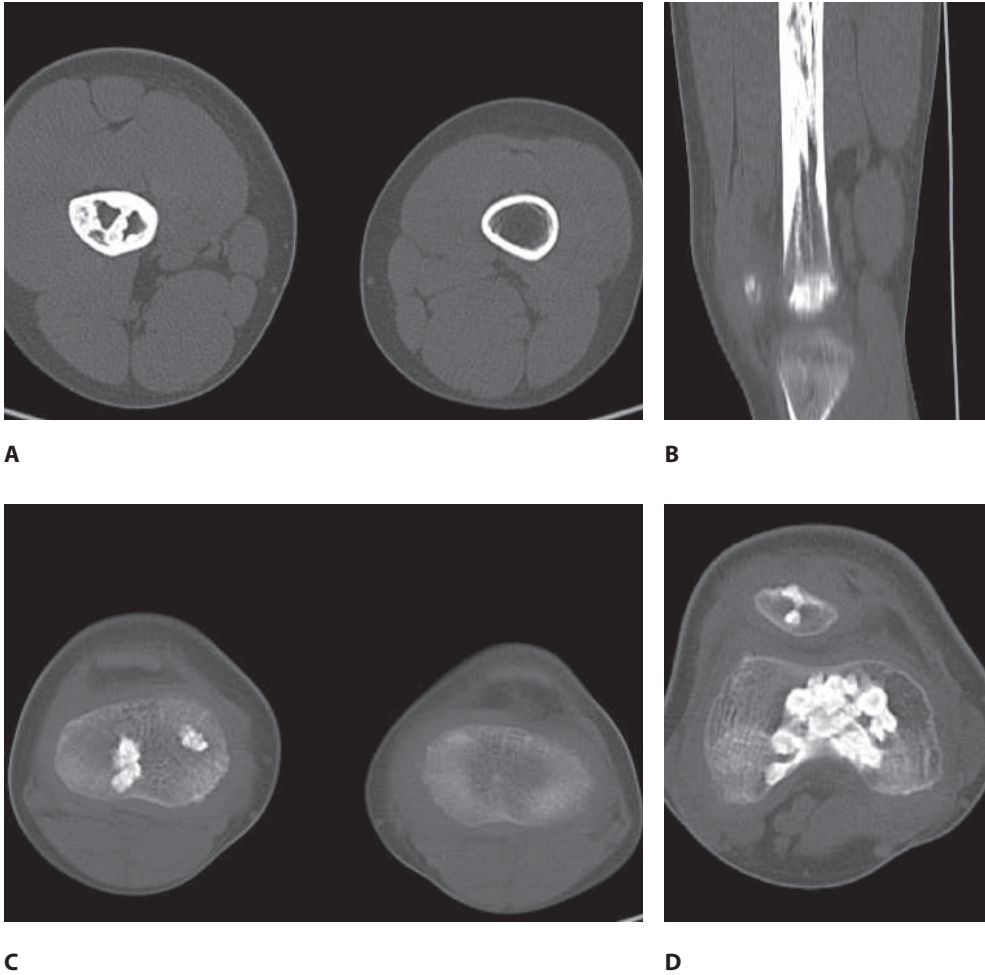
**Fig. 1. Knee X-rays of the patient: A – frontal projection, B – lateral projection of the right knee joint**

большеберцовой кости за счет эностоза; в губчатом веществе околоуставных частей бедренной, большеберцовой костей, надколенника (более выражено в эпифизах) справа определялись равновеликие аморфные зоны обызвествления (большее число из них были кольцевидной формы); отмечалось утолщение мышц в области правого коленного сустава, без достоверного дополнительного мягкотканного компонента. Со стороны левого коленного сустава видимых изменений не выявлено. Заключение: КТ-картина патологической перестройки правого коленного сустава, вероятно, как проявление трофических изменений (зоны обызвествления губчатого вещества, вероятно, как отображение постинфарктных изменений костного мозга?). Данных в пользу наличия онкопатологии на уровне исследования достоверно не выявлено.

С целью уточнения диагноза для дальнейшего обследования пациент был направлен на консультацию к врачу – травматологу-ортопеду в травматолого-ортопедический центр республиканского уровня, где была выполнена стандартная рентгенография костей таза и нижних конечностей, которая продемонстрировала наличие обширного, неравномерного эндостального гиперостоза в диафизах правой бедренной и правой большеберцовой костей, а также пяточного гиперостоза в их эпифизах.

На основании анамнестических, клинических и рентгенологических данных врачом – травматологом-ортопедом пациенту впервые (в возрасте 8 лет) был верифицирован диагноз: мелореостоз, полиоссальная форма поражения. Укорочение правой нижней конечности на 1–1,5 см. Склеродермоподобный кожный синдром, вторичный. После верификации данного диагноза ребенок регулярно проходил обследование у врача – травматолога-ортопеда на республиканском уровне.

Следует отметить, что в ходе обследования пациента при проведении УЗИ лимфатических узлов выявлена умеренная гиперплазия паховых лимфоузлов с обеих сторон (справа – 20×3 мм, 9×4 мм; слева – 16×4 мм), в связи с чем ребенок в последующем



**Рис. 2. КТ-исследование пациента: А – нижняя треть бедренных костей в аксиальной плоскости, В – правая бедренная кость в сагиттальной плоскости, С – эпифизы большеберцовых костей в аксиальной плоскости, D – мыщелки правой бедренной кости в аксиальной плоскости**  
**Fig. 2. CT of the patient: A – lower third of the femur in the axial plane, B – right femur in the sagittal plane, C – tibial epiphyses in the axial plane, D – condyles of the right femur in the axial plane**

был переведен в онкогематологический центр республиканского уровня, где была выполнена открытая биопсия лимфатического узла справа и установлен диагноз: реактивная лимфаденопатия с увеличением паховых лимфоузлов. Состояние после открытой биопсии пахового лимфатического узла справа. Данных в пользу наличия онкопатологии не выявлено.

В возрасте 9,5 года пациенту выполнена биопсия очага склеродермоподобных кожных поражений в области правого бедра для исключения/подтверждения эластической псевдоксантомы. Описание и заключение биопсии: в эпидермисе выражена складчатость, истончение, сглаженность эпидермальных выростов, отмечается

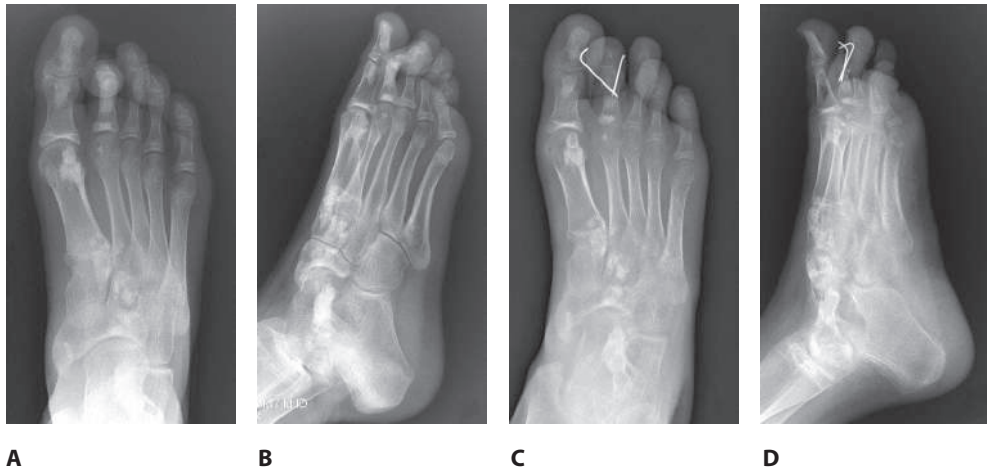
гиперкератоз складок; на всем протяжении гистологического препарата в дерме сильно выражена деструкция коллагеновых волокон; в глубоких отделах на границе с подкожно-жировой клетчаткой коллагеновые волокна, кроме деструкции, подверглись склерозу; убедительных данных в пользу наличия псевдоксантомы не обнаружено.

В 10-летнем возрасте у мальчика дебютировали периодические невыраженные боли ноющего характера в правой нижней конечности (в коленном суставе и в области голени), возникающие после физической нагрузки, купируемые местным применением НПВС. Отмечалось ограничение объема движений в правом коленном суставе. Сохранялись склеродермоподобные кожные поражения с уплотнением кожи в области правого бедра с его отеком, молоткообразная деформация II пальца правой стопы. Также отмечалось постепенное прогрессирование укорочения правой нижней конечности (до 3 см), сопровождаемое хромотой при ходьбе. Определялась компенсаторная правосторонняя грудопоясничная деформация позвоночника II степени. Ребенок получал консервативное лечение: массаж, физиотерапевтическое лечение, лечебная физкультура. Для коррекции разницы в длине нижних конечностей применялось ношение ортопедической обуви и подпяточников, для купирования болевого синдрома использовались НПВС.

Начиная с 12-летнего возраста склеродермоподобные кожные поражения у пациента не визуализировались, однако появился выраженный гипертрихоз правой нижней конечности (рис. 3).



**Рис. 3. Гипертрихоз пораженной конечности (получено информирование согласие на проведение фотосъемки и использование фотографии от пациента и его законного представителя)**  
**Fig. 3. Hypertrichosis of the affected limb (an informed consent for taking and using photos was obtained from the patient and his legal representative)**



**Рис. 4. Рентгенограммы правой стопы пациента: А, В – до оперативного лечения; С, D – после оперативного лечения (ортодрез проксимального межфалангового сустава II пальца правой стопы спицами)**

**Fig. 4. Right foot X-rays of the patient: A, B – before surgical treatment; C, D – after surgical treatment (orthrodesis of the proximal interphalangeal joint of the second finger of the right foot with knitting needles)**

В возрасте 14,5 года пациенту выполнено оперативное лечение по поводу молоткообразной деформации II пальца правой стопы (устранение деформации II пальца правой стопы, ортодрез проксимального межфалангового сустава спицами). На рис. 4 представлены рентгенограммы правой стопы пациента до и после оперативного лечения. На рентгенограммах, выполненных пациенту до оперативного лечения, визуализируются четко очерченные склеротические участки в фалангах I–II пальцев, в I–II плюсневых костях, костях предплюсны (медиальной, промежуточной клиновидных, ладьевидной и таранной костях) с деформацией фаланги II пальца правой стопы.

Для оценки минеральной плотности костной ткани (МПКТ) пациенту в возрасте 15 лет впервые проведена двухэнергетическая рентгеновская остеоденситометрия по стандартным педиатрическим программам исследования (поясничный отдел позвоночника (L1–L4), все тело без включения костей черепа (TBLH – total body less head)), а также дополнительно – исследование проксимальных отделов обеих бедренных костей. При обследовании для оценки минерализации костной ткани применялись такие показатели, как содержание костного минерала (BMC – bone mineral content) и минеральная плотность костной ткани (МПКТ, BMD – bone mineral density). Референтная база данных рентгеновского денситометра включала нормативные показатели по полу и возрасту, которые использовались для сравнения с ними показателей пациента. Результат сравнения представлялся в виде стандартного отклонения по отношению к соответствующим нормативным показателям. Согласно рекомендациям Международного общества клинической денситометрии сравнение с нормой проводилось по показателю Z-score (отражает величину стандартного



**Динамика денситометрических показателей пациента**  
**Changes in the patient's densitometric parameters over time**

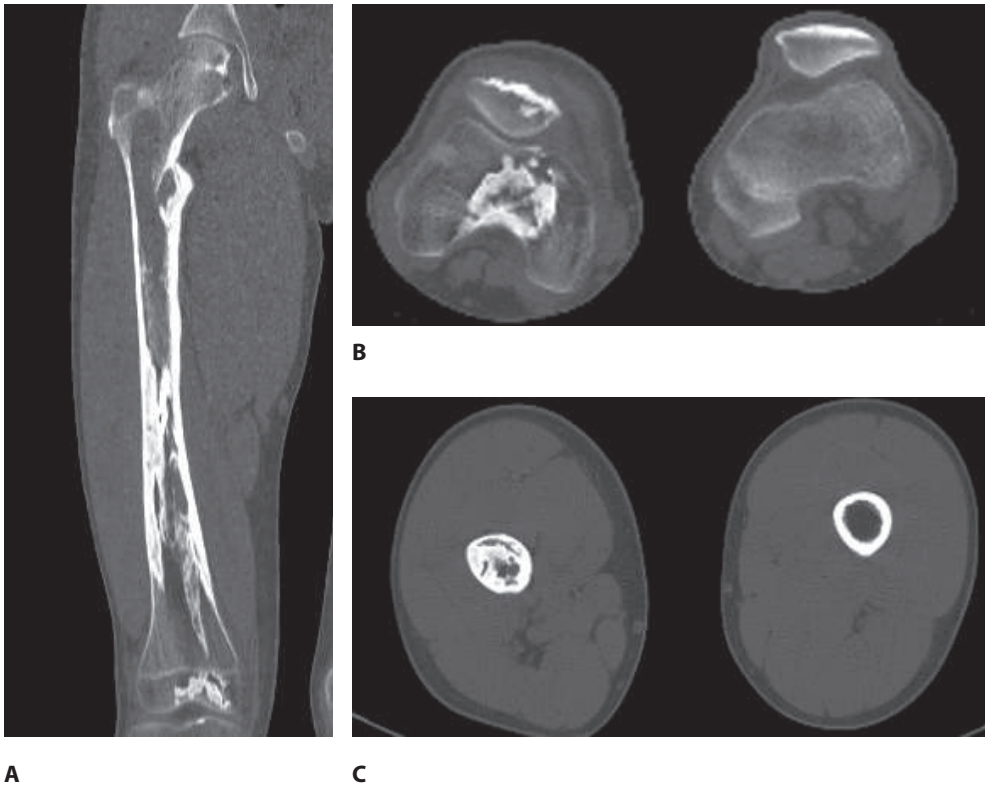
| Денситометрические показатели     |                        | 15 лет | 16 лет | 17 лет | 18 лет |
|-----------------------------------|------------------------|--------|--------|--------|--------|
| TBLH                              | BMD, г/см <sup>2</sup> | 0,771  | 0,808  | 0,890  | 0,874  |
|                                   | Z-score, SD            | -1,0   | -2,0   | -1,8   | -2,0   |
| L1-L4                             | BMD, г/см <sup>2</sup> | 0,680  | 0,672  | 0,746  | 0,748  |
|                                   | Z-score, SD            | -1,1   | -2,8   | -2,5   | -2,5   |
| Проксимальный отдел правого бедра | BMD, г/см <sup>2</sup> | 0,655  | 0,714  | 0,703  | 0,734  |
|                                   | Z-score, SD            | -2,8   | -2,5   | -2,6   | -2,5   |
| Проксимальный отдел левого бедра  | BMD, г/см <sup>2</sup> | 0,798  | 0,766  | 0,806  | 0,862  |
|                                   | Z-score, SD            | -1,5   | -2,0   | -1,9   | -0,7   |

отклонения показателей пациента от средневозрастной нормы). Показатели BMD при Z-score  $\leq -2$  SD расценивались как «низкая минеральная масса или минеральная плотность кости» для данного пола и возраста ребенка. По данным рентгеновской остеоденситометрии у обследованного пациента при первом проведении остеоденситометрии выявлена низкая МПКТ в проксимальном отделе правой бедренной кости (BMD=0,655 г/см<sup>2</sup>, Z-score=-2,8 SD). При проведении контрольных денситометрических исследований в последующем с кратностью через 12 месяцев в динамике зарегистрированы разнонаправленные изменения МПКТ в исследуемых областях скелета (см. в таблице).

В возрасте 15 лет пациенту при очередном обследовании выполнена КТ костей таза и нижних конечностей, продемонстрировавшая дальнейшее прогрессирование мелореостоза. На КТ-сканах визуализировались патологические очаговые изменения остеосклеротического характера в трубчатых костях, сочетающиеся с очагами тканевой плотности, локализованные в правой лобковой кости, на всем протяжении правой бедренной и правой большеберцовой костей, правых таранной и ладьевидной костей, во всех клиновидных, I-II плюсневых костях и фалангах I-II пальцев правой стопы (рис. 5).

В возрасте 17,5 года при проведении рентгенографии тазобедренных суставов на рентгенограмме выявлены признаки правостороннего коксартроза 3-й степени. При этом пациент периодически предъявлял жалобы на боли в правом тазобедренном и коленном суставах.

При консультации пациента в возрасте 18 лет врачом – травматологом-ортопедом верифицирован диагноз: мелореостоз, полиоссальная форма поражения. Вторичный коксартроз правого тазобедренного сустава 3-й степени. Укорочение правой нижней конечности на 3 см преимущественно за счет сегмента бедра. Сколиоз, правосторонняя грудопоясничная деформация 3-й степени тяжести. При выполнении контрольного КТ-исследования визуализировались патологические очаговые изменения остеосклеротического характера в правой лобковой кости, в головке правой бедренной кости, сохранялись линейные участки гиперостоза на всем протяжении правой бедренной и правой большеберцовой кости, очаговые остеосклеротические участки в надколеннике, правых таранной и ладьевидной костях, во всех клиновидных, I-II плюсневых и фалангах I-II пальцев правой стопы.



**Рис. 5. КТ-исследование пациента: А – правая бедренная кость во фронтальной плоскости, В – мыщелки бедренных костей в аксиальной плоскости, С – нижняя треть диафизов бедренных костей в аксиальной плоскости**  
**Fig. 5. CT of the patient: A – right femur in the frontal plane, B – condyles of the femurs in the axial plane, C – lower third of the diaphysis of the femurs in the axial plane**

## ■ ОБСУЖДЕНИЕ

При ретроспективном изучении хронологии развития мелореостоза в представленном клиническом случае становится очевидным, что первым клиническим проявлением заболевания, наблюдаемым у пациента начиная с 6-летнего возраста, было склеродермоподобное поражение кожи, по поводу которого он неоднократно консультировался врачом – педиатром участковым и дерматовенерологом. В дальнейшем, после травмы, появились деформация II пальца правой стопы, а еще позднее – незначительное уплотнение и отечность тканей правого бедра, не вызывавшие дискомфорта у пациента. В 8-летнем возрасте врачом – травматологом-ортопедом выявлены несоответствие длины нижних конечностей и компенсаторный сколиоз. В этом же возрасте врачом – детским кардиоревматологом заподозрено наличие у ребенка ювенильной склеродермии, панникулита, артрита, по поводу чего он был госпитализирован для обследования. При стационарном лечении после обнаружения

у пациента рентгенологических признаков остеосклероза в эпифизах костей коленного сустава, а также гиперостоза в большеберцовой и бедренной костях в ходе дифференциально-диагностического поиска были исключены ревматологическая, онкологическая и хирургическая патология костей. Правильный диагноз впервые верифицирован врачом – ортопедом-травматологом только после предварительного проведения рентгенографии, продемонстрировавшей классические рентгенологические признаки заболевания в виде «стекающего со свечи воска». Таким образом, с момента появления первых клинических проявлений заболевания до установления правильного диагноза прошло более двух лет. Очевидно, что своевременная верификация верного диагноза позволяет избежать необоснованных исследований (как инвазивных, так и неинвазивных) и неправильного лечения, которое может оказаться бесполезным или даже вредным для пациента.

Представленный клинический случай наглядно показывает определенные сложности диагностики мелореостоза, свидетельствующие о недостаточной информированности врачей педиатрического профиля о данном заболевании, что обусловлено, с одной стороны, невысокой распространенностью мелореостоза во всем мире, с другой стороны – бессимптомным или малосимптомным началом заболевания и его медленным прогрессированием.

Следует обратить внимание на то, что при возникновении подозрения на наличие мелореостоза чрезвычайно важно проведение рентгенологического исследования именно всей пораженной конечности, а не отдельного ее сегмента, так как при данном заболевании наблюдается преимущественно диафизарная локализация поражения костей, нередко с вовлечением в патологический процесс нескольких смежных костей скелета.

Динамика развития заболевания у пациента в представленном клиническом случае указывает на постепенное неуклонное прогрессирование клинической симптоматики и рентгенологических проявлений с течением времени. К 18-летнему возрасту у пациента наблюдалось распространение мелореостотического поражения на смежные кости таза с формированием вторичного коксартроза правого тазобедренного сустава 3-й степени и укорочением правой нижней конечности на 3 см, сопровождаемых периодическими болями в пораженной конечности, не оказывающих существенного влияния на повседневную деятельность пациента.

К сожалению, в настоящее время не существует эффективного специфического лечения мелореостоза. Применяемое лечение является симптоматическим, требующим участия многопрофильной команды специалистов.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Орфанные заболевания в последние годы оказываются в фокусе особого внимания исследователей и практических специалистов во всем мире. Учитывая редкость представленной в статье нозологии, ее малосимптомность на ранних стадиях развития и отсутствие единых алгоритмов лечения, описание каждого нового случая представляет большой клинический интерес для врачей разных специальностей. Следует надеяться, что представленный в статье обзор современной литературы по данной проблеме, а также приведенный клинический случай будут способствовать повышению внимания к орфанной патологии в целом, расширению и систематизации знаний врачей-специалистов педиатрического профиля по

особенностям развития мелореостоза у детей, позволяя обеспечить своевременную и раннюю диагностику этого заболевания, разработку персонифицированной адекватной тактики ведения пациента с участием междисциплинарной команды специалистов.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kotwal A., Clarke B.L. Melorheostosis: a Rare Sclerosing Bone Dysplasia. *Curr Osteoporos Rep.* 2017;15(4):335–342. DOI: 10.1007/s11914-017-0375-y.
2. Jha S., Fratzi-Zelman N., Roschger P., et al. Distinct Clinical and Pathological Features of Melorheostosis Associated With Somatic MAP2K1 Mutations. *J Bone Miner Res.* 2019;34(1):145–156. DOI: 10.1002/jbmr.3577.
3. Hoang V.T., Van H.A.T., Chansomphou V., Trinh C.T. The dripping candle wax sign of melorheostosis. *SAGE Open Med Case Rep.* 2020;8:2050313X20940564. DOI: 10.1177/2050313X20940564.
4. Leri A., Joanny J. Une affection non décrite des os hyperostose "en coulée" sur toute la longueur d'un membre ou "melorhéostose" *Bull Mem Soc Med Hosp Paris.* 1922;46:1141–1145.
5. Melorheostosis. Orphanet. Available at: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=2485](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=2485) accessed 10 June 2023).
6. Unger S., Ferreira C.R., Mortier G.R., et al. Nosology of genetic skeletal disorders: 2023 revision. *Am J Med Genet A.* 2023;191(5):1164–1209. DOI: 10.1002/ajmg.a.63132.
7. Buschke-Ollendorff syndrome. OMIM. Available at: <https://www.omim.org/entry/166700> (accessed 10 June 2023).
8. Melorheostosis, isolated. OMIM. Available at: <https://www.omim.org/entry/155950> (accessed 10 June 2023).
9. Kang H., Jha S., Deng Z., et al. Somatic activating mutations in MAP2K1 cause melorheostosis. *Nat Commun.* 2018;9(1):1390. DOI: 10.1038/s41467-018-03720-z.
10. Hellemans J., Preobrazhenska O., Willaert A., et al. Loss-of-function mutations in LEMD3 result in osteopoikilosis, Buschke-Ollendorff syndrome and melorheostosis. *Nat Genet.* 2004;36(11):1213–1218. DOI: 10.1038/ng1453.
11. Couto A.R., Bruges-Armas J., Peach C.A., et al. A novel LEMD3 mutation common to patients with osteopoikilosis with and without melorheostosis. *Calcif Tissue Int.* 2007;81(2):81–84. DOI: 10.1007/s00223-007-9043-z.
12. Ghai S., Sharma R., Ghai S. Mixed sclerosing bone dysplasia-a case report with literature review. *Clin Imaging.* 2003;27(3):203–205. DOI: 10.1016/s0899-7071(02)00516-8.
13. ICD-10. All-Russian classifiers. Available at: <https://classifier.su/mkb10/M85.8> (accessed 10 June 2023).
14. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. Available at: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/230405508/mms/other> (accessed 10 June 2023).
15. Franca P.M., Ferreira C.S., Figueiredo R., Matsushita J.P. Melorheostosis. *Radiol Bras.* 2015;48(1):60–61. DOI: 10.1590/0100-3984.2013.0019.
16. Iordache S., Cursaru A., Serban B., et al. Melorheostosis: A Review of the Literature and a Case Report. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(5):869. DOI: 10.3390/medicina59050869.
17. Charoenngam N., Nasr A., Shirvani A., Holick M.F. Hereditary Metabolic Bone Diseases: A Review of Pathogenesis, Diagnosis and Management. *Genes (Basel).* 2022;13(10):1880. DOI: 10.3390/genes13101880.
18. Smith G.C., Pingree M.J., Freeman L.A., et al. Melorheostosis: A Retrospective Clinical Analysis of 24 Patients at the Mayo Clinic. *PMR.* 2017;9(3):283–288. DOI: 10.1016/j.pmrj.2016.07.530.
19. Laliotis N.A., Konstantinidis P., Chrysanthou C.K., Papadopoulou L. Melorheostosis in an Adolescent with Limb Length Discrepancy and Management with Epiphysiodesis with Eight Plates. *J Orthop Case Rep.* 2019;9(5):7–10. DOI: 10.13107/jocr.2019.v09.i05.1508.
20. Willacy R.A., Clemmons J.A., Oyetan O., Khaleel I.M., Salib C.G., Wilson R.H. A rare case of melorheostosis of the hand in a pediatric patient [published correction appears in *J Orthop.* 2020 Dec 14;23:273]. *J Orthop.* 2019;16(5):451–453. DOI: 10.1016/j.jor.2019.06.023.
21. Fernandes C.H., Nakachima L.R., Santos J.B., Fernandes A.R., Jannini M.G., Faloppa F. Melorheostosis of the thumb and trapezium bone. *Hand (N Y).* 2011;6(1):80–84. DOI: 10.1007/s11552-010-9291-7.
22. Wordsworth P., Chan M. Melorheostosis and Osteopoikilosis: A Review of Clinical Features and Pathogenesis. *Calcif Tissue Int.* 2019;104(5):530–543. DOI: 10.1007/s00223-019-00543-y.
23. Artner J., Cakir B., Wernerus D., Reichel H., Nelitz M. Melorheostosis: current concepts in diagnosis and treatment – a review of literature (313 cases). *Journal of Musculoskeletal Research.* 2012;15(02):1230002. DOI: 10.1142/s0218957712300025.
24. Ethunandan M., Khosla N., Tilley E., Webb A. Melorheostosis involving the craniofacial skeleton. *J Craniofac Surg.* 2004;15(6):1062–1065. DOI: 10.1097/00001665-200411000-00038.
25. Bayya N., Fairfax A., Dey C., Butela S., Mikhon F. Axial melorheostosis: A rare presentation. *Radiol Case Rep.* 2020;15(11):2415–2417. DOI: 10.1016/j.radcr.2020.09.028.
26. Sureka B., Mittal M.K., Udhaya K., Sinha M., Mittal A., Thukral B.B. Melorheostosis: Two atypical cases. *Indian J Radiol Imaging.* 2014;24(2):192–195. DOI: 10.4103/0971-3026.134415.
27. Zhang C., Dai W., Yang Y., Tang Q., Yao Z. Melorheostosis and a review of the literature in China. *Intractable Rare Dis Res.* 2013;2(2):51–54. DOI: 10.5582/iridr.2013.v2.2.51.
28. Jha S., Cowen E.W., Lecky T.J., et al. Clinical Evaluation of Melorheostosis in the Context of a Natural History Clinical Study. *JBMR Plus.* 2019;3(8):e10214. DOI: 10.1002/jbmr.4.10214.
29. Jha S., Laucis N., Kim L., et al. CT analysis of anatomical distribution of melorheostosis challenges the sclerotome hypothesis. *Bone.* 2018;117:31–36. DOI: 10.1016/j.bone.2018.09.005.
30. Petrushin A.L., Tyusova N.N., Nekhoroshkova T.V. Sclerotic osteodysplasias. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2016;1(1):136–150. (in Russian). DOI: 10.21823/2311-2905-2016-0-1-136-150.
31. Freyschmidt J. Melorheostosis: a review of 23 cases. *Eur Radiol.* 2001;11(3):474–479. DOI: 10.1007/s0033000000562.

32. Hurley-Novatny A., Karantanas A.H., Papadakis G.Z., Bhattacharyya T., Jha S. Cross-Sectional Imaging Useful in Melorheostosis. *JBMR Plus*. 2021;5(4):e10472. DOI: 10.1002/jbm4.10472.
33. Izadyar S., Gholamrezanezhad A. Bone scintigraphy elucidates different metabolic stages of melorheostosis. *Pan Afr Med J*. 2012;11:21.
34. Fick C.N., Fratzl-Zelman N., Roschger P., et al. Melorheostosis: A Clinical, Pathologic, and Radiologic Case Series. *Am J Surg Pathol*. 2019;43(11):1554–1559. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001310.
35. Kang H., Jha S., Ilovic A., et al. Somatic SMAD3-activating mutations cause melorheostosis by up-regulating the TGF- $\beta$ /SMAD pathway. *J Exp Med*. 2020;217(5):e20191499. DOI: 10.1084/jem.20191499.
36. Long H.T., Li K.H., Zhu Y. Case report: severe melorheostosis involving the ipsilateral extremities. *Clin Orthop Relat Res*. 2009;467(10):2738–2743. DOI: 10.1007/s11999-009-0890-y.
37. Böstman O.M., Holmström T., Riska E.B. Osteosarcoma arising in a melorheostotic femur. A case report. *J Bone Joint Surg Am*. 1987;69(8):1232–1237.
38. Brennan D.D., Bruzzi J.F., Thakore H., O'Keane J.C., Eustace S. Osteosarcoma arising in a femur with melorheostosis and osteopathia striata. *Skeletal Radiol*. 2002;31(8):471–474. DOI: 10.1007/s00256-002-0495-y.
39. Murphy M., Kearns S., Cavanagh M., O'Connell D., Hurson B. Occurrence of osteosarcoma in a melorheostotic femur. *Ir Med J*. 2003;96(2):55–56.
40. Baer S.C., Ayala A.G., Ro J.Y., Yasko A.W., Raymond A.K., Edeiken J. Case report 843. Malignant fibrous histiocytoma of the femur arising in melorheostosis. *Skeletal Radiol*. 1994;23(4):310–314. DOI: 10.1007/BF02412370.
41. Kumar S., Jain V.K., Prabhakar R. Melorheostosis of upper limb: A report of four rare cases. *J Clin Orthop Trauma*. 2020;11(2):321–323. DOI: 10.1016/j.jcot.2019.06.009.
42. Saadallaoui Ben Hamida K., Ksontini I., Rahali H., et al. Atypical form of melorheostosis improved by pamidronate. *Tunis Med*. 2009;87(3):204–206.
43. Slimani S., Nezzar A., Makhloufi H. Successful treatment of pain in melorheostosis with zoledronate, with improvement on bone scintigraphy. *BMJ Case Rep*. 2013;2013:bcr2013009820. DOI: 10.1136/bcr-2013-009820.
44. Sathish M., Girinivasan C., Srinivasacholan C., Gowtham P. Bisphosphonate Therapy in the Management of Symptomatic Melorheostosis of Tibia. *J Orthop Case Rep*. 2021 11(9):103–106. DOI: 10.13107/jocr.2021.v11.i09.2436.
45. Semble E.L., Poehling G.G., Prough D.S., White R.E., Pisko E.J. Successful symptomatic treatment of melorheostosis with nifedipine. *Clin Exp Rheumatol*. 1986;4(3):277–280.
46. Byberg S., Abrahamsen B., Kassem M., Ralston S., Schwarz P. Clinical improvement in a patient with monostotic melorheostosis after treatment with denosumab: a case report. *J Med Case Rep*. 2018;12(1):278. DOI: 10.1186/s13256-018-1820-y.
47. John B., Sharma A., Pandey R.A. Managing Recurrence in Intraarticular Melorheostosis Involving the Knee Joint: A Case Report. *J Orthop Case Rep*. 2017;7(5):29–33. DOI: 10.13107/jocr.2250-0685.884.